

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 128067

Int. Cl. C 07 c 109/08 kl. 12q-13

Patentsøknad nr. 3318/69 Inngitt 15.8.1969

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 17.2.1970

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 24.9.1973

Prioritet begjært fra: 16.8.1968 Sveits,
nr. 12402/68

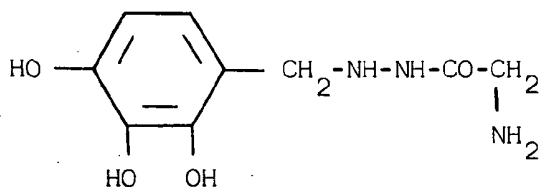
F.HOFFMANN-LA ROCHE & CO. Aktiengesellschaft,
Grenzacherstrasse 124-184, Basel, Sveits.

Oppfinnere: Giuseppe Bartholini, 3 Lindenweg, Basel og
Balthasar Hegedüs, 1 Im Marteli, Binningen,
begge: Sveits.

Fullmektig: A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av et terapeutisk
virksomt hydrazid og syreaddisjonssalter av dette.

Nærværende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for
fremstilling av et nytt terapeutisk virksomt hydrazid med
formel

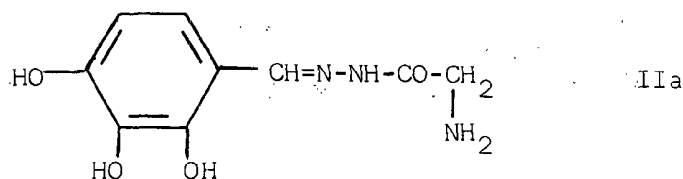


såvel som syreaddisjonssalter av dette.

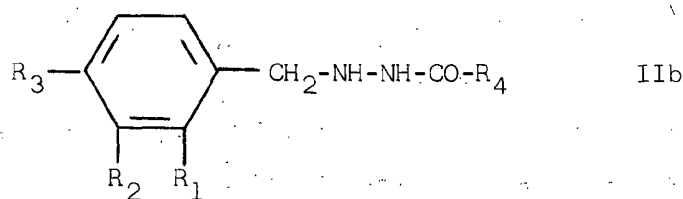
128067

2

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen karakteriseres ved at man hydrerer en forbindelse med formel



eller fortrinnsvis et syreaddisjonssalt herav, eller at man i en forbindelse med den generelle formel



hvor R_1 , R_2 og R_3 betyr hydroksygrupper eller til hydroksygrupper overførbare grupper, og R_4 aminometylgruppen ($-\text{CH}_2\text{-NH}_2$) eller en til aminometylgruppen overførbar gruppe, idet minst en av substituentene R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er forskjellig fra hydroksygruppen henh. fra aminometylgruppen, eller i et syreaddisjonssalt av en slik forbindelse, overfører til hydroksylgrupper og/eller aminometylgruppen den eller de overførbare grupper; og at man eventuelt omdanner en således erholdt base til et syreaddisjonssalt.

De i foran angitte formel IIb med R_1 , R_2 og R_3 betegnede til hydroksygrupper overførbare grupper er fortrinnsvis benzyloksygrupper. Disse grupper kan også være acetalgrupper, hvilke avleder seg fra acetaldehyd, aceton eller tetrahydropyran, f.eks. α -metoksy-etoksy, α -metoksy-isopropoksy og tetrahydropyranyloksy. Disse grupper kan overføres på i og for seg kjent måte ved hydrogenolyse, fortrinnsvis ved hjelp av katalytisk

hydrering, f.eks. med edelmetallkatalysatorer, som palladium- og platinkatalysatorer, til hydroksygrupper. Videre til hydroksygrupper overførbare grupper R_1 , R_2 og R_3 er f.eks. acyloksygrupper, som lavere alkanoyloksygrupper, hvilke ved hydrolyse er overførbare til hydroksygrupper.

Som til aminometylgruppen overførbare grupper R_4 kommer spesielt de følgende i betraktning:

karbobenzoksyaminometyl (benzyl-OCONH-CH₂-),
 benzylaminometyl (benzyl-NH-CH₂-),
 benzhydrylaminometyl [(C₆H₅)₂-CH-NH-CH₂-],
 benzyldenaminometyl (fenyl-CH=N-CH₂-),
 cyano (-CN), azidometyl (N₃-CH₂-),
 nitrometyl (O₂N-CH₂-),
 fenylazometyl (fenyl-N=N-CH₂-),
 hydroksiminometyl (HON=CH-),
 iminometyl (HN=CH-) og
 fenylhydrazonometyl (fenyl-NH-N=CH-).

Disse grupper kan på i og for seg kjent måte overføres ved hydrering til aminometylgruppen. Hertil egner seg såvel den katalytiske hydrering, som også reduksjonen med kjemiske reduksjonsmidler. Som katalysatorer kan såvel edelmetallkatalysatorer som palladium- og platinkatalysatorer, som også nikkel- og kobaltkatalysatorer anvendes. Som kjemiske reduksjonsmidler egner seg f.eks. metallhydrider.

Videre til aminometylgruppen overførbare grupper er:

formylaminometyl (OHC-NH-CH₂-),
 trifluoracetylaminometyl (F₃C-CONH-CH₂-),
 tritylaminometyl [(C₆H₅)₃C-NH-CH₂-],
 o-nitrofenylsufonylaminometyl (o-nitrofenyl-SO₂-NH-CH₂-)
 alkoksykarbonylaminometyl (alkyl-O-CONH-CH₂-) og
 fthalimidometyl.

Disse grupper kan omdannes på i og for seg kjent måte til

aminometylgruppen ved hydrolyse. For hydrolysen av formyl-aminometylgruppen egner seg f.eks. fortynnet alkoholisk salt-syre, mens trifluoracetylaminometylgruppen også kan hydrolyseres med fortynnet vandig ammoniak. For overføringen av fthalimidometylgruppen til aminometylgruppen anvendes fordelaktig hydrazin.

Videre til aminometylgruppen overførbare grupper er:

halogenmetylgrupper (Hal-CH_2-),
alkylsulfonyloksymetylgrupper ($\text{alkyl-SO}_2\text{-O-CH}_2-$),
arylsulfonyloksymetylgrupper ($\text{aryl-SO}_2\text{-O-CH}_2-$).

Disse grupper kan overføres ved omsetning med ammoniak i nærvær eller fravær av et oppløsningsmiddel til aminometylgruppen.

Videre til aminometylgruppen overførbare grupper er:

karboksamidometyl ($\text{H}_2\text{N-CO-CH}_2-$),
karbohydrazidometyl ($\text{H}_2\text{N-NH-CO-CH}_2-$),
karboksazidometyl ($\text{N}_3\text{OC-CH}_2$) og
karbalkoksyhydroksamidometyl ($\text{alkyl-COONH-CO-CH}_2$).

Disse grupper kan på i og for seg kjent måte ifølge den Hofmann'ske, Curtius'ske, Schmidt'ske og Lossen'ske avbygning overføres til aminometylgruppen.

En videre til aminometylgruppen overførbar gruppe er α -karboks- α -aminometylgruppen, hvilken ved dekarboksylering, f.eks. ved hjelp av oppvarming er overførbar til aminometylgruppen.

Når som fremgangsmåteprodukt basen faller ut, så kan denne overføres til et syreaddisjonssalt med en uorganisk eller en organisk syre, f.eks. til hydrokloridet, sulfatet, acetatet eller oksalatet. Saltene er på grunn av deres større bestandighet foretrukket overfor basen.

En foretrukken utførelsesform av fremgangsmåten ifølge oppfin-

nelsen består i at man katalytisk hydrerer et syreaddisjonssalt av N^1 -glycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksy-benzyliden)-hydrazid, spesielt hydrokloridet, fortrinnsvis under anvendelse av en palladium-kull-katalysator. Man oppnår herved direkte det tilsvarende salt av N^1 -glycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksybenzyl)-hydrazid.

Det samme produkt kan hensiktsmessig også oppnås ved at man katalytisk hydrerer et syreaddisjonssalt av N^1 -glycin- N^2 -(2,3,4-tribenzylloksy-benzyliden)-hydrazin, fortrinnsvis under anvendelse av en palladium-kull-katalysator. Herved inntreer først hydrogenolyse av benzyloksygruppene og deretter hydrering av benzylidengruppen, idet likeledes et salt av N^1 -glycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksybenzyl)-hydrazid oppnås.

De ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen som utgangsmaterialer anvendte forbindelser med formel IIa og IIb og deres salter kan oppnås etter i og for seg kjente metoder. Forbindelsen med formel IIa oppnår man ved omsetning av et syreaddisjonssalt av glycinhydrazid med 2,3,4-trihydroksybenzaldehyd.

Utgangsmaterialer med formel IIb, hvor substituentene R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er forskjellig fra hydroksygruppen henh. fra aminometylgruppen, kan oppnås ved omsetning av et tilsvarende substituert glycinhydrazid med et tilsvarende substituert benzaldehyd og etterfølgende hydrering av den erholdte benzytidenforbindelse, f.eks. ved hjelp av en platinkatalysator.

De etter fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen erholdte forbindelser (hydrazidet med formel I og dets syreaddisjonssalter) oppviser farmakologisk virkning, de innehar nemlig en dekarboksy-lase-hemmende virkning.

Av spesiell interesse er disse forbindelser ved at de i kombinasjon med L-dopa er fremragende midler til behandling av parkinsonisme. Videre virker de i kombinasjon med L-dopa antidepressivt og ved denne kombinasjon potenseres også den antidepressive virkning av tricykliske antidepressiva, f.eks. av "Imipramin".

128067

Det ble fastslått at hos rotter forsterker små doser (12 mg/kg) av N^1 -glycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksybenzyl)-hydrazid-hydroklorid i minst 4 timer den ved intraperitoneale eller orale administrasjon av L-3,4-dihydroksyfenylalanin (L-dopa) induuerte økning av denne aminosyre i blodet og i hjernen. Samtidig nedsettes sterkt økningen av catecholaminer (CA) og deres metaboliter, av fenolkarbonsyrsyrer, i blodet og andre perifere organer (hjerte, nyrer, ryggmarg), i hjernen dog betraktelig forsterket. Som følge av avtagelsen av catecholamininnholdet i periferien nedsettes også den perifere adrenergiske stimulering. På den annen side økes catecholamindepotet i de ekstrapyramidale hjernesentra overordentlig sterkt.

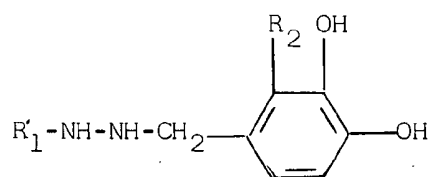
Det antas at disse effekter er følgen av en forholdsmessig selektiv inhibering av dekarboksylase ved N^1 -glycin-(2,3,4-trihydroksybenzyl)-hydrazid-hydroklorid i de ekstracerebrale organ. Som følge av den økede dopakonsentrasjon i blodet når større aminosyremengder til hjernen, hvor dekarboksyleringen til catecholaminer finner sted, da den cerebrale dekarboksylase praktisk talt ikke inhiberes. Denne selektive virkning av glycin-(2,3,4-trihydroksybenzyl)-hydrazid er vel følgen av en meget liten inntrengningsevne av denne forbindelse i hjernen. Således inhiberes ikke merkbart dekarboksylaseaktiviteten i hjernen hos dyr, hvilke ble injisert av glycin-(2,3,4-trihydroksybenzyl)-hydrazid-hydrokloridet, inntil doser på 50 mg/kg, mens i hjertet iakttas en ca. 80 %'ig inhibering allerede ved en dose på 25 mg/kg. På den annen side forårsaker forbindelsen, når man tilsetter den homogeniserte vev, såvel i hjernen som også i hjertet den samme dekarboksylaseinhibering.

For fastslåelse av virkningen på den ved dopa induuerte økning av catecholamininnholdet i hjernen ble N^1 -glycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksybenzyl)-hydrazin-hydrokloridet administrert forsøksdyrene (rotter) oralt i doser på 3 - 100 mg/kg. 30 minutter senere ble 3 mg/kg L-dopa administrert oralt og dyrene ble drept 1 time senere.

Det ble fastslått at 12 - 24 mg/kg av hydrazidet induserer den

maksimale økning av catecholaminet i rottehjernen. Denne verdi er ca. 60 ganger høyere enn den som oppnås ved administrasjon av L-Dopa alene.

Fra det tyske patent nr. 1.165.607 er N^1 -(polyhydroksybenzyl)- N^2 -(aminoacyl)-hydrazider med den generelle formel



hvor R_1 betyr acylresten av en naturlig α -aminosyre, og R_2 hydrogen eller hydroksylgruppen og deres salter kjent.

Overlegenheten for den ifølge nærværende oppfinnelse fremstilte forbindelse i sammenligning med de fra DAS nr. 1.165.607 kjente forbindelser kan påvises ved de følgende forsøksresultater:

Det ble målt de av L-Dopa induuerte økninger av catecholaminer (CA) i hjernen under anvendelse av

- (1) 12 mg/kg N^1 -D,L-serin- N^2 -(2,3,4-trihydroksybenzyl)-hydrazid-hydroklorid, produkt i eksempel 3 i DAS 1.165.607 (forbindelse A i nedenstående tabell);
- (2) en ekvimolar mengde av N^1 -D,L-alanin- N^2 -(2,3,4-trihydroksybenzyl)-hydrazid-hydroklorid, produkt i eksempel 6 i det samme utlegningsskrift (forbindelse B i tabellen); og
- (3) en ekvimolar mengde av det ifølge oppfinnelsen fremstilte N^1 -glycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksybenzyl)-hydrazid-hydroklorid (forbindelse C)

hos rotter, hvorved følgende verdier ga seg:

<u>Produkt</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
Økning av CA i arbitrære enheter	100	11,5	179

Fra dette gir seg at den ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelse har en større dekarboksylasehemmende virkning enn de kjente forbindelser A og B.

For antiparkinsonsbehandlingsformålet som også for behandlingsformålet av depressive tilstander kan kombinasjonen av de etter fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen oppnåelige forbindelser (av hydrazidet med formel I og dets syreaddisjonssalter) med L-Dopa administreres såvel som egentlig kombinasjon i en eneste doseringsform, som også skilt i to doseringsformer. Da det har vist seg hensiktsmessig at L-Dopa frisettes først etter hydrazidet, i legemet, skal ved administrasjon av en eneste doseringsform L-Dopaet foreligge i en slik form at det først avgis etter hydrazidet. En slik kombinasjon medforsinket Dopa-avgivelse kan f.eks. bestå av en kjerne av L-Dopa med et magesaftresistent overtrekk. Denne kjerne kan oppvise et ytre skikt, som inneholder hydrazidet eller hydrazidet kan være anbragt i form av et granulat sammen med den overtrukne L-Dopa kjernen i en kapsel. Ved parenteral administrasjon av kombinasjonen administreres hensiktsmessig først hydrazidet intramuskulært og, ca. 30 - 60 minutter senere, L-Dopa intravenöst.

Av vesentlig betydning er det mengdemessige forhold av hydrazid til L-Dopa. Dette skal utgjøre 0,5 - 2 vektsdeler, fortrinnsvis 1 vektdel pr. vektdel L-Dopa. Daglig administreres hensiktsmessig 225 - 600 mg hydrazid og 450 - 600 mg L-Dopa (oppdelt på 3 - 4 administrasjoner).

EKSEMPEL 1

24 g N^1 -glycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksybenzyliden)-hydrazid-hydroklorid suspenderes i 300 ml vann og hydreres med palladium-kull. Under temmelig rask opptagelse av 2,5 liter hydrogen går alt i oppløsning. Man nutsjer fra katalysatoren, konsentrerer oppløsningen under forminsket trykk til 40 - 50 ml og fortynner med 200 ml absolutt etanol. Krystallisasjonen finner sted i noen sekunder. Man lar stå natten over i kjøleskap, nutsjer fra og vasker med etanol, eter og petroleter. Råproduktet oppløses for ytterligere rensning i 40 ml vann ved høyst 40 - 50° og bringes til krystallisasjon ved tilsetning av 120 ml metanol. Det således erholdte N^1 -glycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksy-benzyl)-hydrazid-hydroklorid er hvite, i vann med nøytral reaksjons oppløselige krystaller. Smeltepunkt 179 - 182°.

Det herved som utgangsmateriale anvendte N^1 -glycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksy-benzyliden)-hydrazid-hydroklorid kan oppnås som følger:

15,4 g 2,3,4-trihydroksybenzaldehyd oppløses i 200 ml kokende vann og tilsettes på en gang 12,6 g glycin-hydrazid-monohydroklorid. Etter noen minutter blakker væsken seg og storkner i løpet av kort tid til en krystallgröt. Man avkjøler i isvann og nutsjer. Det vaskes med lite vann og mye aceton. Det således erholdte N^1 -glycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksy-benzyliden)-hydrazid-hydroklorid er hvite til svakt gulaktige krystaller og smelter ved 303 - 305° under spaltning.

EKSEMPEL 2

31,5 g N^1 -karbobenzoksyglycin- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksi-benzyliden)-hydrazid suspenderes i 300 ml metanol og 5 ml iseddik og hydreres med palladium-kull. Etter opptagelse av den beregnede hydrogenmengde tilsettes 6,1 ml benzylklorid og det hydreres videre inntil fornyet opphøring av hydrogenopptagelsen. Man nutsjer fra katalysatoren og inndamper oppløsningen i vakuum til en krystallgröt. Det erholdte produkt er identisk med den ifølge eksempel 1 erholdte forbindelse.

Det herved som utgangsmateriale anvendte N^1 -karbobenzoksyglycin- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksy-benzyliden)-hydrazid kan oppnås som følger:

22,3 g karbobenzoksy-glycin-hydrazid og 42,4 g 2,3,4-tribenzyloksybenzaldehyd oppløses i hver 300 ml kokende absolutt etanol, begge oppløsningene forenes med hverandre og kokes i 1 time. Etter avkjøling i isvann nutsjes og vaskes med alkohol og eter. Det således erholdte N^1 -karbobenzoksyglycin- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksy-benzyliden)-hydrazid smelter ved 140 - 142°.

EKSEMPEL 3

Ved hydrering av N^1 -karbobenzoksyglycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksybenzyliden)-hydrazid under anvendelse av en palladium-kullkatalysator, i en blanding av metanol, vann og iseddik, tilsetning av den beregnede mengde benzyklorid, viderehydrering og opparbeiding analogt eksempel 2 oppnår man en med produktet fra eksempel 2 identisk forbindelse.

Det herved som utgangsmateriale anvendte N^1 -karbobenzoksyglycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksy-benzyliden)-hydrazid kan oppnås som følger:

22,3 g karbobenzoksy-glycin-hydrazid oppløses i 300 ml kokende absolutt etanol og tilsettes 15,4 g 2,3,4-trihydroksybenzaldehyd. Etter kort koking avkjøles i isvann og nutsjes. Det således erholdte N^1 -karbobenzoksyglycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksybenzyliden)-hydrazid smelter ved 211 - 212°.

EKSEMPEL 4

N^1 -nitroacetyl- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksy-benzyliden)-hydrazid (oppnådd fra 28 g N^1 -bromacetyl- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksy-benzyliden)-hydrazid ifølge den nedenfor beskrevne fremgangsmåte) oppløses i 200 ml metanol og hydreres ved hjelp av en palladiumkatalysator analogt eksempel 2, idet via N^1 -glycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksybenzyliden)-hydrazid N^1 -glycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksybenzyl)-hydrazidet dannes, dets hydroklorid tilsvarer det etter eksempel 1 erholdte produkt.

Det herved som utgangsmateriale anvendte N^1 -nitro-acetyl- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksy-benzyliden)-hydrazid kan fremstilles som følger:

28 g N^1 -bromacetyl- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksy-benzyliden)-hydrazid røres i 200 ml dimetylformamid ved værelsetemperatur, idet til blandingen tilsettes 7,7 g sølvnitrit porsjonsvis. Reaksjonsblandingens røres videre natten over ved værelsetemperatur, utfelt sølvbromid filtreres fra og konsentreres under forminsket trykk til ca. 50 ml. Deretter fortynnes med kloroform og vaskes i skilletrakt 4 til 5 ganger med vann, tørkes med natriumsulfat og inndampes under forminsket trykk. N^1 -nitroacetyl- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksy-benzyliden)-hydrazidet blir herved tilbake som en gul, seig olje.

N^1 -bromacetyl- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksy-benzyliden)-hydrazidet kan på sin side fremstilles som følger:

11 g 2,3,4-tribenzyloksy-benzaldehyd oppløses i 200 ml kokende, absolutt etanol og tilsettes en friskt tilberedt blanding av 6,5 g bromacetylhydrazid-hydroklorid (smeltepunkt $180 - 181^{\circ}\text{C}$, fremstilt ved omsetning av bromeddiksyre og N-hydroksysuccinimid i nærvær av N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, reaksjon av den derved erholdte bromacetyl-N-hydroksy-succinimidester med karbobenzoksyhydrazin i eddikester ved $0 - 5^{\circ}\text{C}$ og behandling av det derved erholdte bromacetyl-karbobenzoksyhydrazid med iseddik/hydrogenbromid), 3,9 ml trietylamin og 15 ml vann. Reaksjonen utføres meget raskt og fra 2 til 3 minutter er kolbeinnholdet størknet til en krystallgröt. Man avkjøler, filtrerer og vasker med etanol og eter. Det således erholdte N^1 -bromacetyl- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksy-benzyliden)-hydrazid danner hvite, tungt oppløselige krystaller, hvilke smelter ved $175 - 176^{\circ}$.

EKSEMPEL 5

N^1 -azidoacetyl- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksy-benzyliden)-hydrazid hydreres analogt eksempel 2, idet via N^1 -glycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksy-benzyliden)-hydrazidet N^1 -glycin- N^2 -(2,3,4-trihydrok-

128067

sybenzyl)-hydrazidet dannes, dets hydroklorid tilsvarer det etter eksempel 1 erholdte produkt.

Det derved som utgangsmateriale anvendte N^1 -azidoacetyl- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksy-benzyliden)-hydrazid kan oppnås som følger:

28 g N^1 -bromacetyl- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksy-benzyliden)-hydrazid tilsettes porsjonsvis i 200 ml dimetylformamid under røring 3,3 g natriumazid. Etter vanlig opparbeidelse oppnår man N^1 -azidoacetyl-forbindelsen i form av en olje.

EKSEMPEL 6

15 g N^1 -tritylglycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksy-benzyliden)-hydrazid suspenderes i 400 ml metanol og hydreres med palladiumkull. Etter opptagelse av 1 mol hydrogen filtreres fra katalysatoren og til filtratet tilsettes 15 ml iseddik. Man oppvarmer i ca. 10 - 15 minutter på dampbadet og avkjøler deretter i isvann. Det utfelte trifenyلكarbinol nutsjes fra og filtratet innstilles på pH 2 - 3 ved tilsetning av alkoholisk saltsyre. Man inndamper under forminsket trykk til 100 ml, fjerner ennå utfelt trifenyلكarbinol ved filtrering og fortsetter inndampningen inntil sluttproduktet begynner å utkrystallisere. Dette produkt tilsvarer den etter eksempel 1 fremstilte forbindelse.

Det herved som utgangsmateriale anvendte N^1 -tritylglycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksy-benzyliden)-hydrazid kan fremstilles som følger:

En blanding av 6,6 g trityl-glycin-hydrazid (J.A.C.S. 78, 1359) og 3,1 g 2,3,4-trihydroksy-benzaldehyd kokes i 100 ml alkohol i 2 - 3 timer. Natten over utkrystalliserer i kjøleskap N^1 -tritylglycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksy-benzyliden)-hydrazid med smeltepunkt 148 - 150°C.

EKSEMPEL 7

N^1 -formylglycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksybenzyliden)-hydrazid (fremstilt ved omsetning av 5,1 g formyl-glycin-hydrazid (J. Chem.Soc.1954, 1039) med 6,3 g 2,3,4-trihydroksy-benzaldehyd)

hydreres, suspendert i 200 ml metanol, i nærvær av en palladium-kull-katalysator. Etter opptagelse av 1 mol hydrogen danner en oppløsning seg. Katalysatoren filtreres fra, og det klare filtrat bringes på en pH-verdi på 1 - 2 med metanolisk saltsyre. Deretter lar man oppløsningen stå ved værelsetemperatur i 2 - 3 dager, idet avspaltning av formylgruppen inntreffer. Man konsentrerer under forminsket trykk inntil begynnende krystallisasjon og lar produktet utkrystallisere. Man oppnår en forbindelse som tilsvarer produktet i eksempel 1.

EKSEMPEL 8

En blanding av 10,6 g trifluoracetyl-glycin-hydrazid (Chem. Ber. 92 (1959) 313) og 6,3 g 2,3,4-trihydroksey-benzaldehyd suspenderes i 200 ml metanol og hydreres etter tilsetning av 7,1 ml trietylamin med palladiumkull. Etter opptagelse av 1 mol hydrogen filtreres katalysatoren fra og filtratet tilsettes 10 ml 2-n metanolisk ammoniak og står til henstand i 24 timer under nitrogen ved værelsetemperatur. Herved finner avspaltningen av trifluoracetylgruppen sted. Man gjør med alkoholisk saltsyre svakt sur (pH 2,5 - 3) og konsentrerer under forminsket trykk til 100 ml. Utskilt ammoniumklorid filtreres fra og filtratet konsentreres inntil begynnende krystallisasjon (ca. 60 ml). Det utfelte produkt er identisk med det etter eksempel 1 erholdte produkt.

EKSEMPEL 9

En blanding av 6,25 g glycin-hydrazid og 41,4 g 2,3,4-tribenzyl-oksyy-benzaldehyd kokes i 500 ml alkohol i 3 - 4 timer. Den etter avkjøling utskilte viskose masse blir fast etter ca. 2 - 3 dager. Man nutsjer fra og utvasker med alkohol og eter. Det således erholdte N¹-(2,3,4-tribenzyloksi-benzyliden-glycin)-N²-(2,3,4-tribenzyloksi-benzyliden)-hydrazid smelter ved 110 - 115° under spaltning.

10 g av det foran nevnte produkt suspenderes i 300 ml metanol og hydreres inntil avslutning av hydrogenopptagelsen med palladiumkull. Herved finner igjenoppløsning sted. Man filtrerer fra katalysatoren, gjør med alkoholisk saltsyre svakt sur (pH

2,5 - 3) og konsentrerer under forminskjet trykk inntil begynnende krystallisasjon. Det således erholdte produkt er identisk med det etter eksempel 1 oppnådde.

EKSEMPEL 10

11 g fthalyl-glycin-hydrazid (C.A.52. 14540^d) suspenderes i 300 ml kokende alkohol og tilsettes 6,7 g 2,3,4-trihydroksy-benzaldehyd. Man koker i ca. 2 timer, hvorpå en klar oppløsning dannes. Etter tilsetning av palladiumkull hydreres inntil opphøring av hydrogenopptagelsen, filtreres fra katalysatoren og filtratet tilsettes 1,5 ml hydrazinhydrat. Etter henstand natten over nutsjes utfelt fthalylhydrazid fra og filtratet ansyres svakt med alkoholisk saltsyre, (pH 2,5 - 3). Man konsentrerer under forminskjet trykk 100 ml og filtrerer fra utfelt hydrazin-hydroklorid. Filtratet konsentreres videre til 60 ml, hvorpå reaksjonsproduktet begynner å falle ut. Det er identisk med den etter eksempel 1 fremstilte substans.

EKSEMPEL 11

8,9 g benzyl-glycin-hydrazid (Arch.Pharm.295.697) kokes sammen med 6,7 g 2,3,4-trihydroksy-benzaldehyd i 300 ml metanol i 3 - 4 timer under tilbakelöp og hydreres deretter etter tilsetning av palladiumkull. Etter avsluttet hydrogenopptagelse filtreres katalysatoren fra, ansyres svakt med alkoholisk saltsyre (pH 2,5 - 3) og konsentreres under forminskjet trykk inntil begynnende krystallisasjon. Det erholdte produkt er identisk med den etter eksempel 1 erholdte substans.

EKSEMPEL 12

17,8 g karbobenzoksyamino-malonsyre-benzylester-hydrazid (fremstilt ved innvirkning av hydrazinhydrat på karbobenzoksy-malonsyre-benzylester-metylester) kokes sammen med 21,3 g 2,3,4-tribenzyloksy-benzaldehyd i 1 liter metanol i 3 - 4 timer, idet langsam opplösning inntreer og mot slutten av reaksjonen utfelles produktet delvis. Man lar avkjöle til værelsetemperatur og hydrerer etter tilsetning av palladiumkull inntil opphøring av hydrogenopptagelsen. Katalysatoren filtreres fra, opplösningen ansyres svakt med alkoholisk saltsyre (pH 2,5 - 3)

og konsentreres inntil begynnende krystallisasjon under forminsket trykk. Produktet er identisk med den ifølge eksempel 1 erholdte substans.

EKSEMPEL 13

6 g malonsyre-halvhydrazid (B. 54. 1432) oppløses i 200 ml alkohol og tilsettes 6,7 g 2,3,4-tribenzyloksy-benzaldehyd. Man oppvarmer i 30 minutter under tilbakelöp og tilsetter så palladiumkull hertil og hydrerer. Etter avsluttet hydrogenopptagelse filtreres katalysatoren fra og inndampes under forminsket trykk. Det blir tilbake en brun olje, som under avkjöling opplöses i 60 ml konsentrert svovelsyre. Under isavkjöling innförer man porsjonsvis 3,3 g natriumazid og lar stå natten över ved værelsetemperatur. Deretter fortynnes med isvann til 500 ml og sulfationene fjernes ved tilsetning av bariumklorid. Etter franutsjing av bariumsulfatet inndampes under forminsket trykk og törkes etter tilsetning av metanol og flere gangers inndampning av opplösningen. Til slutt fortynner man med alkohol til 400 ml og nutsjer natriumkloridet fra. Filtratet innstilles, hvis nödvendig, med alkoholisk saltsyre på pH = 2,5 - 3 og den med kull klargjorte opplösning konsentreres under forminsket trykk inntil begynnende krystallisasjon. Det erholdte produkt er identisk med det etter eksempel 1 fremstilte.

EKSEMPEL 14

32,5 g N^1 -(N-benzyloksykarbonyl-glycin)- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksy-benzyl)-hydrazid-hydroklorid suspenderes i 500 ml metanol og hydrogeneres etter tilsetning av 0,5 mol metanolisk saltsyre ved hjelp av en palladium-kull-katalysator under normalbetingelser. Etter opptagelse av 4 mol hydrogen avbrytes hydrogeneringen, katalysatoren filtreres fra og filtratet konsentreres under redusert trykk. Konsentratet fortynnes med absolutt etanol. N^1 -glycin- N^2 -(2,3,4-trihydroksy-benzyl)-hydrazid-hydrokloridet som skiller seg ut krystallinsk etter 12 timers henstand over natten smelter ved 179-182°C.

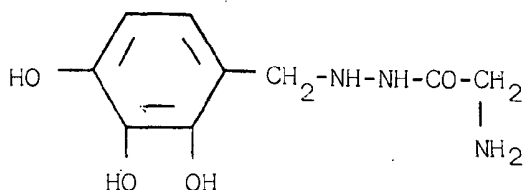
Det som utgangsmateriale anvendte N^1 -(N-benzyloksykarbonyl-glycin)- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksy-benzyl)-hydrazid-hydroklorid kan f.eks. fremstilles som følger:

22,5 g benzyloksykarbonyl-glycin-hydrazid og 42,4 g 2,3,4-tribenzyloksy-benzaldehyd oppløses adskilt i hver 300 ml kokende metanol. Oppløsningene forenes og holdes 1 time ved kokning under tilbaketilbakebetingelser. Derpå kjøles reaksjonsoppløsningen. Det utfallende N^1 -(N-benzyloksykarbonyl-glycin)- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksy-benzyliden)-hydrazid smelter ved 140-142°C.

40 g av det oppnådde produkt oppløses ved koketemperaturen i 1000 ml 90%'s etanol. Oppløsningen tilsettes ved koketemperaturen porsjonsvis 450-500 g 5%'s natriumamalgam. pH-verdien for blandingen holdes ved leilighetsvis tilsetning av iseddik på 7,5 - 8. Reaksjonsoppløsningen kjøles deretter og inndampes etter fraskillelse av kvikksølv under redusert trykk. Resten fordeles mellom eter og vann. Eterfasen skilles fra og tørkes over natriumsulfat. Det N^1 -(N-benzyloksykarbonyl-glycin)- N^2 -(2,3,4-tribenzyloksybenzyl)-hydrazid som krystalliserer ut etter lengere henstand ved -15°C smelter ved 80 - 82°C.

P a t e n t k r a v

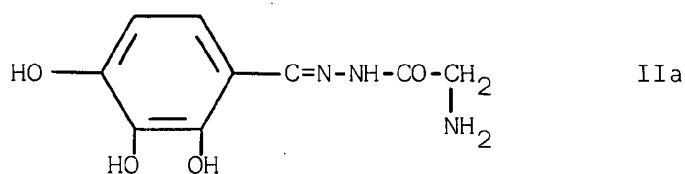
1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av et terapeutisk virksomt hydrazid med formel



I

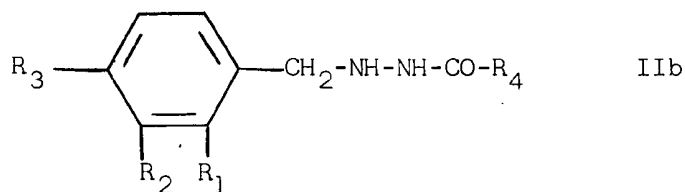
såvel som syreaddisjonssalter herav, k a r a k t e r i -
s e r t v e d

a) at man hydrerer en forbindelse med formel



eller fortrinnsvis et syreaddisjonssalt herav, eller

b) at man i en forbindelse med den generelle formel



hvor R_1 , R_2 og R_3 betyr hydroksygrupper eller til
hydroksygrupper overførbare grupper og

R_4 aminometylgruppen eller en til aminometyl-
gruppen overførbar gruppe, idet minst en av sub-
stituentene R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er forskjellig fra
hydroksygruppen henh. fra aminometylgruppen,

eller i et syreaddisjonssalt av en slik forbindelse, overfører
til hydroksylgrupper og/eller aminometylgruppen den eller de
overførbare grupper;

og at man eventuelt omdanner en således erholdt base til et
syreaddisjonssalt.

Anførte publikasjoner:

Tysk utl. skrift nr. 1165607 (12q-13)