

18 JUN



PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 2986/1 + 2/E

20 9841

20 9841

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

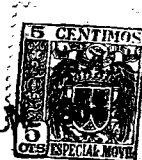
"Procedimiento para la obtención de nuevas piridazonas"

=====

SOLICITANTE: C I B A, Société Anonyme, entidad suiza,
domiciliada en Basilea, Suiza.

=====

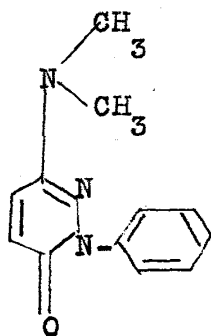
- Forma objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de compuestos de 6-amino-2-arilo-piridazona-(3) , particularmente de aquellos compuestos en los que representa arilo un radical aromático, todo lo más binuclear, ante todo un radical de fenilo; y donde amino es un grupo am nico insustituido, o bien un grupo de alquilamino, tal como un grupo de metilo, etilo, propilo o butilo-am nico; un grupo dialquilamino, como un grupo dimetilo o dietilo-am nico; o un grupo alquilenamino, como un grupo piperidino, pirrolidino o morfolino; así como de sus sales.
- 5.
- 10.



18 JUN 1953
- 2 - 20 9841

Ventajosamente, estos compuestos están además sustituidos, así por ejemplo con preferencia el núcleo piridazínico por grupos de alquilo, grupos amino libres o sustituidos, tales como grupos de dimetilamino, o por átomos de halógeno.

15. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas y han de encontrar aplicación como medicamentos o productos intermedios mostrando un efecto antipirético y analgético. Muy especialmente valiosos son los compuestos de 6-mono o dimetilamino-2-fenilo-piridazona-(3), ante
20. todo la 6-dimetilamino-2-fenilo-piridazona-(3), de la fórmula



25.

Se obtienen los nuevos compuestos si en compuestos de 2-arilo-piridazona-(3), que poseen en posición "6" un sustituyente susceptible de ser transformado en un grupo amínico,

30. se transforma dicho sustituyente en un grupo amino y, si se desea, se transforma en compuestos así obtenidos, con un grupo nitro como sustituyente en el radical de arilo, dicho grupo nitro en un grupo amino.

- Así se pueden poner en reacción con amoniaco o aminas,
35. las piridazonas del tipo mencionado, que poseen en posición "6" un sustituyente intercambiable; tal sustituyente es, por ejemplo, un átomo de halógeno, especialmente de cloro, o también un oxigrupo sustituido, tal como un grupo fenoxi, o

18 JUN.
- 3 - 209841



40. mercapto, como un grupo metilomercapto. De acuerdo con otra forma de realización del procedimiento, se transforma un sustituyente en posición "6" transformable mediante reducción o desintegración en el grupo amino, por ejemplo un grupo nitro o carboxilo, en dicho grupo amino por el método de por sí conocido.
45. Caso de tener la piridazona, empleada como materia prima, otro sustituyente transformable en un grupo amino, éste sustituyente podrá también ser transformado en tal grupo amino, simultáneamente o en caso eventual a posteriori, con la formación de un grupo amino en posición "6".
50. De acuerdo con esto se puede hacer reaccionar por ejemplo, una 2-arilo-6-cloro-piridazona-(3) que tiene en posición "4" o "5" otro átomo de cloro, con dimetilamina obteniendo la correspondiente bis-dimetilamino-2-arilo-piridazona-(3); o bien se puede transformar, en forma de por sí conocida, una 6-amino-2-(p-nitro-fenilo)-piridazona-(3)
55. obtenida, en una 6-amino-2-(p-amino-fenilo)-piridazona-(3).
Puede realizarse la reacción en presencia o ausencia de diluyentes y/o agentes de condensación y/o catalizadores, en recipientes abiertos o cerrados a presión.
60. Las materias primas empleadas según este procedimiento, son conocidas o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos. Los nuevos compuestos de 2-arilo-6-halógeno-piridazona-(3) pueden obtenerse según el procedimiento de la solicitud de patente referenciada Case 3074/1 + 2, presentada con esta misma fecha por la sociedad solicitante, por ejemplo si se tratan compuestos de 2-arilo-6-oxi-piridazona-(3), o bien sus formas tautómeras, con agentes halogenizantes. Entre estos, se prestan particularmente los halogenuros del
- 65.

- 4 - 20 9841



70. ácido fosfórico, como oxiclорuro fosfórico, pentacloruro o pentabromuro fosfórico. La reacción se realiza preferentemente a temperatura aumentada, es decir, a 100°C o más.

Según el método de trabajo empleado, se obtienen los nuevos compuestos en forma de sus bases libres o sales que permiten su transformación ^{mútua} de una manera usual.

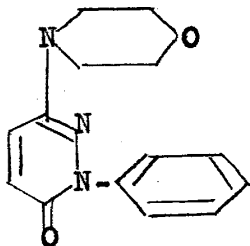
75. En los siguientes ejemplos se describe la invención más detalladamente, rigiendo entre parte en peso y parte volumétrica la relación existente entre el gramo y el centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.

EJEMPLO 1.

80. 57 partes en peso de 2-fenilo-6-cloro-piridazona-(3) se calientan durante 10 horas a 150° C. con 140 partes en peso de morfolina. La mezcla de reacción se disuelve en caliente, en 630 partes vol. de ácido clorhídrico 2 veces normal y se filtra por aspiración después de enfriar. El residuo se

85. disuelve caliente en etanol al 96% y en caliente se ajusta la solución en forma alcalina mediante adición de amoníaco acuoso concentrado, se filtra sobre carbón animal y se agrega agua, cristalizando entonces, en frío, y filtrándose por succión, la 6-morfolino-2-fenilo-piridazona-(3), de la fórmula

90.



95. y un punto de fusión a 181-183° C. después de recristalizada en etanol-agua.

La 2-fenilo-6-cloro-piridazona-(3) empleada

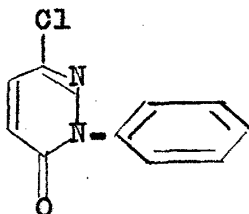


- 5 - 20 984 1

en concepto de materia prima, puede prepararse del modo siguiente:

- 235 partes en peso de anhídrido maleínico se
100. disuelven en 2000 partes vol. de ácido acético glacial y se hierven durante 3 horas al reflujo con una solución de 270 partes en peso de fenilhidrazina en 500 partes vol. de ácido acético glacial. A continuación se vierte la solución caliente, removiendo sobre 700 partes vol. de agua, presentándose cristalización.
105. Se filtra la mezcla refrigerada por succión, se lava el residuo con agua, se disuelve para su purificación en solución de sosa l-n, y después de filtrar se vuelve a precipitar con ácido clorhídrico 2 veces normal. Se filtra el producto precipitado por succión, se lava con
110. agua y se seca. La 2-fenilo-6-oxi-piridazona-(3) así obtenida funde a 272-274° C. 100 partes en peso de la misma se calientan durante 1 hora al baño María hirviendo con 750 partes vol. de oxiclóruo fosfórico, se vierte la solución, removiendo con cuidado, sobre 5.500 partes en peso de
115. hielo y, después de dejar reposar durante 1 hora en frío, se filtra el producto precipitado por succión. Se le lava con agua y se recristaliza en agua. La 2-fenilo-6-cloro-piridazona-(3), así obtenida, de la fórmula

120.



funde a 116-118° C.



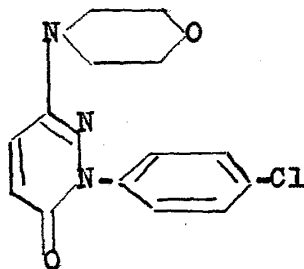
209841

EJEMPLO 2.

125. 12 partes en peso de 2-(p-clorofenilo)-6-cloro-piridazona-(3) se calientan con 25 partes en peso de morfolina durante 10 horas a 150° C. A continuación se hierve la mezcla de reacción en un exceso de ácido clorhídrico 2 veces normal y se filtra por succión la fracción insoluble.

130. Se le disuelve en caliente en etanol al 96%, se ajusta la solución en forma alcalina mediante amoniaco acuoso concentrado, se filtra en caliente sobre carbón animal y se agrega agua. Al enfriar cristaliza la 6-morfolino-2-(p-clorofenilo)-piridazona-(3) de la fórmula

135.



140. que se filtra por succión y que, una vez recristalizada en etanol-agua, funde a 164-166° C.

La 2-(p-clorofenilo)-6-cloro-piridazona-(3) empleada como materia prima, puede prepararse de la siguiente manera:

66 partes en peso de p-clorofenilhidrazina en 122 partes vol. de ácido acético glacial, se adicionan a una solución de 76 partes en peso de anhídrido maleínico en 670 partes de ácido acético glacial y se calienta la mezcla hasta hervir, durante 3 horas al reflujo. A la solución caliente se agregan 240 partes vol. de agua y se deja cristalizar, refrigerando. Se filtra el producto cristalizado por succión, se lava con agua y se seca. 49 partes en peso de

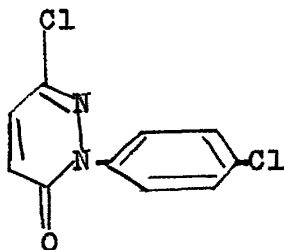


209841

- 7 -

155. la 2-p-clorofenilo-6-oxi-piridazona-(3) así obtenida, que funde a 280-282° C. se calientan con 300 partes vol. de oxicloloruro fosfórico durante 1 hora sobre el baño Maria hirviendo. Se vierte la solución, agitando con cuidado sobre hielo, y después de reposar algun tiempo en frio, se filtra el producto precipitado por succión, se lava con agua y se seca. La 2-(p-clorofenilo)-6-cloro-piridazona-(3) así obtenida, de la fórmula

160.

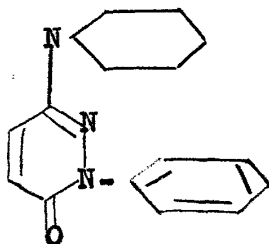


funde, una vez recristalizada en benzol-esencia de petroleo, a 138-140° C.

165. EJEMPLO 3.

41'2 partes en peso de 2-fenilo-6-cloro-piridazona-(3) se calientan con 120 partes vol; de piperidina en el recipiente cerrado durante 6 horas a 180° C. Una vez enfriado, se filtra el contenido del recipiente mediante succión, se lava el residuo con esencia de petroleo, se le disuelve, en calienta en etanol al 96%, se ajusta la solución en forma alcalina mediante adición de amoniaco acuoso concentrado, y se añade agua. En frio cristaliza la 6-piperidino-2-fenilo-piridazona-(3), de la fórmula

175.





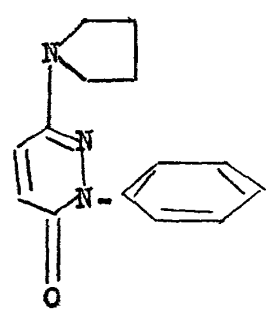
- 8 - 209841

180. que se filtra por succión, fundiendo a 111-113° C., después de recrystalizar varias veces en benzol-esencia de petroleo y alcohol-agua, agregando carbón animal.

EJEMPLO 4.

185. 41'2 partes en peso de 2-fenilo-6-cloro-piridazona-(3) se calientan con 60 partes en peso de pirolidina en recipiente cerrado durante 6 horas a 150-155° C. El contenido del recipiente se digiere en caliente, en un exceso de ácido clorhídrico 2 veces normal, se filtra después de enfriar, por succión y se lava con agua. Se disuelve caliente en etanol al 96%, se ajusta la solución en forma alcalina con amoniaco acuosos concentrado y se filtra sobre carbón animal. Después de adicionar agua, cristaliza en frio la 6-pirolidino-2-fenilo-piridazona-(3), de la fórmula

195.



Se filtra por succión y se recrystaliza en etanol-agua, fundiendo a 161-163° C.

EJEMPLO 5.

200. 10'3 partes en peso de 2-fenilo-6-cloro-piridazona-(3) se calientan con una solución etilalcoholica al 31'5% de dimetilamina que contiene 20 partes en peso de dimetilamina, en recipiente cerrado durante 6 horas a 150-155° C. Después de enfriar se filtra por succión el producto cristalizado y se recrystaliza varias veces en benzol-esencia de petroleo.

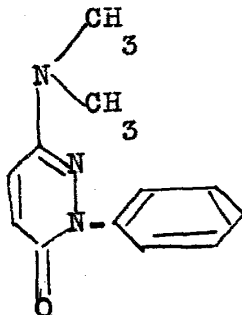
205;



- 9 - 209841

La 6-dimetilanimo-2-fenilo-piridazona-(3) así obtenida de la fórmula

210.



funde a 130-132° C.

EJEMPLO 6.

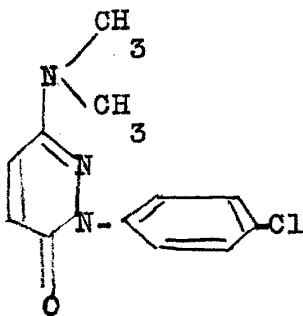
215.

12 partes en peso de 2-^p-clorofenilo-6-cloro-piridazona-(3) se calientan en recipiente cerrado durante 6 horas a 150-155° C., con una solución etilalcohólica al 31'5% de dimetilamina, que contiene 20 grs. de dimetilamina. Una vez enfriado, se filtra el contenido del recipiente por succión,

220.

recristalizando el residuo varias veces en benzol, empleando carbón animal. La 6-dimetilanimo-2-p-clorofenilo-piridazona-(3), de la fórmula

225.



funde a 174-176° C.

EJEMPLO 7.

8'2 partes en peso de 2-fenilo-6-cloro-piridazona-(3)

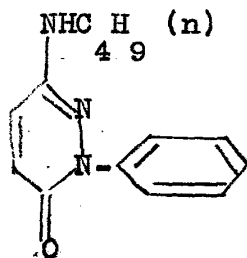


18 JUN

- 10 -

209841

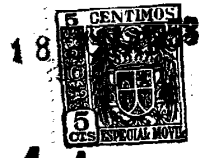
230. se calientan junto con 30 partes vol. de n-butilamina en recipiente cerrado durante 10 horas a 140-150° C. A continuación se elimina el exceso de butilamina en el vacío a 90° C. y se disuelve el residuo caliente en etanol al 96%. Se ajusta la solución caliente en forma alcalina mediante amoniaco acuoso concentrado, se añade mucha agua y se extrae con éter. Una vez evaporado el éter separado y secado, queda un residuo que, después de secado en el vacío a 90° C. se recristaliza varias veces en benzol-esencia de petróleo, agregando carbón animal. La 6-n-butilamino-2-fenilo-piridazona-(3) así obtenida, de la fórmula
- 240.



245. funde a 126-128° C.

EJEMPLO 8.

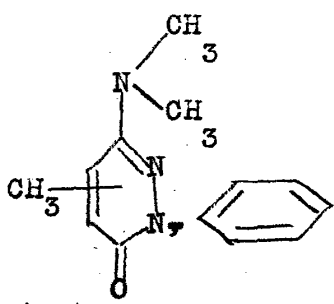
- 4'2 partes en peso de 2-fenilo-4- (o 5)-metilo-6-cloro-piridazona-(3) se calientan en recipiente cerrado durante 6 horas a 190-195° C. con 50 partes vol. de una solución etilalcoholica al 30% de dimetilamina. Se expulsan las fracciones muy fluidas en el vacío sobre el baño Maria hirviendo y se recristaliza el residuo varias veces en ciclohexano, empleando carbón animal. La 6-dimetilamino-2-fenilo-4(6 5)-metilo-piridazona-(3) así obtenida de la fórmula
- 250.



209841

- 11 -

255.



260.

funde a 91-92° C.

La 2-fenilo-4(ó 5)-metilo-6-cloro-piridazona-(3) empleada como materia prima, puede obtenerse en forma usual mediante cloración a partir de la 2-fenilo-4 (ó 5)-metilo-6-oxi-piridazona-(3) que funde a 226-228° C., de la siguiente manera:

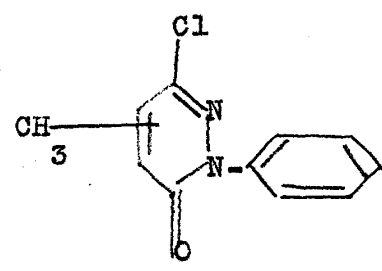
265.

3 partes en peso de 2-fenilo-4(ó 5)-metilo-6-oxi-piridazona-(3) se calientan durante algun tiempo sobre el baño Maria hirviendo, con 15 partes vol. de oxiclorigo fosfórico. A continuación se destila ampliamente el oxiclorigo fosfórico y se vierte el residuo sobre hielo. Al cabo de reposar bastante tiempo, se filtra por succión la fracción sólida,

270.

se lava con agua y se recristaliza varias veces en etanol abs. La 2-fenilo-4(ó 5)-metilo-6-cloro-piridazona-(3) así obtenida, de la fórmula

275.



funde a 136-137° C.



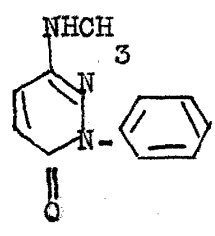
20 9841

280. EJEMPLO 9.

20'6 partes en peso de 2-fenilo-6-cloro-piridazona-(3) se calientan en recipiente cerrado durante 6 horas a 150-155° C. con 60 partes vol. de una solución etilalcohólica al 25% de metilamina. A continuación se evapora el alcohol etílico

285. en el vacío y se recristaliza varias veces el residuo obtenido en benzol, empleando carbón animal. Así se obtiene la 6-metil-amino-2-fenilo-piridazona-(3) de la fórmula

290.



que funde a 145-147° C.

EJEMPLO 10.

295. 5 partes en peso de 2-fenilo-6-cloro-piridazona-(3) se calientan durante 10 horas a 155-165° C. en el tubo de fusión, con 20 partes vol. de dietilamina y 1 parte en peso de trietilamina. Se filtra la mezcla de reacción, se evapora la solución filtrada hasta secarla, se disuelve el residuo en acetona y se cromatografía en óxido de aluminio, evaporan-

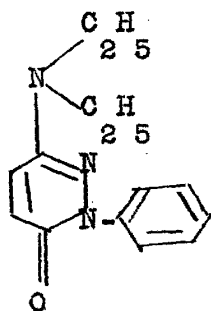
300. do la solución acetónica purificada que así se obtiene, hasta secarla. Se absorbe el residuo en ácido clorhídrico 4 veces normal, se extrae la mezcla con éter, se ajusta con lejía de sosa cáustica de un modo alcalino la solución acuosa, ácida y se extrae a continuación con benzol. Una vez secado y

305. evaporado el benzol, se extrae el residuo varias veces con ligroina y se purifica con carbón animal los extractos ligroínicos. Después de enfriar cristaliza la 6-dietilamino-2-



fenilo-piridazona-(3), de la fórmula

310.



209841

315.

que funde a 71-73° C.

EJEMPLO 11.

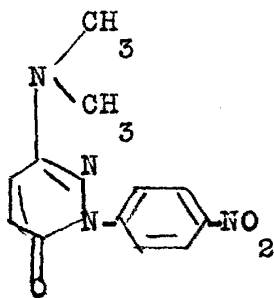
6 partes en peso de 2-(p-nitrofenilo)-6-cloro-piridazona-(3) se calientan durante 10 horas a 165-175° C. en el tubo cerrado, con 10 partes vol. de una solución etil-alcohólica 7 veces normal de dimetilamina, 40 partes vol. de etanol abs. y 2 partes vol. de trietilamina. Después de enfriar se filtra por succión el contenido del tubo.

320.

El residuo se recristaliza en ácido acético glacial-agua, y la 6-dimetilamino-2-(p-nitrofenilo)-piridazona-(3)

325.

así obtenida, de la fórmula



330.

funde a 210-212° C.

La 2-(p-nitrofenilo)-6-cloro-piridazona-(3) empleada como materia prima, se puede obtener como sigue:

335.

40 partes en peso de 2-fenilo-6-oxi-piridazona-(3) se amasan con 80 partes vol. de ácido nítrico concentrado y,

209841



- 14 -

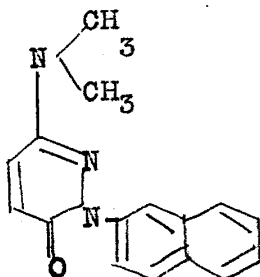
- en el transcurso de 60 minutos,, se adicionan lentamente a 0-5^o C. 80 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado. Se renueva la mezcla todavía durante 2 horas a 0 - 10^o C. y después se
340. agregan lentamente 320 partes vol. de agua, subiendo la temperatura a 35^o C. Una vez enfriado se filtra por succión el nitroderivado de color amarillo claro. El producto bruto se absorbe en solución de sosa, se filtra la solución con carbón animal y se precipita con ácido clorhídrico 2 veces normal
345. la 2-(p-nitrofenilo)-6-oxi-piridazona-(3); se aspira y se seca. Funde a 289-291^o C.

- 10 partes en peso de este compuesto se calientan durante dos horas y media sobre el baño Maria hirviendo, con 25 partes vol. de oxiclorigerato fosfórico. A continuación se
350. vierte la mezcla a 40-50^o C. en agua, manteniendo esta temperatura mediante adición de hielo. Cristaliza entonces la 2-(p-nitrofenilo)-6-cloro-piridazona-(3) que, recristalizada en éster acético, funde a 195-196^o C.

EJEMPLO 12.

355. 15 partes en peso de 2-naftilo-(2')-6-cloro-piridazona-(3) se calientan en tubo cerrado durante 6 horas a 155-165^o C., con 25 partes vol. de una solución etilalcohólica 7 veces normal de dimetilamina, 100 partes vol. de etanol abs. y 5 partes vol. de trimetilamina. Se evapora el contenido del
360. tubo en el vacío hasta la mitad, se enfria la solución, se aspira el residuo de color amarillo claro y se seca. Representa la 6-dimetilamino-2-naftilo-(2')-piridazona-(3), de la fórmula

365.



209841



que, una vez recristalizada en etanol-agua, funde a 102-104° C.

370. La 2-naftilo-(2')-6-cloro-piridazona-(3), empleada como materia prima, puede obtenerse de la siguiente manera:

10'3 partes en peso de β -naftilhidrazina se disuelven en caliente en 50 partes vol. de ácido acético glacial, agregando una solución de 6'4 partes en peso de anhídrido maleínico en 25 partes vol. de ácido acético glacial. Se hierve la mezcla durante 1 hora, refrigerando al reflujo, presentándose primero solución y al cabo de algun tiempo se inicia la cristalización. Se deja enfriar y se filtra por succión el precipitado de color amarillo-blanco.

380. La 2-naftilo-(2')-6-oxi-piridazona-(3) funde a 268-270° C. 6'9 partes en peso de dicho compuesto se calientan durante una hora a 95° C. sobre el baño Maria en 15 partes vol. de oxiclórico fosfórico, presentándose solución. A continuación se vierte la solución con cuidado en agua. manteniéndose la temperatura mediante adición de hielo a 40-50° C. Luego se deja reposar y al cabo de algun tiempo se aspira el residuo de color pardo claro. La 2-naftilo-(2')-6-cloro-piridazona-(3) cristaliza en alcohol en forma de largas agujas blancas que funden a 155-156° C.

EJEMPLO 13.

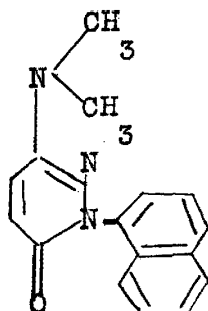
390. 10 partes en peso de 2-naftilo-(1')-6-cloro-piridazona-(3) se calientan durante 10 horas a 155-165° C. en un tubo de fusión, con 17 partes vol. de una solución etilalcohólica 7 veces normal de dimetilamina, 60 partes vol. de etanol abs. y 2 partes vol. de trimetilamina. Se enfria el contenido del tubo y se filtra por succión el residuo de color pardo-amarillo, secándolo después. La 6-dimetilamino-2-naftilo-(1')-piridazona-(3) así obtenida de la fórmula

395.



20 9841

400.



funde, una vez recristalizada en etanol-agua, a 192-194° C.

405. La 2-naftilo-(1')-6-cloro-piridazona-(3), empleada como materia prima, puede obtenerse de la siguiente manera:

16'4 partes en peso de α -naftilhidrazina y 80 partes en peso de ácido acético glacial se disuelven juntamente y se adiciona una solución de 10'4 partes en peso de anhídrido maleínico en 40 partes vol. de ácido acético glacial. Se hierve la mezcla durante 3 horas al reflujo, enfriando a continuación y se vierte, removiendo, sobre 40 partes vol. de agua, cristalizando entonces un producto amarillento. La 2-naftilo-(1')-6-oxi-piridazona-(3) así obtenida funde a 283-285° C., descomponiéndose.

415. 8'2 partes en peso de dicho compuesto y 20 partes vol. de oxiclورو fosfórico se calienten durante 1 hora sobre el baño María hirviendo. Se vierte la solución en 40 partes vol. de agua tibia (40 - 50° C.), manteniendo la temperatura, mediante adición de hielo, a 40-50° C. Se forma una resina

420. parda que se desmorona lentamente. Se aspira el residuo pardo y se hierve con agua, se filtra y se deja reposar durante varias horas para que cristalice. El producto blanco así obtenido representa la 6-cloro-2-naftilo-(1')-piridazona-(3) que funde a 118-120° C.

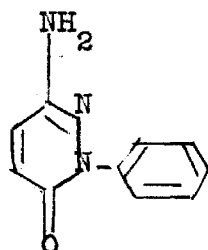
425. EJEMPLO 14.

50 partes en peso de 2-fenilo-6-bromo-piridazona-(3)



se calientan en autoclave durante 10 horas a 155-165° C., con 250 partes vol. de una solución concentrada de amoniaco acuoso, 250 partes vol. de agua y una parte en peso de bronce de cobre. Se separa el bronce de cobre y se extrae la solución varias veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se evaporan y se amasa el residuo con éter. La 6-amino-2-fenilo-piridazona-(3) así obtenida, de la fórmula

430.



435.

funde a 149-151° C. Mediante tratamiento con ácido clorhídrico etilalcohólico, se puede transformar la base libre en el clorhidrato que funde a 170-171° C.

440.

La 2-fenilo-6-bromo-piridazona-(3) empleada como materia prima puede obtenerse de la siguiente manera:

5 partes en peso de 2-fenilo-6-oxi-piridazona-(3) se mezclan con 12 partes en peso de pentabromuro fosfórico y se calientan en el baño de aceite a 125-130° C. Se vierte la mezcla de reacción sobre 50 partes vol. de agua, descomponiéndose entonces el exceso del pentabromuro fosfórico. Al cabo de 15 horas de reposo se aspira y se lava el producto gris-pardo así obtenido con agua, secándolo en el vacío. Para purificarlo, se disuelve caliente en benzol. Se agrega a la solución esencia de petróleo hasta que se precipite un producto secundario en forma de copos y, de la solución benzol-esencia de petróleo, filtrada y purificada con carbón animal, se consigue la cristalización de la 2-fenilo-6-bromo-pirida-

445.

450.



zona-(3) mediante una nueva adición de esencia de petróleo.

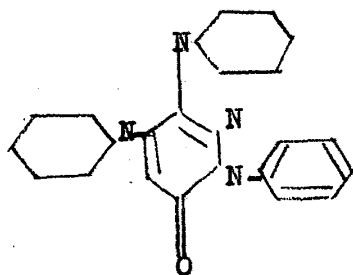
455. EJEMPLO 15.

10 partes en peso de 2-fenilo-5,6-dicloro-piridazona-(3), se calientan en el tubo de fusión durante 2 días a 200° C., con 40 partes vol. de piperidina. A continuación se evapora hasta secar, se extrae el residuo con éter y agua,

460. se seca la capa orgánica con potasa, se evapora el éter y se recristaliza el residuo, primero en ciclohexano y después en etanol.

La 5,6 bis-piperidino-2-fenilo-piridazona-(3) así obtenida, posee la fórmula

465.



y funde a 170-171° C.

470. La 2-fenilo-5,6-dicloro-piridazona-(3) empleada como materia prima, puede obtenerse de la siguiente manera:

400 partes en peso de anhídrido cloromaleínico se hierven durante 3 horas al reflujo, con 311 partes vol. de fenilhidrazina y 2.200 partes vol. de ácido acético glacial.

475. Al cabo de reposar durante 15 horas a 20° C., se separa el producto precipitado por filtración y se lava con ácido acético glacial. Se purifica mediante disolución en lejía de sosa cáustica diluida, filtración y precipitación con ácido clorhídrico diluido, cristalizándolo en ácido acético

480. glacial. La 2-fenilo-5-cloro-6-oxi-piridazona-(3) así



- 19 - 20 9841

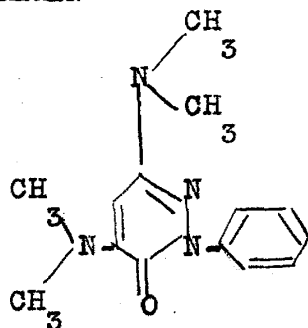
obtenida funde a 270° C., descomponiéndose.

85 partes en peso de este compuesto se calientan durante 1 hora a 100° C., con 680 partes vol. de oxiclorigo fosfórico. Se descompone la solución con lejía de sosa cáustica diluida que contiene hielo y se extrae con éter. Después de secar sobre potasa, se evapora el éter y se recristaliza el residuo en ciclohexano. La 2-fenilo-5,6-dicloro-piridazona-(3) así obtenida, que muestra en posición "4" o "5" otro átomo de cloro, funde a 138° C.

490. EJEMPLO 16.

11 partes en peso de 2-fenilo-4,6-di-cloro-piridazona-(3) que es en las otras posiciones similar a la 2-fenilo-6-cloro-piridazona-(3), se calientan durante 3 días en el autoclave a 180° C. con 200 partes vol. de solución etilalcohólica al 35% de dimetilamina. Se evapora hasta secar, se extrae el residuo con éter y agua y se trata la solución etérica con ácido clorhídrico diluido. Se ajusta en forma alcalina la solución ácida clorhídrica y se extrae con éter. Se seca el extracto etérico, se evapora el éter y se recristaliza el residuo en éter isopropílico. Así se obtiene una 4,6-bis-dimetilamino-2-fenilo-piridazona-(3) que corresponde a la siguiente fórmula:

505.



Funde a 83° C.

La 2-fenilo-4,6-dicloro-piridazona-(3), empleada

20 984 18 JUN



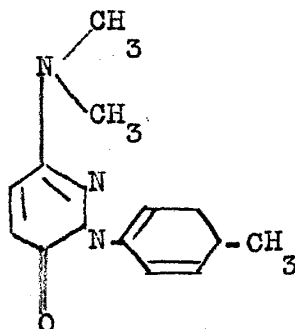
como materia prima, puede obtenerse de la siguiente manera:

510. 16 partes en peso de 2-fenilo-6-oxi-piridazona-(3) se amasan con 120 partes en peso de pentacloruro fosfórico y se calientan paulatinamente a 130-140° C., manteniendo la mezcla a esta temperatura durante 10 minutos. A continuación se agregan 160 partes vol. de oxiclорuro fosfórico y se calienta durante 30 minutos a una temperatura del baño de aceite de 110° C. Se descompone la solución con lejía de sosa cáustica diluida, conteniendo hielo, y se extrae con éter. Se seca el extracto etérico sobre potasa y se evapora hasta secar. Se recristaliza el residuo, primero en una mezcla de ciclohexano y metanol (relación 10:1) y después en otra del mismo tipo pero en relación de 1 : 2, y finalmente en metanol. La 2-fenilo-4,6-dicloro-piridazona-(3) así obtenida, funde a 111-112° C.

EJEMPLO 17.

525. 10 partes en peso de 2-(p-tolilo)-6-cloro-piridazona-(3) se calientan en recipiente cerrado durante 6 horas a 150-160° C. con 40 partes vol. de solución etilalcohólica al 35% de dimetilamina. A continuación se evapora hasta secar, se extrae el residuo con éter y agua, se seca el extracto etérico con potasa, se le evapora hasta secarlo y se recristaliza el residuo en una mezcla de benzol y ciclohexano. La 6-dimetilamino-2-(p-tolilo)-piridazona-(3) así obtenida de la fórmula

535.





20 9841

funde a 131-132° C.

540.

La 2-(p-tolilo)-6-cloro-piridazona-(3) empleada como materia prima, puede prepararse del siguiente modo:

51 partes en peso de p-tolilhidrazina se hierven durante 2 horas al refrigerador de reflujo, con 41 partes en peso de anhídrido maleínico en 400 partes vol. de ácido acético glacial. A continuación se agregan a la solución 200 partes

545.

vol. de agua y se deja reposar durante 15 horas, presentándose cristalización. Se filtra, se disuelve el producto de filtración para su purificación, en lejía de sosa cáustica diluida y vuelve a precipitarlo nuevamente con ácido

550.

clorhídrico. Finalmente se recristaliza el producto precipitado en ácido acético glacial. La 2-(p-tolilo)-6-oxi-piridazona-(3) así obtenida, funde a 242-244° C.

555.

88 partes en peso de dicho compuesto se calientan durante 1 hora a 100° C. con 600 partes vol. de oxiclورو fosfórico. Se descompone el exceso de oxiclورو fosfórico con lejía de sosa cáustica diluida, que contiene hielo, y se extrae la mezcla con éter. Se seca la solución etérica sobre potasa, se evapora hasta secarla y se recristaliza el residuo en metanol. La 2-(p-tolilo)-6-cloro-piridazona-(3)

560.

así obtenida, funde a 108-109° C.

EjemPlo 18.

565.

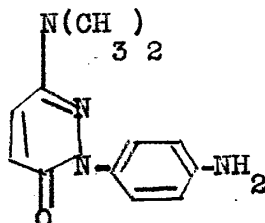
5'8 partes en peso de 6-dimetilamino-2-(p-nitro-fenilo)-piridazona-(3) se disuelven en 300 partes vol. de etanol absoluto y se hidrogenan durante 16-18 horas a presión normal y a 40° C. en presencia de 2'5 partes en peso de níquel Raney. Se separa la solución por filtración del catalizador y se evapora en el vacío. Se disuelve el residuo cristalizado en agua caliente, se filtra caliente la solución sobre carbón

18 JUN.



- 22 -

570. animal y se enfria y se succiona. La 6-dimetilamino-2-(p-amino-fenilo)-piridazona-(3) así obtenida, de color debilmente amarillo, de la fórmula



20 9841

575. funde a 170-172° C.

El clorhidrato puede obtenerse de la siguiente manera: Se disuelve la base libre en ácido clorhídrico etilalcohólico, se agrega a la solución éter absoluto y se refrigera.

Se succiona el producto cristalizado, se lava con éter y se

580. seca. Funde a 252-255° C. descomponiéndose.

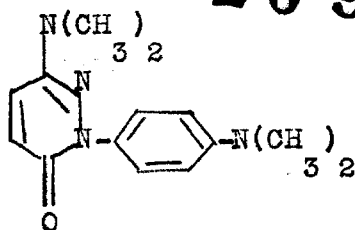
5'0 partes en peso de 6-dimetilamino-2-(p-amino-fenilo)-piridazona-(3) se calientan en recipiente cerrado durante 6 horas a 110-120° C. con 40 partes vol. de alcohol abs., 7'7 partes en peso de yoduro metílico y 1'3 partes

585. en peso de hidróxido sódico. A continuación se evapora la mezcla de reacción en el vacío, se absorbe en agua, se ajusta con caracter alcalino y se extrae varias veces con cloroformo. Se seca la solución clorofórmica sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El aceite residual, de

590. color pardo oscuro, se suspende caliente en agua y se disuelve mediante adición de alcohol. Se filtra la solución agregando carbón animal, se refrigera, se succiona el producto cristalizado de color amarillo, se lava con agua y se seca.

595. La 6-dimetilamino-2-(p-dimetilamino-fenilo)-piridazona-(3) de la fórmula

20 9841



600.

funde a 150-152° C.

EJEMPLO 19.

20 partes en peso de 2-fenilo-5,6-dicloro-piridazona-(3) se calientan en autoclave durante dos dias a 220° C.

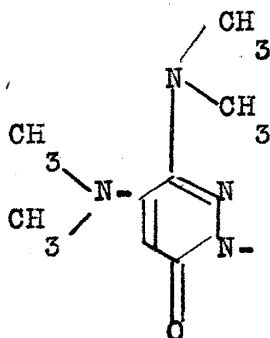
605.

con 200 partes vol. de solución etanólica, al 30% aproximadamente de dimetilamina. Se evapora hasta secar, se extrae el residuo con agua y éter, se seca el extracto etérico sobre potasa, se evapora el éter y se trata el residuo

610.

aceitoso con 100 partes vol. de ácido clorhídrico 2 veces normal. Así se obtiene el monoclóridato de la 5,6-bis-dimetilamino-2-fenilo-piridazona-(3), cristalino, difícilmente soluble de la fórmula

615.



620.

que se succiona y se lava con acetona. Funde en bruto a 201° C. y después de recrystalizarlo en ácido clorhídrico 2 veces normal, a 205'5° C. Se obtiene la base libre mediante descomposición del clorhidrato con solución de sosa y extraer con éter. Con objeto de purificarla se recrystaliza varias veces, y después de haber evaporado el

20 984 18 JUN 1952



625. éter, el residuo así obtenido en una mezcla de 1 parte vol. de benzol y 1 parte vol. de ciclohexano. Funde a 132-134° C.

N O T A

630. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse

constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 20 de junio de 1952, nº 81026,

635. acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España:

"Procedimiento para la obtención de nuevas piridazonas";

640. caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la obtención de nuevas piridazonas, caracterizado porque en compuestos de 2-arilo-piridazona-(3), que poseen en posición "6" un sustituyente susceptible de ser transformado en un grupo amínico, se transforma dicho sustituyente en un grupo amino y, si se desea, se transforma en compuestos así obtenidos, con un grupo nitro como sustituyente en el radical de arilo, dicho grupo nitro en un grupo amino.

650. 2º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque compuestos de 2-arilo-piridazona-(3), que tienen en posición "6" un sustituyente intercambiable, se ponen en reacción con amoníaco o con aminas.

3º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque en compuestos

20 984 JUN



655. de 2-arilo-piridazona-(3) se transforma un sustituyente en posición "6" transformable mediante reducción o desintegración en el grupo amino, en dicho grupo amino por el método de por sí conocido.

660. 4^o.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque se emplean como materias primas compuestos de 2-arilo-6-halógeno-piridazona-(3).

5^o.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a 2^a y 4^a, caracterizado porque se emplean como materias primas compuestos de 2-arilo-6-cloro-piridazona-(3).

665. 6^o.- Procedimiento para la obtención de nuevas piridazonas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de veinticinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

18 JUN 1953

C I B A, Société Anonyme.
P.P. de J. GÓMEZ ACEBO y MODET