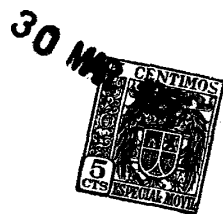


PATENTE DE INVENCION

=====

CIBA. Case 3284

=====



220986

220986

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS
"PIRIDACINAS HALOGENICAS".

=====

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

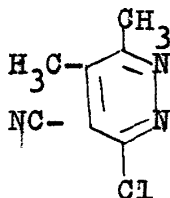
=====

Forma objeto de este invento la obtención
de piridacinas 6-halogénicas, especialmente 6-cloro-
piridacinas que poseén, en su posición 5, un grupo
carboxilo funcionalmente derivado o un radical acilo.

5. Un grupo carboxilo funcionalmente derivado es, por
ejemplo, un grupo carboxilo esterificado aminado y,
preferentemente, el grupo ciano. El radical acilo es,
preferentemente, el grupo acetilo. El invento describe,
 nte todo, las 6-halógeno-piridacinas que llevan, en
10. sus posiciones 3 y 4, hidrógeno o radicales alquilo



y metilo bajos, preferentemente, la 6 cloro-5-ciano-3,4-dimetilo-piridacina de la fórmula



15.

Estos productos pueden poseer, sin embargo, en estas posiciones otros radicales, como por ejemplo, radicales fenilo.

20.

Los nuevos compuestos poseen efectos antibióticos y se pueden emplear como medicamentos. Son valiosos, también, como productos intermedios, así como para la obtención de los compuestos mencionados en la solicitud de patente (Caso 3285) que se presenta con esta misma fecha a nombre de la sociedad solicitante, n^o .

25.

Las nuevas piridacinas halogénicas se pueden obtener, según métodos por sí conocidos. Así se pueden tratar las 6-oxi-piridacinas que poseen, en su posición 5, un grupo carboxilo libre o funcionalmente derivado o un radical acilo, con agentes halogenantes. Son, preferentemente, adecuados los halogenuros del ácido fosfórico, por ejemplo, el fósforo-oxi-cloruro, el fósforo-penta-cloruro o el fósforo-penta-bromuro. La reacción se puede verificar en presencia o ausencia, respectivamente, de diluyentes o catalizadores, en un recipiente abierto o cerrado bajo presión. La operación se lleva a

30.

35.



cabo, convenientemente, a temperaturas elevadas.

40. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan, mezclados con un material portador orgánico o inorgánico, productos farmacéuticos que son adecuados para la aplicación enteral, parenteral o topical.
45. Este material portador es uno que no entra en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, caucho, glicoles polialquilénicos, vaselina, colestera u otros portadores de medicamentos conocidos.
50. Los preparados farmacéuticos se pueden emplear, por ejemplo, en forma sólida, por ejemplo, tabletas, grajeas, unturas: cremas o en forma líquida, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones. En su caso, están esterilizados y/o contienen materias auxiliares, por ejemplo agentes de conservación, estabilizadores, entrelazantes o emulgentes, sales para modificar la presión osmótica o agentes tope. Además, pueden contener otros productos valiosos en la terapéutica. Los preparados se obtienen, según métodos conocidos.

65. El invento se describe más detalladamente en los ejemplos siguientes. Entre parte en peso y parte volumétrica existe la misma proporción que entre el gramo y el centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 12.

20 partes en peso de 6-oxi-5-cian-3,4-dimetilopiridacina se calientan, junto con 90 partes en volumen

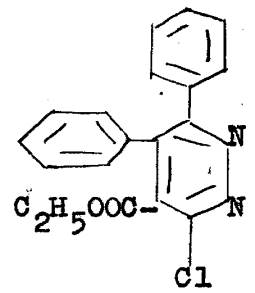


70. de fósforo-oxi-cloruro, durante una hora, en un baño de 100°. El fósforo-oxi-cloruro supérfluo se separa por vapor al vacío y los residuos se mezclan con agua de hielo. La solución acuosa se ajusta a pH=7, mediante solución de sosa cáustica 2-n, se extrae con cloroformo y los residuos con cloroformo se recristalizan mediante ligroina. La 6-cloro-5-ciano-3,4-dimetilo-piridacina se obtiene en forma de cristales blancos (F=81-82°).

EJEMPLO 2°.-

80. 5 partes en peso de 6-oxi-5-carbetoxi-3,4-difenilo-piridacina y 30 partes en peso de fósforo-oxi-cloruro se calientan a 100° durante media hora. Luego, se elimina por vapor y al vacío el fósforo-oxi-cloruro supérfluo, los residuos se disuelven en agua de hielo y la solución acuosa se extrae mediante éter. Los residuos se cristalizan mediante alcohol etílico y se obtiene la 6-cloro-5-carbetoxi-3,4-difenilo-piridacina de la fórmula

90.



en forma de cristales blancos (F=114°).

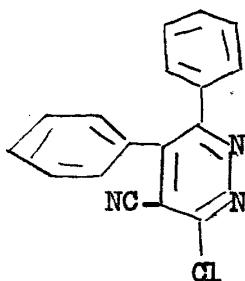
EJEMPLO 3°.

95. 20 partes en peso de 6-oxi-5-ciano-3,4-difenilo-piridacina y 120 partes en volumen de



fórforo-oxi-cloruro, se calientan durante media hora, a 100°. El fósforo-oxi-cloruro supérfluo se elimina por vapor al vacío y los residuos se disuelven en agua de hielo, la solución acuosa se extrae con éter, 100. el éter se evapora y los residuos se recristalizan mediante alcohol etílico. De esta forma, se obtiene la 6-cloro-5-ciano-3,4-difenilo-piridacina de la fórmula

105.



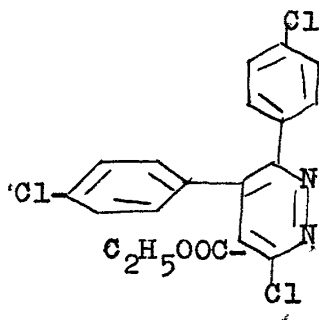
en forma de cristales blancos (F=134-135°).

EJEMPLO 4º.

110.

17,2 partes en peso de 6-oxi-5-carbetoxi-3,4-di-(p-cloro-fenilo)-piridacina y 100 partes en volumen de fósforo-oxi-cloruro se calientan, durante media hora a 100°. El fósforo oxi-cloruro se elimina por vapor al vacío, los residuos se disuelven con agua de hielo y se extraen con éter. La recristalización de los residuos mediante alcohol etílico dá 115. lugar a la 6-cloro-5-carbetoxi-3,4-di-(p-cloro-fenilo)-piridacina de la fórmula

120.



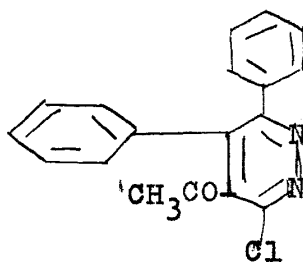


en forma de cristales blancos (F= 137-139°).

EJEMPLO 5º.

125. 5 partes en peso de 6-oxi-5-acetilo-3,4-difenilo-piridacina y 30 partes en volumen de fósforo-oxi-cloruro se calientan durante media hora a 100°. El fósforo oxi-cloruro se separa por vapor al vacío, los residuos se disuelven en agua de hielo y se extrae mediante cloroformo. Después de la eliminación por destilación del cloroformo, la 6-cloro-5-acetilo-3,4-difenilo-piridacina de la fórmula

130.



135. cristaliza mediante alcohol etílico en forma de cristales blancos (F= 166-167°).

N O T A

140. 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 11 de mayo de 1954, nº 5601, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en

145. vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por veinte años en España: "Procedimiento para la obtención



150. de nuevas piridacinas halogénicas"; caracterizándose por lo siguiente ;

1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevas piridacinas helogénicas, caracterizándose porque contienen en posición 5, un grupo carboxilo libre o funcionalmente derivado, o un grupo acilo.

155. 2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque se tratan con agentes halogenantes, 6-oxi-piridacinas, que poseén, en su posición 5, un grupo carboxilo libre o funcionalmente derivado o un radical acilo.

160. 3ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizándose porque se parte de aquellos productos que dán lugar a 6-cloro-piridacinas que poseén en posición 5, un grupo carboxilo libre o funcionalmente derivado o un radical acilo.

165. 4ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 3ª, caracterizándose porque se parte de aquellos productos que dán lugar a 6-halógeno-5-ciano-piridacinas.

170. 5ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 4ª, caracterizándose porque se parte de productos que dán lugar a 6-halógeno-5-ciano-piridacinas que poseén, en sus posiciones 3 y 4, hidrógeno o un radical alquilo bajo.

175. 6ª.- Procedimiento según reivindicaciones 1ª - 5ª, caracterizándose porque se parte de aquellos productos que dán lugar a la 6-cloro-5-ciano-3,4-dimetilo-piridacina.

- 8 - 220986



72.- Procedimiento para la obtención de nuevas piridacinas halogénicas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 de marzo de 1955.

C I B A, Sociéte Anonyme.

Per Feder de J. GOMEZ ACEBO