

AÑO

Expediente núm.



246687
246

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

246687

PATENTE DE **INVENCION.**

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** **INVENCION** por 20 años, en España

a favor de

SANDOZ, A.G., entidad suiza., de nacionalidad

domiciliado en Basilea, Suiza.

calle de núm.

por:

« Procedimiento para la obtención de derivados piridacínicos nuevos".

Nº 12568

Agente Sr. Gómez-Acebo y Modet.

PATENTE DE INVENCION
=====

CASE 1000/1014
=====



21

Memoria Descriptiva

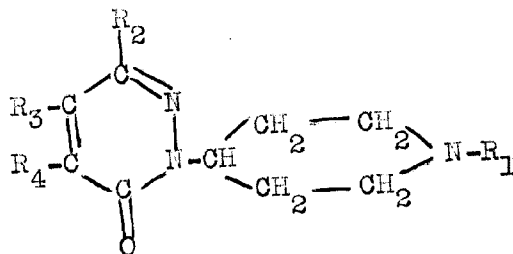
246687

sobre:

"Procedimiento para la obtención de derivados
"piridacínicos nuevos".
=====

Solicitante: S A N D O Z A.G. entidad suiza, domiciliada en
BASILEA, Suiza.
=====

La presente invención se refiere a un proce-
dimiento para la obtención de nuevos derivados piridací-
nicos de la fórmula general I

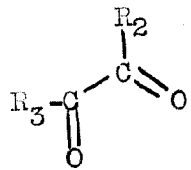


donde R₁ es un alquilo bajo, R₂ un alquilo bajo ,



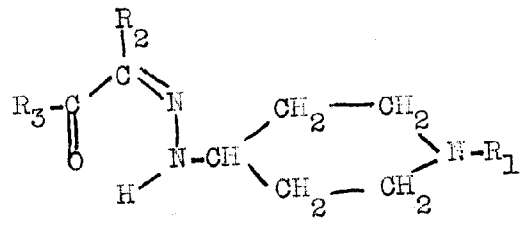
donde R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el mismo significado que el indicado en la fórmula I, se deshidrata, o bien una N-alkilo-piperidilo-4-hidracina de la fórmula general II se condensa con un derivado α -dicarbonílico, de la fórmula general V

5.



V.

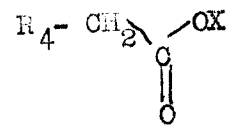
donde R₂ y R₃ tienen el significado arriba expresado, pero con la limitación de que han de ser iguales, a una monohidrazona de la fórmula general VI



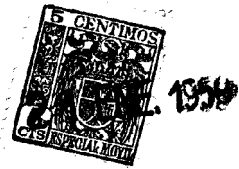
VI

10.

donde R₁, R₂ y R₃ tienen el significado antes señalado, y el producto de condensación de la fórmula general VI se reacciona con ácidos carbónicos orgánicos, que contengan grupos metilénicos reaccionables α -constantés, preferentemente sus ésteres alquílicos de la fórmula general VII



VII



246687

donde R tiene el significado de arriba y X está por hidrógeno o un alquilo bajo.

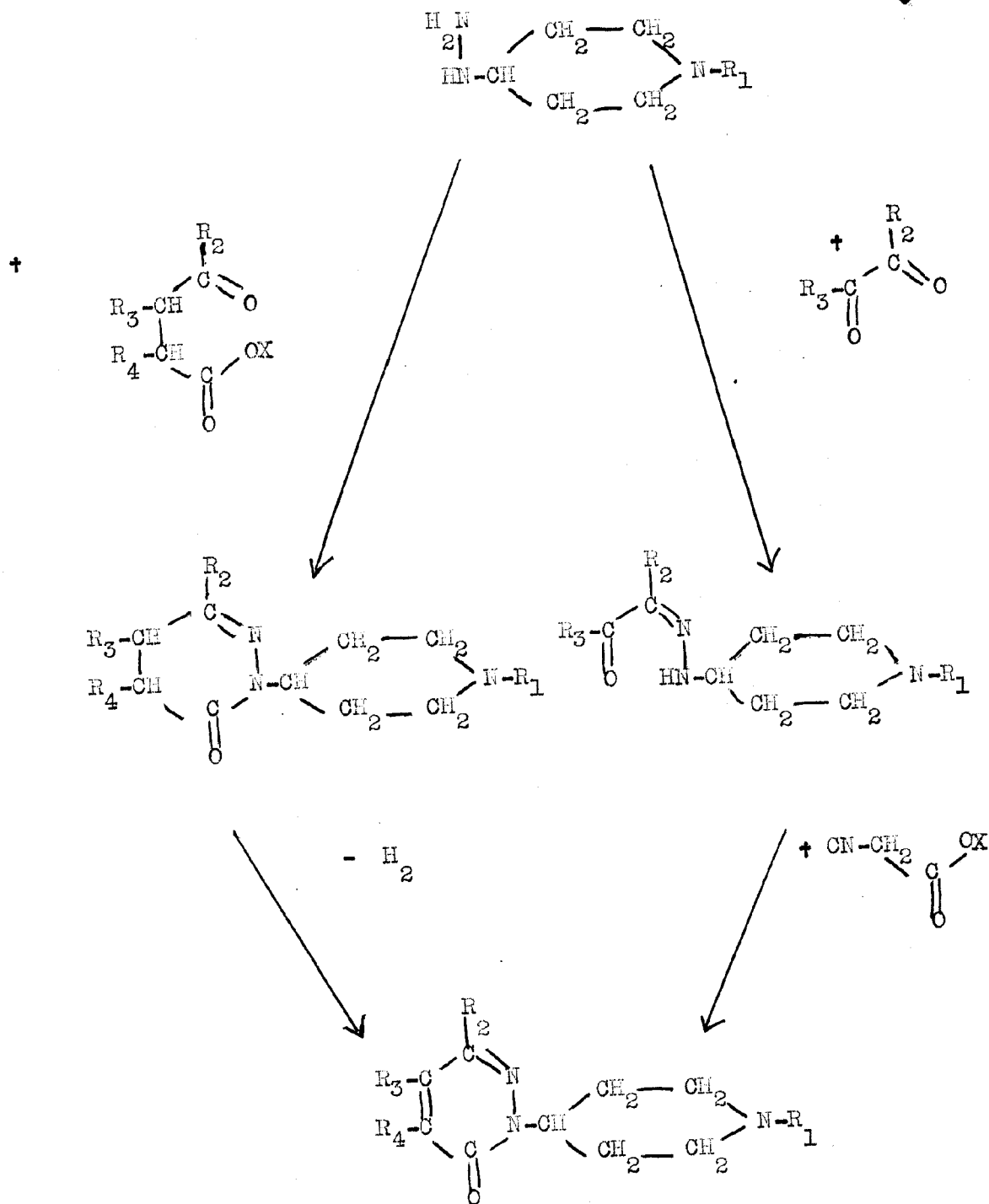
- 5. Según el presente procedimiento, se obtienen los nuevos derivados piridacínicos de la fórmula I condensando una N-alquilo-piperidilo-4-hidracina de la fórmula II preferentemente en un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, etanol, benzol, toluol, ácido acético glacial o anhídrido acético, a temperatura más elevada, con un ácido γ -cetocarbónico, o sus derivados funcionales de la fórmula III y deshidratando el derivado 4,5-dihidro-piridacínico de la fórmula IV, mediante tratamiento con bromo en ácido acético glacial, a los derivados piridacínicos de la fórmula general 1.
- 10.

15. La otra forma de ejecución del procedimiento es la siguiente:

Una N-alquilo-piperidilo-4-hidracina de la fórmula II se condensa en presencia de cualquier disolvente orgánico inerte, tal como, por ejemplo, etanol, benzol o toluol, con un derivado α -dicarbónico de la fórmula V y la monohidrazona de la fórmula VI, así obtenida se reacciona con éster etílico de ácido cianacético en presencia de ácido acético glacial y acetato amónico en benzol a temperatura más elevada.

20' 25. Los derivados piridacínicos obtenidos se aislan según los métodos usuales, por ejemplo, después de su limpieza mediante absorción cromatográfica.

El siguiente esquema aclara el procedimiento según la presente invención:



Los nuevos derivados piridacínicos, obtenidos según la presente invención, se diferencian de los hasta ahora conocidos porque, además del grupo cetónico



5. en la posición 6, reciben un resto N-alquilo-piperidilo-4 en la posición 1. Estos nuevos compuestos son, a temperaturas de ambiente, bases cristalizadas que, con ácidos inorgánicos y orgánicos, forman sales consistentes, cristalizadas solubles en agua.

10. Los derivados hidracínicos de la fórmula II, que sirven como materiales iniciales en el presente procedimiento, se pueden obtener según el procedimiento de la solicitud de patente nº 232.837. Los productos iniciales de la fórmula III, V y VIII son asimismo conocidos o se pueden obtener por métodos en sí ya conocidos.

15. Los nuevos derivados piridacínicos de la fórmula I obtenidos según el presente procedimiento, poseen valiosas propiedades farmacodinámicas que hacen que éstos sean valiosos medicamentos. Como con reducida toxicidad también se caracterizan por un buen efecto analgético, en algunos casos hasta superando en este respecto a la dimetilaminoantipirina, son adecuados como medicamentos y se habrán de emplear por lo tanto en la

20. terapia. Para ello es de importancia especial su transformación en sales solubles en agua y ácidos orgánicos, ya que para la terapia de choque parenteral moderna solo entran en consideración substancias con buena solubilidad en agua. Las sales de los nuevos compuestos se caracteri-

25. zan por una resorción especialmente buena de las formas de aplicación a administrar per os, por ejemplo, tabletas. Además, debido a la buena solubilidad en agua resulta especialmente sencilla la obtención de soluciones acuosas de alta concentración, por ejemplo soluciones de ampollas

30. para la aplicación parenteral, lo que en los analgéticos



hasta ahora conocidos, estaba ligado a grandes dificultades. Los nuevos compuestos se pueden emplear además también como productos intermedios para la obtención de medicamentos.

5. En los siguientes ejemplos, que aclaran el procedimiento, pero que en ningún caso lo han de limitar se indican todas las temperaturas en grados Celsius.

EJEMPLO 1 - 1-(N-metilo-piperídilo-4')-3,4-dimetilo-5-ciano-piridazona-6.

10. A una solución de 37,15 g. de diacetilo en 200 cm³ de benzol se gotea, agitando, una solución de 55,73 g. de N-metilo-piperídilo-4-hidracina en 200 cm³ de etanol a una temperatura de 15°. Después de reposar durante la noche a temperatura de ambiente se calienta la solución aún durante 1/4 de hora al reflujo hasta hervir y a continuación se evapora el agua formada, bajo presión reducida, a 50°. El residuo cristalino se destila en vacío, destilándose a una temperatura del baño de aire de 125-130°, a 0,2 mm. Hg. la diacetilo-mono-(N-metilo-piperídilo-4)-hidrazona que cristaliza al enfriar.
- 15.
- 20.

25. 16,4 g. de diacetilo-mono-(N-metilo-piperídilo-4)-hidrazona, 11,3 g. de éster etílico del ácido cianacético, 8,0 g. de ácido acético glacial y 5,13 g. de acetato amónico en 100 cm³ de benzol abs. se calientan al reflujo, empleándose un separador de agua de trabajo continuo, durante 17 horas hasta hervir. El contenido del matraz se reduce a continuación a 50° bajo presión reducida, el aceite oscuro se recibe en cloroforno,
30. y la solución se agita con 200 cm³ de sosa cáustica 2-n.



- Se lava ulteriormente con agua, se seca sobre sulfato sódico y el cloroformo se expulsa, bajo presión reducida, a 50°. El residuo de color oscuro se cromatografía en 400 g. de óxido de aluminio "Merck". Las fracciones obtenidas con benzol-cloroformo (1:1) y cloroformo se reúnen y nuevamente se cromatografía, eluyéndose una mezcla de benzol y benzol/éter (4:1) la 1-(N-metilopiperidilo-4')-3,4-dimetilo-5-ciano-piridazona-6 pura. Punto de fusión 103-105° de éter. Monohidrocloruro, después de recristalizar de etanol/éter, punto de fusión 263-266° , ligeramente higroscópico; Hidrobromuro; punto de fusión 238-239° de etanol/éter.

15. EJEMPLO 2 - 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3,4-ciclotetrametileno-5-ciano-piridazona-6.

- 10,94 g. de ciclohexano-1,2-dion y 12,60 g. de N-metilo-piperidilo-4-hidracina se calientan al reflujo en 100 cm³ de etanol abs. durante 1/2 hora hasta hervir. Se evapora bajo presión reducida a 60°. El residuo aceitoso se destila con lo que la mono-(N-metilo-piperidilo-4)-hidrazona del ciclohexano-1,2-dion se obtiene, a una temperatura del baño de aire de 112-120° a 0,07 mm.Hg. como aceite viscoso que cristaliza al enfriar.

25. 9,68 g. de monohidrazona, 5,89 g. de éster etílico del ácido cianacético, 4,16 g. de ácido acético glacial y 2,68 g. de acetato amónico en 100 cm³ de benzol abs. se calientan durante 30 horas hasta hervir, empleando un separador de agua de trabajo continuo. La solución de reacción oscura se evapora bajo presión ligeramente reducida a 50° , el aceite residual se recibe en cloro-

30.



- forno y la solución se agita con 150 cm³ de sosa cáustica 2-n. Se lava ulteriormente con agua, se seca sobre sulfato sódico y el cloroformo se expulsa bajo presión reducida a 50°. El residuo, un aceite oscuro, se cromatografía en 360 g. de óxido de aluminio. Las fracciones eluadas por benzol, benzol-éter y éter se reciben en etanol e introduciendo clorhidrógeno se transforman en el hidrocloruro. El hidrocloruro de la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3,4-ciclotetrametileno-5-ciano-piridazona-6 funde después de recrystalizar tres veces de etanol/éter, a 247-250° (descomp.).

EjemPlo 3 - 1-(N-isopropilo-piperidilo-4')
 3,4-dimetilo-5-ciano-piridazona-6.

- A una solución de 6,90 g. de diacetilo en 50 cm³ de benzol se gotea, agitando, una solución de 12,56 g. de N-isopropilo-piperidilo-4-hidracina en 50 cm³ de etanol a una temperatura de 15°. Después de dejar reposar durante la noche a temperatura de ambiente se calienta aún 1/4 de hora al reflujo hasta hervir.
- A continuación se evapora los disolventes y el agua formada, bajo presión reducida a 50°. El residuo cristalino se recrystaliza de éter. La diacetilo-mono-(N-isopropilo-piperidilo-4)-hidrazona funde a 84-87°.

- 12,5 g. de la hidrazona obtenida, 7,53 g. de éster etílico del ácido cianacético, 10,6 g. de ácido acético glacial y 6,8 g. de acetato amónico, en 150 cm³ de benzol, se calientan al reflujo durante 23 horas hasta hervir, empleando un separador de agua de trabajo continuo. El contenido del matraz se reduce a continuación a 50° bajo presión reducida, el aceite oscuro se



NE. 1978

recibe en cloroformo y la solución se agita con 200 cm³ de sosa cáustica 2-n. Se lava ulteriormente con agua, se seca sobre sulfato sódico y el cloroformo se expulsa bajo presión reducida, a 50°. El residuo de color oscuro se cromatografía en 430 g. de óxido de aluminio "Merck". Las fracciones obtenidas con benzol éter de petróleo (9:1) y benzol se reúnen, los disolventes se retiran bajo presión reducida y el residuo se transforma en el hidrocloreto. El hidrocloreto de la 1-(N-isopropilo-piperidilo-4')-3,4-dimetilo-5-ciano-piridazona-6 funde a 276-278°. El compuesto es ligeramente higroscópico.

EJEMPLO 4 - 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-piridazona-6.

Una solución de 55,6 g. de N-metilo-piperidilo-4-hidracina y 50,0 g. de ácido lavulínico en 800 cm³ de etanol abs. se calienta al reflujo durante 19 horas hasta hervir. Después de evaporar el etanol, bajo presión reducida, a 60° se recibe el residuo cristalino en cloroformo y la solución se extrae con ácido clorhídrico 2-N. El extracto ácido se mezcla con sosa cáustica hasta que la reacción resulte alcalina, se extrae a fondo con cloroformo, la capa clorofórmica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora bajo presión reducida a 50°, con lo que el residuo cristaliza totalmente. Punto de fusión 91-94°. Después de sublimar a 100°/0,1 mm.Hg. funde la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4,5-dihidro-piridazona-6 a 107-111° ; prismas.

10,0 g. de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4,5-dihidro-piridazona-6 se disuelven en 100 cm³ de ácido acético glacial, destilado sobre ácido crómico, y



- agitando se gotean 7,66 g. de bromo, con lo que se precipita una separación incolora que, aun después de reposar durante 2 días, no se disuelve. A continuación se calienta a 100° con lo que se disuelve totalmente y
5. el ácido acético glacial se destila totalmente, a la misma temperatura, bajo presión ligeramente reducida. El residuo cristalizado se recibe en agua, se pone alcalino con sosa cáustica 2-n, se extrae con cloroformo y se cromatografía en óxido de aluminio "Merck".
10. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-piridazona-6 eluada con benzol-éter (4:1), éter y cloroformo se sublima para su ulterior limpieza en alto vacío a 85°. Punto de fusión 87-89°. Después de recristalizar de metanol/éter, el hidrobromuro funde a 250-252°.
15. EJEMPLO 5 - 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-piridazona-6.
- Una solución de 53,4 g. de ácido β -benzoil-propiónico y 38,7 g. de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 350 cm³ de etanol abs. se calienta al reflujo durante
20. 18 horas hasta hervir. Después de estrechar la solución a la mitad de su volumen se deja reposar durante 3 horas en el refrigerador y la 1-N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4,5-dihidro-piridazona-6 cristalina se filtra. Mediante la elaboración de la lejía madre se obtiene aún
25. otra parte más. Las dos fracciones se reúnen y se cristalizan varias veces de benzol. La 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4,5-dihidro-piridazona-6 funde a 153-155°.
30. Se disuelven 36,9 g. de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4,5-dihidro-piridazona-6 en 300 cm³ de



- ácido acético glacial, destilado sobre ácido crómico, y agitando, se gotean 21,8 g. de bromo, Se calienta lentamente a 130° con lo que la precipitación que se ha formado al gotear el bromo, se disuelve totalmente. A continuación se destila el ácido acético glacial, a 60° - 70° bajo 15 mm. Hg. el residuo se recibe en 400 cm³ de agua se agregan 400 cm³ de sosa cáustica 2-n y se extrae tres veces, cada una con 400 cm³ de cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se secan sobre sulfato sódico y a continuación se vaporiza el cloroformo. El residuo cristalino se cromatografía en 900 g. de óxido de aluminio "Merck". las fracciones obtenidas con éter y con cloroformo se reúnen y se recristaliza dos veces de acetona. La 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-piridazona-6
5. cristaliza en agujas largas, punto de fusión 122-126°. Después de recristalizar de agua el hidrobromuro funde a 310°.
10. EJEMPLO 6 - 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3,5-difenilo-piridazona-6.
15. Una solución de 15,3 g. de ácido α -fenilo- β -benzoil-propiónico y 7,77 g. de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 150 cm³ de etanol abs. se calientan al reflujo durante 22 horas hasta hervir. Después de vaporizar el etanol se recibe el residuo viscoso en 250 cm³ de cloroformo, a la solución se le conduce clorohidrógeno hasta la reacción ácida al Congo y se agita con 40 cm³ de agua.
20. Después de agregar 60 cm³ de etanol se deja que se separe la capa clorofórmica. Se seca el extracto clorofórmico sobre sulfato sódico y el disolvente se
- 25.
- 30.

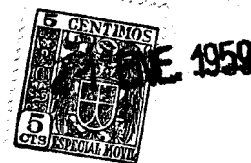


evapora bajo presión ligeramente reducida, a 50°. El residuo, el monohidrocloreto de la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3,5-difenilo-4,5-dihidro-piridazona-6 se recrystaliza varias veces de acetona; cristales incoloros que contienen 5. 1 mol. de H₂O que, según la velocidad de calentamiento, funden bajo cesión de agua a entre 138-160°.

Se disuelven 12,69 g. de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3,5-difenilo-4,5-dihidro-piridazona-6.H₂O.HCl en 250 cm³ de ácido acético glacial y agitando se gotean 10. 5,06 g. de bromo. La precipitación que así se forma, se disuelve totalmente durante el ulterior calentamiento a 100°. Después de otras 2 horas a esta temperatura se evapora totalmente el ácido acético glacial a 60° bajo presión reducida. El residuo se recibe en cloroformo y 15. la solución se agita con 90 cm³ de sosa cáustica 2-n. La capa clorofórmica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se destila. El residuo cristalizado se cromatografía en 270 g. de óxido de aluminio "Merck". De la fracción obtenida con benzol-éter (9:1) 20. se obtiene, después de retirar el disolvente y recrystalizar el residuo de acetona, la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3,5-difenilo-piridazona-6. Punto de fusión 142-143°.

EJEMPLO 7 - 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3,5-dimetilo-piridazona-6).

25. Una solución de 23,45 g. de N-metilopiperidilo-4-hidracina y 23,64 g. de ácido α -metilo- β -acetilo-propiónico en 200 cm³ de etanol abs. se calientan al reflujo durante 20 horas hasta hervir. Después de evaporar el etanol bajo presión reducida a 60° se recibe el residuo 30. cristalino en éter y la solución se extrae con ácido



5. clorhídrico 2-n. El extracto ácido se mezcla con sosa cáustica hasta que la reacción sea alcalina, se agita a fondo con cloroformo, la capa cloroformica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se retira, bajo presión reducida, a 50°, con lo que el residuo cristaliza totalmente, Punto de fusión del producto en bruto 85-91°. Después de la sublimación a 75°/0,1 mm. Hg. funde la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3,5-dimetilo-4,5-dihidro-piridazona-6 a 92-94°. Monohidrocloruro, punto de fusión 246-250° (descomp.).

10. Se disuelven 12,0 g. de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3,5-dimetilo-4,5-dihidropiridazona-6 en 250 cm³ de ácido acético glacial destilado sobre ácido crómico y agitando se gotean 8,61 g. de bromo con lo que se obtiene una precipitación incolora. A continuación se calienta durante 2 horas a 100° con lo que, ya después de un corto tiempo se disuelve totalmente, y a la misma temperatura bajo presión ligeramente reducida se destila totalmente el ácido acético glacial. El residuo aceitoso se recibe en agua, se pone alcalino con sosa cáustica 2-n, se extrae con cloroformo y se cromatografía en óxido de aluminio "Merck". La 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3,5-dimetilo-piridazona-6, eluada con benzol-éter (4:1), se transforma, por tratamiento con clorohidrógeno en etanol, en el monohidrocloruro. Punto de fusión 252-254°.

EJEMPLO 8 - 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-5-metilo-piridazona-6.

25. Una solución de 12,90 g. de N-metilopiperidilo-4-hidracina y 19,20 g. de ácido α -metilo- β -benzoil-propiónico en 80 cm³ de etanol abs. se calienta al

30.



reflujo durante 20 horas hasta hervir. Después de evaporar el etanol bajo presión reducida , a 60° , se trata el residuo con éter y la masa cristalina, que así se obtiene, se filtra. Después de recrystalizar de éter funde la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-5-metilo-4,5-dihidro-piridazona-6 a 124°.

5. 14,25^{g.}/de la 4,5-dihidro-piridazona-6 obtenida se disuelven en 50 cm³ de ácido acético, destilado sobre ácido crómico y, agitando, se gotean 8,0 g.

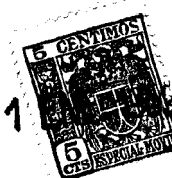
10. de bromo con lo que se separa una precipitación incolora. Se calienta a continuación durante 2 horas a 100° , con lo que en poco tiempo se disuelve totalmente y el ácido acético se destila totalmente, a la misma temperatura bajo presión ligeramente reducida. El residuo cristalino

15. se recibe en agua, se pone alcalino con sosa cáustica 2-n y se extrae con cloroformo. El residuo se cromatografía, después de evaporar el disolvente, en óxido de aluminio "Merck". La 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-

5-metilo-piridazona-6, eluada con benzol-éter (4:1), se transforma en el monohidrocioruro mediante tratamiento con clorohidrógeno en etanol. La 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-5-metilo-piridazona-6 cristaliza con 1 mol. de agua de cristal y funde después de recrystalizar de etanol a 284°.

25. EJEMPLO 9 - 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-(p-metoxifenilo)-piridazona-6

La solución de 12,9 g. de N-metilo-piperidilo-4-hidracina y 20,8 g. de ácido 2-(p-metoxibenzoil)-propiónico en 150 cm³ de etanol se calientan al reflujo durante 30. 24 horas hasta hervir. A continuación se retira el etanol



bajo presión reducida a 60° y el residuo cristalino se recrystaliza de éter/éter de petróleo.

La 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-(p-metoxi-fenilo)-4,5-dihidro-piridazona-6 funde a 107-108°.

5. Para la ulterior deshidratación se puede, sin embargo, emplear directamente el producto en bruto obtenido después de la evaporación del etanol.

- 21,0 g. del 4,5-dihidro-piridazona-6 (producto en bruto) obtenido se disuelven en 90 cm³ de ácido acético glacial y agitando se gotea una solución de 11,2 g. de bromo en 20 cm³ de ácido acético glacial, con lo que se separa una densa precipitación amarilla. A continuación se calienta durante 2 horas a 120°, con lo que, bajo solución pasajera se separa en forma cristalina una substancia oscura. Después de evaporar el ácido acético glacial bajo presión reducida a 60° se recibe en agua el residuo cristalino, se agita con cloroformo, la solución acuosa se pone alcalina con sosa cáustica 2-n y se extrae con cloroformo. Después de secar la solución cloroformica con sulfato sódico se evapora el disolvente y el residuo cristalino se cromatografía en 360 g. de óxido de aluminio "Merck". De las fracciones eluadas con benzol-éter (1:1) y éter se mezcla, después de retirar el disolvente, el residuo con una solución de ácido tártrico etanólico, El tartrato precipitado de la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-(p-metoxi-fenilo)-piridazona-6 se recrystalizan de etanol al 98%. Punto de fusión 199-200° (descomp.).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 10 - 1-(N-metilo-piperidilo-4')-
3-(bromo-β-fenilo)-piridazona-6.

30. La solución de 12,9 g. de N-metilo-piperidilo-4-



- hidracina y 18,4 g. de ácido 2-(β -tenoilo)-propiónico en 100 cm³ de etanol se calienta al reflujo durante 24 horas hasta hervir. El etanol se retira a continuación bajo presión reducida a 60° y el residuo viscoso se
5. recristaliza de éter. La 1-(N-metilo-piperídilo-4')-3-(β -tenilo)-4,5-dihidro-pirazona-6 funde a 103-105°. Para la ulterior deshidratación se puede, sin embargo, emplear directamente el producto en bruto obtenido después de la evaporación del etanol.
10. Se disuelven 23,3 g. de la 4,5-dihidro-piridazona-6 (producto en bruto) obtenida en 130 cm³ de ácido acético glacial y, agitando, se gotea a temperatura de ambiente la solución de 27,0 g. de bromo en 40 cm³ de ácido acético glacial, con lo que se separa una precipi-
15. tación. A continuación se calienta durante 2 horas a 120°, con lo que, bajo solución pasajera, se precipita un producto cristalino. Después de evaporar el ácido acético glacial bajo presión reducida a 60° se recibe el residuo en agua, se agita con cloroformo una vez, la solución
20. acuosa se pone alcalina con cosa cáustica 2-n y se extrae tres veces con cloroformo. Después de secar, la solución cloroformica con sulfato sódico se evapora el disolvente y el residuo se cromatografía en 650 g. de óxido de aluminio "Merck". Las fracciones eluadas con éter se reúnen,
25. se vaporiza el disolvente y el residuo la 1-(N-metilo-piperídilo-4')-3-(bromo- β -tenilo)-piridazona-6 se transforma, mediante tratamiento con clorhidrógeno, en etanol, bajo adición de éter, en el monoclóruo. Después de recristalizar de metanol/éter funde el monohidrocóruo
30. a 286°.



EJEMPLO 11 - 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4,5-dietilo-piridazona-6.

5. La solución de 5,7 g. de N-metilo-piperidilo-4 hidracina y 9,6^g de ácido 1,2-dietilo-2-benzoilo-propiónico en 75 cm³ de etanol se calientan al reflujo, durante 24 horas hasta hervir. A continuación se evapora el etanol, bajo presión reducida, a 60°, se disuelve el residuo, que forma una resina sólida transparente, en 45 cm³ de ácido acético glacial y agitando a temperatura de ambiente se
10. gotea una solución de 6,6 g. de bromo en 30 cm³ de ácido acético glacial, con lo que se separa una precipitación incolora que, sin embargo, una vez terminado el goteo se vuelve a disolver. Se calienta a continuación durante 2 horas a 120° y bajo presión ligeramente reducida se
15. destila el ácido acético glacial a la misma temperatura. El residuo cristaliza totalmente al mezclar con poca agua. Después de recrystalizar de etanol al 93% funde el hidrobromuro de la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4,5-dietilo-piridazona-6 que contiene 1 mol. de agua de
20. cristal, a 262-264°. Monohidrato del hidrocioruro de la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4,5-dietilo-piridazona-6. Punto de fusión 268-270°.

EJEMPLO 12 - 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-5-fenilo-piridazona-6.

25. La solución de 5,4 g. de N-metilo-piperidilo-4-hidracina y 8,1 g. de ácido 1-fenilo-2-acetilo-propiónico en 60 cm³ de etanol se calienta al reflujo durante 24 horas hasta hervir. Después de evaporar el etanol bajo presión reducida a 60° se recibe el residuo en cloroformo
30. y la solución se extrae tres veces, cada una con 25 cm³



- 19 - 246687

- de ácido clorhídrico acuoso 2-n. Los extractos ácidos reunidos se ponen alcalinos con 40 cm³ de sosa cáustica acuosa 4-n, se agita a fondo con cloroformo, la capa cloróformica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se retira, bajo presión reducida, a 50°. El residuo, un aceite marrón, se sigue elaborando directamente.
- Se disuelven 7,35 g. del aceite obtenido en 25 cm³ de ácido acético glacial y agitando a temperatura de ambiente se gotea la solución de 4,1 g. de bromo en 10 cm³ de ácido acético glacial, con lo que se separa una precipitación amarilla. A continuación se calienta durante 2 horas a 120° con lo que se disuelve totalmente y el ácido acético glacial se destila totalmente bajo presión reducida a 60°. El residuo aceitoso marrón se recibe en agua, se agita una vez con cloroformo, la solución acuosa se pone alcalina con sosa cáustica 2-n y se extrae a fondo con cloroformo. Después de secar la solución cloróformica sobre sulfato sódico se evapora el disolvente y el residuo cristalino se cromatografía en 160 g. de óxido de aluminio, "Merck". De la fracción eluada con éter se obtuvo, después de evaporar el disolvente y recristalizar el residuo con éter/éter de petróleo la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-5-fenilo-piridazona-6 del punto de fusión 140°. Después de recristalizar de etanol/éter el hidrocloruro funde a 228°. La sal es higroscópica.
- EJEMPLO 13 - 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-5-ciano-piridazona-6.
- Se disuelven 31,5 g. de ácido 1-ciano-2-benzoil-propiónico en 200 cm³ de ácido acético glacial y, agitando, se gotean, a 125°, la solución de 39,5 g.



- de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 150 cm³ de ácido acético glacial. Se enfria a 80° y la solución se mantiene durante 1/2 hora a esta temperatura. A continuación se destila el ácido acético glacial bajo presión reducida,
5. el residuo oscuro se recibe en cloroformo y la solución se extrae con ácido clorhídrico 2-n acuoso frío como el hielo. El extracto ácido acuoso se pone alcalino con sosa cáustica y se extrae a fondo con cloroformo. Después de secar el extracto cloroformico sobre sulfato sódico
10. se evapora sobre el disolvente y el residuo se recristaliza de etanol. La 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-5-ciano-4,5-dihidro-piridazona-6 funde a 183-185°.

- Se disuelven 27,0 g. de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-5-ciano-4,5-dihidro-piridazona-6 en 150 cm³ de
15. ácido acético glacial y agitando a temperatura de ambiente se gotea la solución de 14,6 g. de bromo en 30 cm³ de ácido acético glacial, con lo que al principio de la adición del bromo ya se forma un enturbiamiento amarillo. Hacia finales de la adición se ha formado una **pasta espesa.**
20. La mezcla se calienta a continuación aún durante 1/2 hora en un baño María, se enfria, se filtra y el residuo del filtrado se lava con agua fría. El hidrocloreuro de la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-ciano-piridazona se recristaliza de agua hirviendo. Punto de fusión 315°
25. (descomp.).

- La base libre, la 1-(N-metilopiperidilo-4')-3-fenilo-5-ciano-piridazona-6 se obtiene calentando el hidrobromuro en solución de carbonato potásico al
- 4% durante 5 minutos, extrayendo con cloroformo después
30. de enfriar la solución, evaporando el disolvente y

2
246687

- 21 -

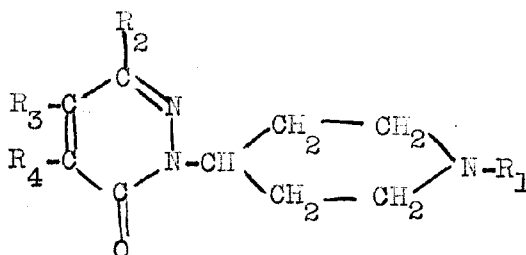
recristalizando el residuo de etanol. Punto de fusión 223°.

Hidrocloruro: Punto de fusión 280° (descomp.)

N O T A

5. 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
10. se hace constar que la invención corresponde a las solicitudes de patente presentadas en Suiza: N° 55.656 de fecha 10 de febrero de 1958; N° 58607 de fecha 22 de abril de 1958; N° 57.751 de fecha 31 de marzo de 1958; N° 58.662 de fecha 23 de abril de 1958; N° 63.877 de fecha 12 de
15. septiembre de 1958; 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
20. de derivados piridacínicos nuevos"; caracterizándose por lo siguiente:

1°.- Procedimiento para la obtención de derivados piridacínicos nuevos de la fórmula general

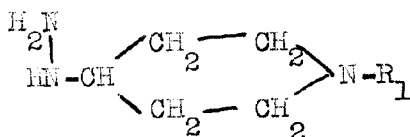


donde R₁ es un alquilo bajo, R₂ un alquilo bajo, un resto

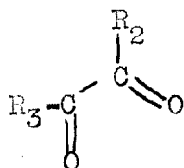


donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado arriba indicado, se deshidrata.

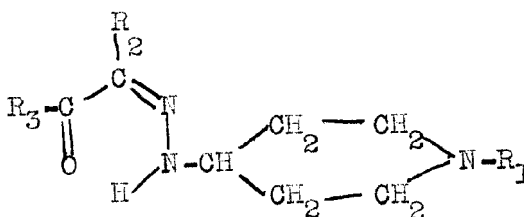
5. 2º.- Procedimiento para la obtención de derivados piridacínicos según la reivindicación 1ª, caracterizándose porque una N-alquilo-piperidilo-4-hidracina de la fórmula



se condensa con un derivado α -dicarbonílico de la fórmula



10. donde R_2 y R_3 tienen el mismo significado arriba indicado, a una monohidrazona de la fórmula general

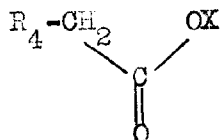


donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes señalado y el producto de condensación de esta última fórmula se reacciona con ácidos carbónicos orgánicos, que contengan grupos metilénicos reaccionables -constantes,

2



preferentemente sus ésteres alquílicos, de la fórmula general



donde R₄ tiene el significado ya señalado y X está por hidrógeno o un alquilo bajo.

5. 3º.- Procedimiento para la obtención de derivados piridacínicos nuevos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de veinticuatro hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

21 ENE. 1959

S A N D O Z A G. A. G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEJ
P. P.

