

324076

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

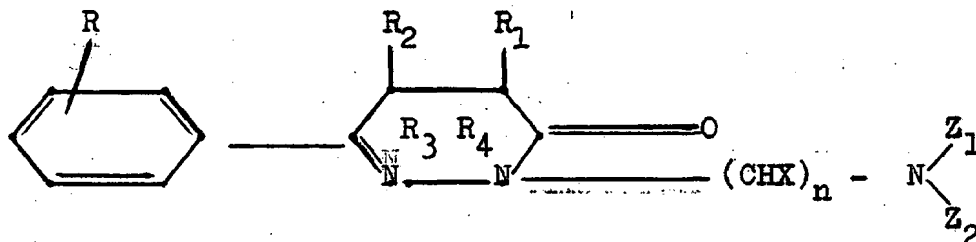
a favor de SEPERIC, entidad francesa, Morat (Fribourg, Suiza), Rytstrasse, 196, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA PIRIDAZONA".

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a una familia de compuestos químicos nuevos, dotados de propiedades terapéuticas.

Estos compuestos son los de la fórmula general:

5



10

en la que R es por lo menos un sustituyente en posición

324076



- en la que R es por lo menos un substituyente en posición orto, meta o para, constituido por hidrógeno, un halógeno o un grupo alquilo, alcoxi, o hidroxí; R<sub>1</sub> es un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>2</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; x es hidrógeno o un grupo alquilo inferior; n es un número entero por valor de 1 o más, no siendo necesariamente idénticos los diversos símbolos X cuando n vale más de 1; Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> son grupos alquilo o forman, junto con el átomo de nitrógeno a que están fijados, un núcleo heterocíclico que puede contener otros heteroátomos distintos del átomo de nitrógeno; R<sub>3</sub> es hidrógeno y R<sub>4</sub> es un grupo OH, o bien R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman, juntos, un enlace doble, así como sus sales de adición con ácidos, en particular ácidos farmacéuticamente aceptables.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos (A) son por tanto las fenil-6-piridazonas-3- substituidas (I), de la fórmula ilustrada en la figura 1 del dibujo adjunto, y las fenil-6-piridazonas-3 substituidas (VI bis) cuya fórmula se reproduce en la figura 2 y de las cuales se derivan los compuestos (I) por deshidratación.
- 20.

Los compuestos (A) tiene actividad psicotrópica, es decir, participan en los tratamientos que permiten influir sobre el sistema nervioso central de los pacientes.

- La actividad psicotrópica de estos compuestos parece condicionada por la presencia simultánea, sobre el núcleo de piridazona, de un grupo alquilo (R<sub>1</sub>) en posición -4- y un átomo de nitrógeno en la cadena lateral fijada al
- 25.



324076

nitrógeno en posición -2-, separado de este último por un átomo de carbono por lo menos (grupo (CHX)<sub>n</sub>).

Para preparar estos compuestos, se recurre a un procedimiento original cuyas fases principales se ilustran con la figura 2 del dibujo adjunto.

5.

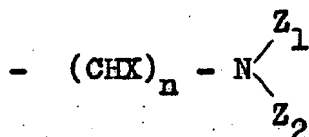
Este procedimiento se caracteriza por la utilización como productos de partida, de ácidos alfa-alcohol gamma-cetónicos (IV), los cuales se preparan a su vez (fase a) por condensación en frío, de aril-cetonas (II) con las sales alcalinas de ácidos alfa-cetónicos (III), en presencia de potasa u otra base alcalina, en metanol o con otro disolvente apropiado. Después de neutralizar y eliminar el disolvente en vacío, la solución que queda se extrae en medio ácido mediante éter u otro disolvente apropiado. El ácido (IV) buscado se extrae por paso a través de una solución bicarbonatada, seguido por precipitación en medio ácido.

10.

15.

Partiendo del ácido alfa-alcohol gamma-cetónico (IV) así obtenido, el procedimiento según el invento se caracteriza en que consiste en condensar este ácido, o un éster de este ácido, con una hidracina de fórmula general H<sub>2</sub>N-NH-R<sub>5</sub>, en la que R<sub>5</sub> es hidrógeno o un grupo;

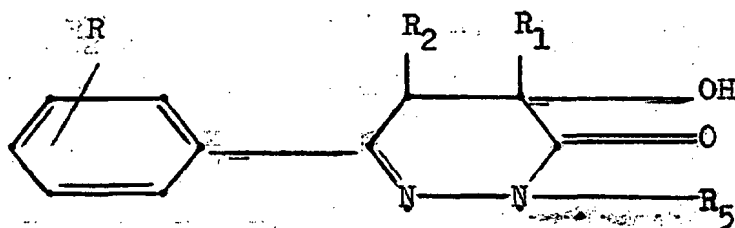
20.



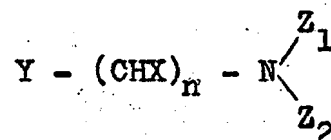
25.

obteniéndose así una piridacinona de fórmula:

324076



5. en deshidratar, se se desea, esta piridacina convirtiéndola en la piridazina correspondiente y, cuando  $R_5$  es hidrógeno, en introducir el grupo  $-(CHX)_n - N \begin{matrix} Z_1 \\ Z_2 \end{matrix}$  por condensación con un haluro de fórmula



10.

en la que Y es un halógeno, efectuándose la deshidratación y dicha condensación en cualquier orden, una respecto a otra y en salificar luego, si se desea, el compuesto (A) obtenido, con ayuda de un ácido.

15. Se examinan a continuación con mayor detalle las diversas fases del procedimiento haciendo referencia a la figura 2. En esta figura se ha distinguido, para mayor claridad, el caso en que en la hidracina  $H_2N - NHR_5$ ,  $R_5$

es hidrógeno, del caso en que  $R_5$  es  $-(CHX)_n - N \begin{matrix} Z_1 \\ Z_2 \end{matrix}$

20.

Así es que la condensación del ácido alfa-alcohol gamma-cetónico (IV) con la hidracina no sustituida (V) constituye la fase b, mientras que la condensación con la hidracina sustituida (V bis) constituye la fase b<sub>1</sub>.

25.

La condensación con la hidracina según b o b<sub>1</sub> se efectúa en un disolvente apropiado, como el butanol, que permite, gracias a la formación de un azeótropo, eli-

324076



minar las dos moléculas de agua resultantes de la condensación. Cabe señalar que esta condensación puede efectuarse con la misma facilidad con los ácidos alfa-alcohol gamma-acetónicos (IV) en forma de ésteres simples (metílicos, etílicos, etc.).

5.

Las piridacinonas (VI y VI bis) constituyen compuestos nuevos. Si bien las primeras (VI) no presentan en grado apreciable propiedades terapéuticas y constituyen por lo tanto simples intermediarios, no ocurre lo mismo con las segundas (VI bis). En efecto, los compuestos (VI bis) presentan propiedades terapéuticas cercanas a las de los compuestos deshidratados correspondientes; las piridazonas (I). Así pues, el procedimiento puede ser detenido al obtenerse los compuestos (VI bis).

10.

15.

En cambio, cuando se desea llegar a los compuestos (I), a veces más activos que los compuestos (VI bis), es preciso proceder a una deshidratación.

20.

Esta deshidratación puede realizarse tanto sobre los compuestos (VI) (fase  $c$ ), como sobre los compuestos (VI bis), fase  $c_1$ ).

25.

Se lleva a cabo por calentamiento moderado de la piridacinona en solución en un medio ácido, para formar la piridazona correspondiente, que es separada por precipitación en agua fría. Como esta deshidratación afecta a un hidroxilo terciario, se realiza con muy buen rendimiento. Esta es una de las peculiaridades y una de las grandes ventajas del procedimiento aquí expuesto respecto a la técnica anterior, y resulta de la elección, conforme al



324076

5. invento, de ácidos alfa-alcohol gamma cetónicos (IV), como producto de partida. Cabe advertir que esta deshidratación no va obligatoriamente precedida por el aislamiento de la piridacinona. Por otra parte, los estadios b y c, o b<sub>1</sub> y c<sub>1</sub>, pueden realizarse en una sola etapa calentando el ácido (IV) con la hidracina (V o V bis), en medio acético y en presencia de una pequeña cantidad de ácido clorhídrico.

10. Siguiendo la fase c<sub>1</sub>, se desemboca directamente en la piridazona (I), terapéuticamente activa. En cambio siguiendo la fase c, se desemboca en la piridazona (VII), insubstituída en -2-, que conviene aminoalquilar todavía en esta posición. Para efectuar esto (fase d), se condensa la piridazona (VII) con un haluro de aminoalquino (compuesto VIII, I = halógeno). La condensación puede llevarse a cabo en presencia de un alcoholato alcalino, como el metilato o el etilato sódicos, en el alcohol correspondiente. Como variante, puede efectuarse esta condensación en agua, en presencia de una base alcalina, como la sosa,

15. Para comodidad de exposición, en lo que precede las fases c y d se han descrito como desarrollándose en este orden. Se trata, efectivamente, de una de las modalidades operativas posibles. Sin embargo, las fases c y d pueden sucederse también en orden inverso (esto no se ha ilustrado en el dibujo para no recargarlo). En este último caso, es la piridacinona (VI) la que se aminoalquila para llegar al compuesto (VI bis), y se vuelve así al caso que ya se ha examinado.

324076



Los compuestos (A), piridazonas (I) y piridacinas (VI bis), de carácter básico, pueden ser transformados en sales apropiadas (por ejemplo, clorhidratos o sales de ácidos orgánicos), para facilitar su utilización.

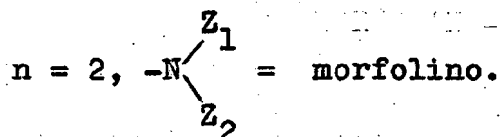
5.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento.

EJEMPLO 1

Preparación de la morfolinoetil-2-metil-4-fenil-6

10. piridazona-3 (compuesto I), R = R<sub>2</sub> = X = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>.



Estadio a - Síntesis del ácido alfa-hidroxi alfa-metil gamma-ceto gamma-fenil-butírico (IV).

15.

En un matraz cónico, de 2 litros, introdúzcase 1 mol de ácido pirúvico (III). Neutralícese con una solución de potasa al 20%, mientras se agita y enfría.

Después de la neutralización, agrégese 3 moles de acetofenona (II) y luego una solución de 70 g de KOH en 1.000 ml. de alcohol metílico. En estas condiciones, la mezcla reaccional es homogénea. Déjesela durante 48 horas a la temperatura ambiente.

20.

Transcurrido este tiempo, neutralícese exactamente con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10 N, mientras se refrigera.

25.

Evapórese el metanol en vacío de chorro de agua y acidifíquese la solución que queda con 150 ml. de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10 N: Extráigase con tres porciones de éter, utilizando en total 1.250 a 1.500 ml. Lávese la capa etérea con dos

324076



fracciones de agua y luego extraígasæ con 500 a 750 ml de solución de  $\text{KHCO}_3$  al 10%.

Trátase la capa bicarbonatada con 150 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  10 N, con lo que el ácido buscado cristaliza al cabo de unos instantes en baño de hielo.

5.

Puede ocurrir que el ácido no cristalice en esta fase de la preparación. Extraígasæ entonces con éter, varias veces, la capa acidificada, lávese estos extractos con un poco de agua, séquese sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y luego evapórese en vacío de chorro de agua. El ácido se obtiene así en forma de residuo cristalino.

10.

Fíltrese y lávese con un poco de óxido de isopropilo. Se obtienen 77,65 g de ácido en forma de cristales blancos nacarados, con un rendimiento de 37,5% de fórmula bruta  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (peso molecular = 208,21; punto de fusión =  $131^\circ\text{C}$ ).

15.

Análisis centesimal:

Calculado en %:	Carbono:	63,45	Hidrógeno	5,81
Hallado en %:	"	63,87	"	5,87

20.

Fase b - Preparación de la hidroxí-4 metil-4 fenil-6 piridacinona (VI).

En un balón de 250 ml introdúzcase 0,2 moles de ácido alfa-hidroxí alfa-metil gamma-ceto-gamma-fenil butírico (IV), disuelto en un poco de n-butanol. Agrégense progresivamente 0,22 moles de hidrato de hidracina y luego 100 a 150 ml de butanol.

25.

Colóquese sobre el balón una columna grande y destílese el azeótropo binario butanol/agua a  $92^\circ\text{C}$ . Se



324076

recogen así alrededor de 12 ml de agua. Cuando el butanol se destile con limpidez, interrúmpase la operación y elimínese el exceso de butanol que queda en el balón, por evaporación en vacío de chorro de agua, hasta sequedad,

5. Fase c - Preparación de la metil-4 fenil-6 piridazona (VII).

El residuo cristalino amarillo, obtenido después de evaporar hasta sequedad en b se disuelve en 150 ml de ácido acético cristalizante y 4 ml de ácido clorhídrico concentrado y luego se deja la solución en la estufa, a 100°C durante dos horas, agitando de cuando en cuando.

10.

Transcurrido este tiempo, se vierte la solución en 420 ml de agua, agitando en baño de hielo. La piridazona se precipita, con un rendimiento del 90%, en forma de cristales blancos, que, recristalizados en alcohol de 70°, presentan las características siguientes:

15.

Fórmula bruta  $C_{11}H_{10}N_2O$                       Peso molecular = 186,21  
Punto de fusión = 190°C

Calculado en %:      Carbono, 70,94      Hidrógeno, 5,41

Hallado en %:                      "      71,04                      "      5,37

20. Fase d - Síntesis de la morfolinoetil-2 metil-4 fenil-6 piridazona (I).

En un erlenmeyer de 500 ml, introdúzcase 0,06 moles de metil-4 fenil-6 piridazona, disueltos en 45 ml de alcohol absoluto. Añádese una solución de etilato sódico, preparada por acción de 0,06 moles de metilato sódico sobre 45 ml de alcohol absoluto.

25.

Por otra parte, prepárese una solución de 0,06 moles de cloruro de morfolinocloroetano (VIII) en 45 ml de

324076



alcohol absoluto, a la que se añade una solución de estirato sódico (acción de 0,06, moles de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  sobre 45 ml de alcohol absoluto). Mézclense ambas soluciones y caliéntese la mezcla en reflujo durante ocho horas.

5. Transcurrido este tiempo, fíltrese en un filtro Buchner y en vacío de chorro de agua, el cloruro sódico formado. Evapórese el filtrado hasta sequedad, en vacío de chorro de agua, con lo que se obtiene la base libre ya sea en forma oleosa, que puede purificarse por destilación en alto vacío ( $E = 172-180^\circ\text{C}$  a 0,01 mm de Hg), ya sea en forma cristalina. Antes de utilizar la base cristalina, hay que asegurarse de que esté exenta de cualquier vestigio de morfolinoetanol, añadiéndole repetidamente alcohol absoluto y evaporando cada vez hasta sequedad.
- 10.
15. La piridazona así obtenida se convierte entonces en clorhidrato de la manera siguiente:

Se disuelve la base obtenida en 75 ml de acetona, secada sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro, 0,40 ml de isopropanol y se hace pasar por esta solución, filtrada, una corriente de ácido clorhídrico gaseoso. Al cabo de algún tiempo, se forma un precipitado fino, blanco, ligeramente rosado. Se filtra en filtro de frita de vidrio y se seca.

20.

Este precipitado se purifica por disolución en el mínimo de alcohol de  $95^\circ$  y reprecipitación por éter. Tiene entonces las constantes siguientes:

25.

Calculado en %:      Carbono, 60,79                      Hidrógeno, 6,60

Hallado en %:        "                      60,63                      "                      6,66

Funde a  $89-91^\circ\text{C}$ , y su clorhidrato funde a  $228-230^\circ\text{C}$ .

324076



- Reemplazando en la fase d el cloruro de morfolino-cloroetano por los cloruros de dimetilaminocloroetano, de dietilaminocloroetano o de piperidinocloroetano, se obtienen respectivamente la dimetilamino-etil-2metil-4
5. fenil-6 piridazona-3 (cuyo clorhidrato funde a 215°C), la dietilaminoetil-2 metil-4 fenil-6 piridazona-3 (cuyo clorhidrato funde a 215°C), la dietilaminoetil-2 metil-4 fenil-6 piridazona-3 (cuyo clorhidrato funde a 198°C) y la piperidinoetil-2 metil-5 fenil-6 piridazona-3 (cuyo clorhidrato funde a 263-263°C).
- 10.

EJEMPLO 2

Preparación de la morfolinoetil-2 metil-4 (metametoxi)-  
Fenil-6 piridazona-3 (compuesto I), R. = m-OCH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>,

15.  $R_2 = X = H, n=2, N \begin{matrix} Z_1 \\ Z_2 \end{matrix}$  morfolino,

Este ejemplo ilustra el modo de puesta en práctica recurriendo a las fases  $b_1$  y  $c_1$ .

20. El ácido alfa-hidroxi gamma-metil gamma-ceto- (metametoxi) fenil butírico (IV; R = metametoxi, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H) se obtiene según la técnica descrita en la fase a) del ejemplo 1.

25. En un balón coronado por una columna rectificadora se introducen 28 g (0,117 moles) del ácido citado antes, disueltos en unos 120 ml de butanol. Se añaden 17,5 g (0,117 moles) de morfolinoetilhidracina (V vis), se elimina el agua por destilación del azeótropo butanol/agua a 92,5°C y se evapora en vacío el exceso de butanol.



La piridacinona que se obtiene (VI bis) se disuelve inmediatamente en 120 ml de ácido acético cristalizante y 24 ml de ácido clorhídrico concentrado. Luego se calienta la solución a 100°C durante dos horas.

5. Para la obtención del clorhidrato, se vierte la solución acetoclорhídrica en un gran exceso de agua y se la alcaliniza por medio de sosa. La piridazona base se precipita en forma oleosa. Se la extrae durante una noche en continuo, en solución etérea.

10. Se evapora el éter, se disuelve el aceite correspondiente en acetona anhidra y se trata la solución con una corriente de ácido clorhídrico gaseoso.

Actuando con prudencia, el clorhidrato se precipita por adición de éter ordinario y después de rascado,

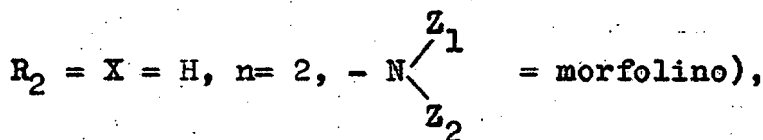
15. Se recristaliza en alcohol absoluto.

Punto de fusión del clorhidrato: 208-209°C.

Punto de fusión de la base (regenerada a partir de clorhidrato): 67-68°C.

EJEMPLO 3

20. Preparación de la morfolinoetil-2 metil-4 (metacloro) fenil-6 piridazona-3 (compuesto I), R = m-Cl, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>,



25. Este ejemplo ilustra el modo de puesta en práctica que consiste en realizar las fases b y c en una sola etapa.

El ácido alfa-hidroxi alfa-metil gamma-ceto-

324076



gamma-(metacloro)-fenil-butírico (IV, R = metacloro) se obtiene según la técnica descrita en la fase a del Ejemplo 1.

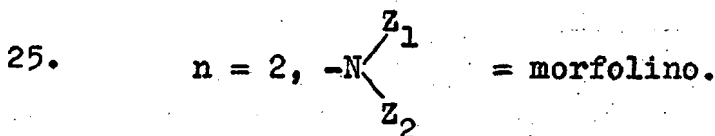
5. En un balón coronado por una columna de fraccionamiento, se introduce 0,1 mol del ácido citado antes, disuelto en 36 ml de ácido acético puro cristalizabile. Se añaden a esta solución 0,11 moles de hidrato de hidracina diluidos en 36 ml de ácido acético cristalizabile.

10. Se destilan lentamente 0,7 moles de agua, se enfría luego la solución hasta 60-80°C aproximadamente y se añaden 2,08 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se destila de nuevo lentamente 0,1 mol de agua. A la solución todavía caliente, de un volumen de 50 ml, se agregan 30 ml de agua hirviente. Esto hace que se forme una ligera turbidez. Se deja entonces cristalizar la solución a 15. la temperatura ambiente.

Después de condensación con la morfolinocloroetano, se obtiene la morfolinoetil-2 metil-4 (metacloro)-fenil-6 piridazona-3 que se transforma en clorhidrato o en otra sal según los métodos de costumbre.

20. EJEMPLO 4

Preparación de la morfolino-etil-2 isopropil-4 fenil-6 piridazona-3 (compuesto I), R = R<sub>2</sub> = X = H, R<sub>1</sub> = isopropilo,



Este ejemplo ilustra la puesta en práctica de la fase d en agua.

324076



La isopropil-4 fenil-6 piridazona-3 se obtiene según las fases a, b y c descritas en el Ejemplo 1.

Se disuelven en caliente 0,05 moles de esta piridazona en 100 ml de agua y 15 ml de lejía de sosa y luego se agregan, agitando, 0,055 moles de cloruro de morfolinocloroetano en solución en 20 ml de agua. Se prosigue la agitación de la solución caliente durante un cuarto de hora todavía y, con el enfriamiento, la piridazona cristalizada. Después de separar los cristales, se transforma la base en clorhidrato o en otra sal según los métodos generales.

En las tablas que siguen se han resumido las propiedades físico-químicas de los compuestos obtenidos según los ejemplos que anteceden, y de otros compuestos según el invento obtenido de manera análoga. Dichas tablas indican igualmente la  $Dl_{50}$  en mg/km de estos compuestos determinada en el ratón por vía intraperitoneal, salvo indicación contraria.

15 Bui



TABLA I - FENIDAZOLINAS (I) - R<sub>1</sub> = H -

324076

R	R <sub>1</sub>	-OHX)- <sub>n</sub>	N	Fórmula bruta	Punto de fusión en °C	Nº de clava	DL <sub>50</sub>	
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	morfolino	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	Clorhidrato: 228-230° sulfamato 164-184 (desc.) espartano: 91-92 y 269	246	475; per os 1300	
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	morfolino	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	Clorhidrato: 252°	263	245	
H	CH <sub>3</sub>	CH-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	morfolino	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	364	185	
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	morfolino	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	153-154° base: 114° (desc.)	250	800
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	piperidino	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	"	263-264°	245	
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	piperidino	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	"	246°	354	145
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	"	125°	251	
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	"	215°	247	140
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	"	192°	244	
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	"	201-203°	368	
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O	"	222°	367	155
p-OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	morfolino	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	"	245° (desc.) pastosa a 192°-4° base: 160-163°C, pastosa a 105°	252	930
p-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	morfolino	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	Clorhidrato: 235-240°; base: 92°	254	450	
p-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	morfolino	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	Clorhidrato: 210°; base 83°	255	415	
p-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	morfolino	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	225°; base 106°	259	220
m-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	morfolino	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	175°; base: 82°	264	458
m-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	morfolino	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	"	208-209° base: 67-68°	270	440

324076

16

- 16 - 1924



R.	H <sub>1</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -	N	Z <sub>2</sub>	Fórmula bruta	Punto de fusión en °C	Índice de clave	DL 50
m-OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -OH <sub>2</sub>	Morfolino		C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	Clorhidrato: 230°; base: 131°	268	300
m-OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Morfolino		C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	"	272	430
o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -OH <sub>2</sub>	Morfolino		C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	230-233°	258
o-OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Morfolino		C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	204-205°	267
o-OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Morfolino		C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	213-215°	269
p-OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	209-214° base: 140°-3°	256
p-OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	194°; base 74°	260
m	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Morfolino		C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	180-182°	329
m	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>		C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	152°	357
m	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	142°	365
m	CH <sub>2</sub> -OH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -OH <sub>2</sub>	pirrolidino		C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	215°	356
m	CH <sub>2</sub> -OH <sub>3</sub>	OH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Morfolino		C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	150-151°	363
m	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Morfolino		C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	178°	352
m	OH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Morfolino		C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	202°	350
m	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Morfolino		C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	"	166°	349

324076

17

- 17 - Rev



TABLA IV - PIRIDAZONAS (I) - R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> -

R	R <sub>1</sub>	-(CHX) <sub>n</sub>	N <sub>1</sub> N <sub>2</sub>	Fórmula bruta	Punto de Fusión °C	Nº de Clave	DL <sub>20</sub>
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Morfolino	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Clorhidrato : 245°	257	370

TABLA III - PIRIDAZONAS (VI bis) - R<sub>2</sub> = H -

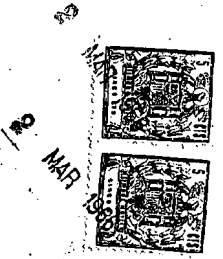
R	R <sub>1</sub>	(CHX) <sub>n</sub>	N <sub>1</sub> N <sub>2</sub>	Fórmula bruta	Punto de Fusión °C	Nº de Clave	DL <sub>20</sub>
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Morfolino	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Clorhidrato : 225°	262	550
p-OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Morfolino	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	" : 240° base: 175°	253	930

324076

18 - 18 - R.10

TABLA III - ERIDACINOMAS (VI bis) - R<sub>2</sub> = H -

R	R <sub>1</sub>	-(CHX) <sub>n</sub>	Z <sub>1</sub> Z <sub>2</sub>	Fórmula bruta	Punto de fusión °C	Nº de clave	Dt. 50
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	morfolino	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	clorhidrato : 226° " : 240°	262	550
p-OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	morfolino	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	base : 175°	253	930





324076

Tal como se ha indicado precedentemente, los compuestos (A) tienen actividad psicotrópica, que se ha demostrado por medio de las tres pruebas farmacológicas siguientes:

5. 1 - La primera de estas pruebas mide la inhibición del número de movimientos de torsión suscitados en el ratón por inyección intraperitoneal de 0,25 ml por ratón de una solución de 25 mg por 100 ml de paraquinona.

10. Los compuestos en examen se administran a los animales diez minutos antes de la inyección de paraquinona, y los movimientos de torsión se cuentan durante una hora para cada animal.

15. Por regla general, la inyección de paraquinona sola suscita cincuenta movimientos de torsión por hora. Se han considerado particularmente activos los compuestos que inhibieron más del 70% de estos movimientos de torsión a una dosis equivalente a 1/5 de la DL<sub>50</sub>.

Tales compuestos particularmente activos han sido los siguientes (reseñados por el número de clave):

20.	246	260
	364	365
	259	356
	270	350
	268	349
25.		262

2 - La segunda de dichas pruebas mide el tiempo de reacción de los ratones al ser inmergida la cola del animal en agua puesta a la temperatura de 58°C.

324076

2



Cuando el animal no ha recibido ningún producto mueve la cola al cabo de un segundo y medio.

Los compuestos en examen se administran al animal quince minutos antes de la primera inmersión, y se practica la inmersión de la cola cada treinta minutos, durante dos horas y media.

Se han considerado como particularmente activos los compuestos que prolongaban el tiempo de reacción del animal en tres a cuatro segundos, con una dosis equivalente a  $1/5$  de la  $DL_{50}$ .

Dichos compuestos particularmente activos fueron los siguientes (reseñados por el número de clave):

246	260
264	363
270	350
268	349
	262

3 - La tercera prueba utilizada fue el estudio del comportamiento de ratones y ratas bajo el efecto de una dosis equivalente a  $1/5$  de la  $DL_{50}$  de los compuestos ensayados. Dicho comportamiento se apreció por la sedación general con decúbito o, por el contrario, observando la agresividad o el aumento de motilidad de los animales.

Demostraron ser particularmente sedantes, según esta prueba, los productos reseñados con los números:

246	352
259	350
264	349
269	262
329	

324076



Demostraron ser particularmente excitantes:

263	367
354	256
368	260

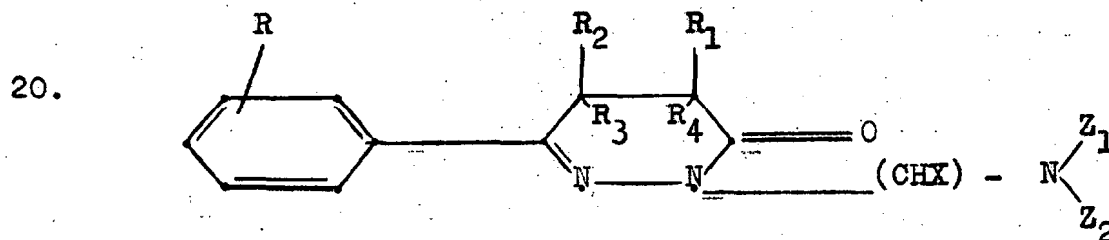
5. Estas propiedades psicotrópicas se aprovechan con ventaja en la Medicina humana. Los compuestos (A) pueden administrarse por vía oral, parenteral o rectal, con una posología diaria de 100 mg a 2 g. Para esta administración los compuestos (A) se formulan en composiciones terapéuticas con los vehículos y excipientes propios para estas diversas vías de administración. Las composiciones formuladas en dosis unitarias (como comprimidos, supositorios, ampollas, etc.) contienen, preferentemente, de 100 a 400 mg de compuestos (A).
- 10.

- . -

N O T A

15. Se reivindica como objeto de esta patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, de fórmula general:



en la que



324076

R es por lo menos un substituyente en posición orto, meta o para, constituído por hidrógeno, un halógeno, o un grupo alquilo, alcoxi o hidroxí,

R<sub>1</sub> es un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

5. R<sub>2</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

x es hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

n es un número entero por valor de 1 o más, no siendo necesariamente idénticos los diversos símbolos X cuando

10. n es superior a 1,

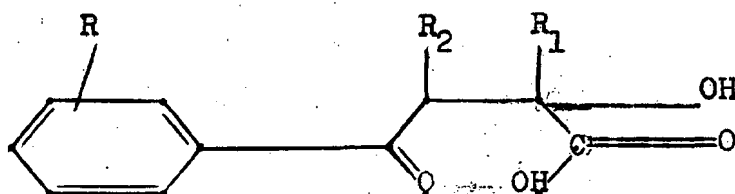
Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> son grupos alquilo o forman, junto con el átomo de nitrógeno a que están fijados, un núcleo heterocíclico que puede contener otros heteroátomos distintos del átomo de nitrógeno,

15. R<sub>3</sub> es hidrógeno, y

R<sub>4</sub> es un grupo OH, o bien

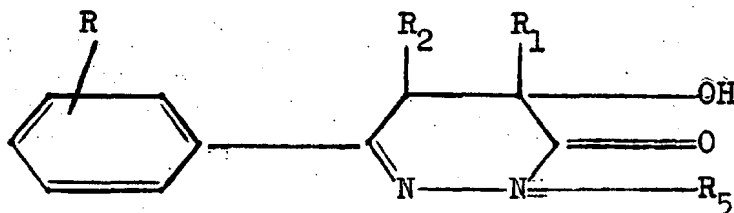
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman, juntos, un enlace doble, y de las sales de adición de estos compuestos con ácidos, que se caracteriza por el hecho de condensar un ácido al-

20. fa-alcohol gamma-cetónico de fórmula:



25. en la que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado expuesto antes, o un éster de dicho ácido, con una hidracina de fórmula general

H<sub>2</sub>N - NH - R<sub>5</sub>, en la que R<sub>5</sub> es hidrógeno o un grupo -(CHX)<sub>n</sub> - N < <sub>Z<sub>1</sub></sub> <sub>Z<sub>2</sub></sub> obteniéndose así una piridacina de fórmula:



en deshidratar, si se desea, esta piridacinona convirtiéndola en la piridazona correspondiente y, cuando R<sub>5</sub> es

hidrógeno, en introducir el grupo  $-(CHX)_n - N \begin{matrix} Z_1 \\ Z_2 \end{matrix}$  por condensación con un haluro de fórmula  $Y - (CHX)_n - N \begin{matrix} Z_1 \\ Z_2 \end{matrix}$

5. en la que Y es halógeno, efectuándose la deshidratación y dicha condensación en cualquier orden una respecto a otra; y en salidificar luego, si se desea, el compuesto (A) obtenido, con ayuda de un ácido.

10. 2. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según la reivindicación 1, caracterizado en que la condensación del ácido alfa-alcohol gamma-cetónico y la hidracina se efectúa por calentamiento de los reactivos en un disolvente que forma un azeótropo con el agua.

15. 3. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según la reivindicación 1, caracterizado, en que la deshidratación de la piridacinona se efectúa por calentamiento de éste medio ácido.

20. 4. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según la reivindicación 1, caracterizado en que la condensación del ácido alfa-alcohol gamma-cetónico y la hidracina se efectúa por calentamiento

324076 2



5. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según la reivindicación 1, caracterizado en que la condensación con el haluro de

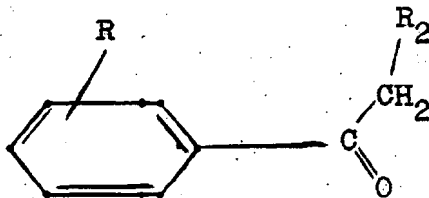
5. formula Y -  $(\text{CHX})_n - \text{N} \begin{matrix} \text{Z}_1 \\ \text{Z}_2 \end{matrix}$  se efectúa en medio alcalino.

10. 6. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según la reivindicación 5, caracterizado en que la condensación mencionada se efectúa en presencia de un alcoholato alcalino, en el alcohol correspondiente.

15. 7. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según la reivindicación 5, caracterizado en que dicha condensación se efectúa en presencia de una base alcalina, en agua,

15. 8. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según la reivindicación 1, caracterizado en que el ácido alfa-alcohol gamma-cetónico se prepara por condensación de una aril-cetona de fórmula:

20.



25.

con una sal alcalina de un ácido de fórmula  $\text{R}_1 - \text{CO} - \text{COOH}$  teniendo en estas fórmulas R,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  el significado que se ha expuesto antes.

9. Procedimiento para la obtención de nuevos

324076



derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la morfolinoetil-2 metil-4 fenil-6 piridazona-3 y sus sales.

5. 10. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la morfolinoisopropil-2 metil-4 fenil-6 piridazona-3 y sus sales.
10. 11. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la morfolinoetil-2 metil-4 (p-cloro) fenil-6 piridazona-3 y sus sales.
15. 12. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la morfolinoetil-2 metil-4 (m-metoxi) fenil-6 piridazona-3 y sus sales.
20. 13. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la morfolinoetil-2 metil-4 (m-cloro) fenil-6 piridazona-3 y sus sales).
25. 14. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la dimetilaminoetil-2 metil-4 (P-cloro) fenil-6 piridazona-3 y sus sales.



324076

5. 15. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la dimetilaminoetil-2 etil-4 fenil-6 piridazona-3 y sus sales.

10. 16. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la pirrolidinoetil-2 etil-4 fenil-6 piridazona-3 y sus sales.

15. 17. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la morfolinoetil-2 isopropil-4 fenil-6 piridazona-3 y sus sales.

20. 18. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la morfolinoetil-2 butil-4 fenil-6 piridazona-3 y sus sales.

25. 19. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la morfolinoetil-2 metil-4 m-tolil-6 piridazona-3 y sus sales.

20. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara

324076



la morfolinoisopropil-2 etil-4 fenil-6 piridazona-3 y sus sales.

5. 21. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la morfolinoetil-2 metil-4 o-tolil-6 piridazona-3 y sus sales.

10. 22. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la morfolinoetil-2 etil-4 fenil-6 piridazona-3 y sus sales.

15. 23. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la morfolinoetil-2 propil-4 fenil-6 piridazona-3 y sus sales.

20. 24. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la morfolinopropil-2 metil-4 fenil-6 piridazona-3 y sus sales.

25. 25. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la pirrolidinoetil-2 metil-4 fenil-6 piridazona-3 y sus sales.

26. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las



reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la dimetilaminopropil-2 metil-4 fenil-6 piridazona-3 y sus sales.

5. 27. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la diisopropilaminoetil-2 metil-4 fenil-6 piridazona-3 y sus sales.

10. 28. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la dimetilaminoetil-2 metil-4 (p-hidroxi) fenil-6 piridazona-3 y sus sales.

15. 29. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se prepara la morfolinoetil-2 metil-4 fenil-6 piridacinona-3 y sus sales.

20. 30. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona.

Todo ello según queda descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de veintinueve hojas

324076



foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 2 de marzo de 1966

SEPERIC

p.a.