

325525



RAN 4464/15

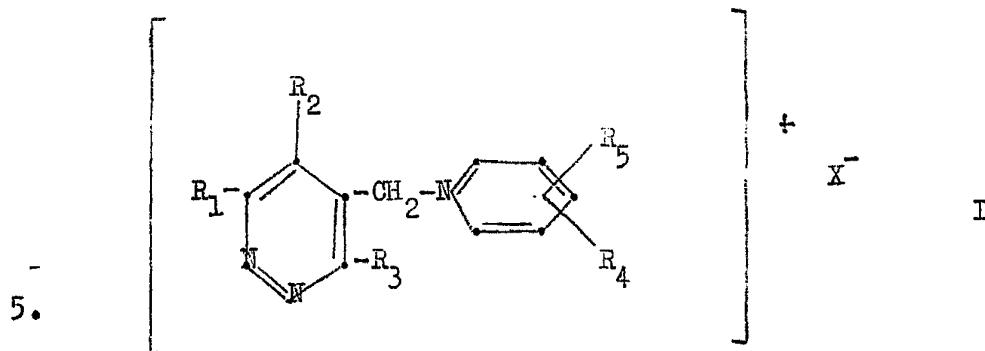
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE COMPUESTOS PIRIDAZINICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta solicitud se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, a su preparación y a su uso. Más particularmente, esta solicitud, en su aspecto de producto, se refiere a nuevos compuestos piridazínicos de la fórmula



10. en la que R_1 y R_2 se eligen cada uno, independientemente, en el grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior; R_3 representa hidrógeno, halógeno, amino o alcoxilo inferior; R_4 y R_5 se eligen cada uno, independientemente, en el grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcanilo inferior, benzoilo y benzoilo substituido o, tomados junto con la fracción molecular piridílica, representan un anillo fundido o un anillo fundido substituido por alquilo inferior; y X representa la fracción molecular aniónica de un ácido atóxico.

20. La expresión "alquilo inferior", tal como aquí se usa, denota un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada, como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y análogos. La expresión "alcoxilo inferior" representa grupos etéreg de alquilo inferior, como metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo y análogos. Las expresiones "halo",

25.



- "haluro" y "halógeno" representan todos los cuatro halógenos, o sea yodo, bromo, cloro y flúor, con preferencia por el yodo, el bromo y el cloro. La expresión "alcanoilo inferior" representa la fracción molecular acílica de un ácido alquilo inferior-carboxílico. La expresión "benzoilo substituido" representa un grupo benzoílico en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se han substituido por un grupo funcional como halo, alquilo inferior, etc., de preferencia halo y de preferencia en la posición para. Cuando R_4 y R_5 , en la fórmula I anterior, se toman junto con la fracción molecular piridílica a que están unidos, de man era que formen un anillo fundido o un anillo fundido substituido por alquilo inferior, representan, junto con la porción piridílica, grupos tales como, por ejemplo, quinolilo, isoquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo o grupos de esta índole que lleven uno o más substituyentes de alquilo inferior.

- Compuestos dentro del ámbito de la fórmula I que tienen particular interes son aquellos en los que R_1 y R_2 representan hidrógeno o alquilo inferior de 4 átomos de carbono a lo sumo, de preferencia metilo o propilo; R_3 representa un átomo de halógeno, de preferencia cloro; y R_4 y R_5 representan hidrógeno o alquilo inferior de 4 átomos de carbono a lo sumo, de preferencia metilo y etilo, o un hidroxialquilo inferior de 4 átomos de carbono a lo sumo, particular-
- 25.



mente hidroximetilo o hidroxietilo, o un alcanilo inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo, de preferencia acetilo. Como representantes de los grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno y que están ligados por medio del puente meti-

5. lénico con el núcleo piridazínico en la fórmula I, cabe citar, a título de ejemplo, piridilo, 2-metilpiridilo, 4-metilpiridilo, 4-acetilpiridilo, 4-benzoilpiridilo, 3-(4'-clorobenzoil)-piridilo, 2-hidroximetilpiridilo, 4-metoxipiridilo, quinolilo, isoquinolilo, 5,6,7,8-tetra-
10. hidroisoquinolilo, etc. Compuestos piridazínicos de la fórmula I preferidos que se preparan de acuerdo con este invento son:

15. el cloruro de 1- $\left[\left(\begin{array}{c} \text{6-cloro-3-metil-piridazinil-(5)} \\ \text{metil} \end{array} \right) \right]$ -2-
-picolinio,

el cloruro de 1- $\left[\left(\begin{array}{c} \text{6-cloro-3,4-dimetil-piridazinil-(5)} \\ \text{metil} \end{array} \right) \right]$ -
-piridinio,

20. el cloruro de 1- $\left[\left(\begin{array}{c} \text{6-cloro-3,4-dimetil-piridazinil-(5)} \\ \text{metil} \end{array} \right) \right]$ -
-2-picolinio,

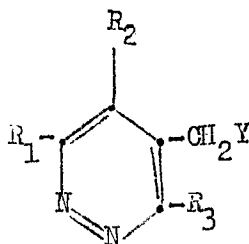
el yoduro de 1- $\left[\left(\begin{array}{c} \text{6-cloro-3,4-dimetil-piridazinil-(5)} \\ \text{metil} \end{array} \right) \right]$ -
-4-acetil-piridinio y



el cloruro de 1-((6-cloro-3,4-dimetil-piridazinil-(5))-metil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinio.

- Según el aspecto de procedimiento de este invento,
5. se condensa una piridazina de la fórmula

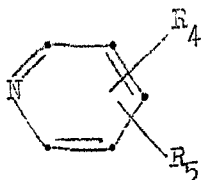
10.



II

15. en la que R₁, R₂ y R₃ tienen el mismo significado que antes, mientras Y representa halógeno o alcoxilo inferior,

20. con un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno, de la fórmula



III



en la que R_4 y R_5 tienen el mismo significado que antes,

- o con una sal de éste. La sal obtenida puede ser convertida,
5. si se desea, en otra sal, de preferencia una sal aceptable farmacéuticamente.

- El compuesto de la fórmula II, si siempre que Y signifique halógeno, puede ser condensado directamente, en forma del haluro, con el compuesto heterocíclico provisto de nitrógeno, presente en forma de base libre. Si Y significa un grupo alcoxilo, la condensación se efectúa convenientemente con una sal de adición de ácido del compuesto piridínico.
- 10.

- El componente piridazínico se condensa de preferencia con el compuesto heterocíclico provisto de nitrógeno en presencia de un disolvente inerte, como acetonitrilo, nitrometano, dimetilformamida y análogos, de preferencia a temperatura elevada, por ejemplo a temperatura de unos 20 a 120°. La condensación puede también llevarse a cabo en un medio desprovisto de disolvente, en un exceso del reactivo heterocíclico que contiene nitrógeno.
- 15.
- 20.

Las sales obtenidas en la reacción pueden ser convertidas en otras sales por procedimientos conocidos para cambiar aniones, por ejemplo mediante cambio de iones. Las sales preferidas son las formadas con ácidos farmacéuticamen-

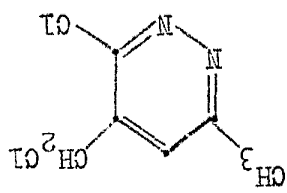


te aceptables, lo mismo inorgánicos que orgánicos, como los ácidos halohídricos (por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno e yoduro de hidrógeno), así como otros ácidos minerales (por ejemplo, ácido sulfónico, ácido fosfórico y ácido nítrico), y con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido canfo-sulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido maléico, ácido mandélico, etc.).

10. Los intermediarios piridazínicos de la fórmula III pueden prepararse por varios procedimientos alternativos. Por ejemplo, se los puede preparar según cualquiera de los esquemas de reacción que se reseñan en los diagramas esquemáticos A y B que siguen:

25.

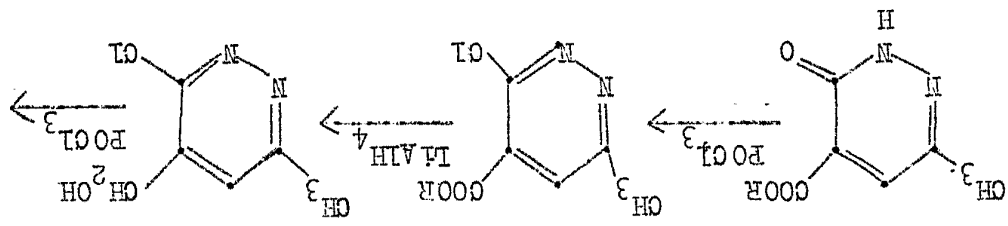
III



20.

15.

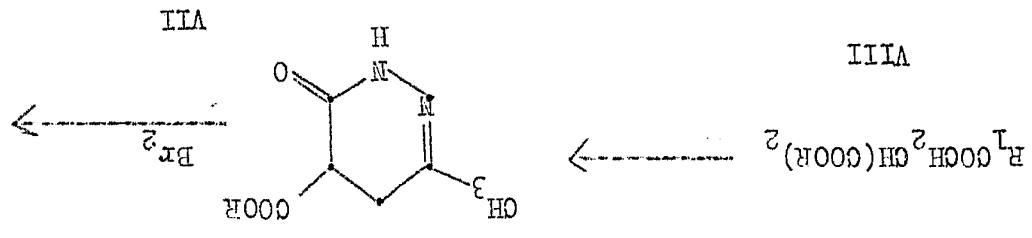
VI



10.

5.

VIII

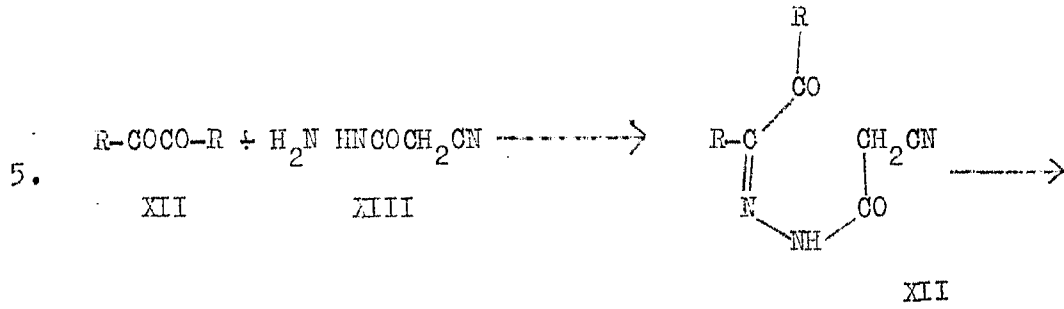


A

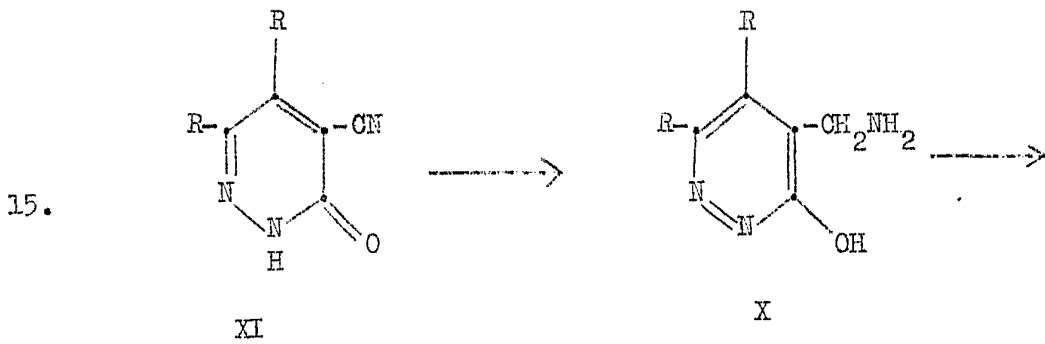




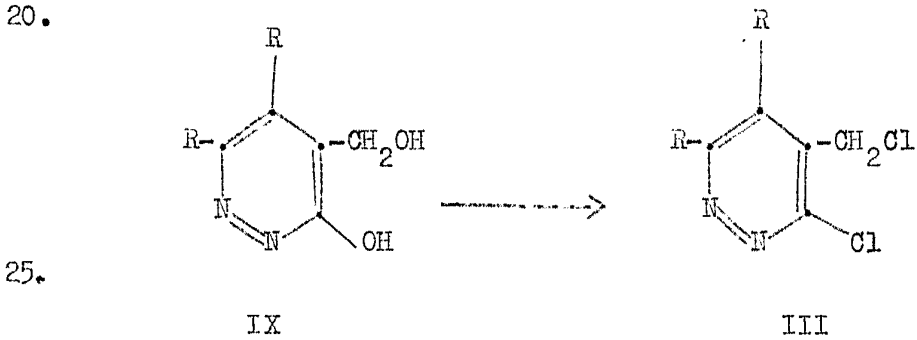
B



10.



20.

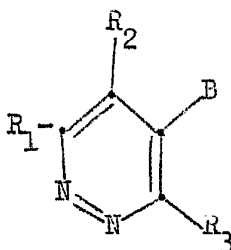




donde, en cada una de las fórmulas anteriores, R representa alquilo inferior y R_1 representa hidrógeno o alquilo inferior.

5. Los intermediarios de las fórmulas III, IV, V, IX y X pueden representarse por la fórmula general XV

10.



15.

en la que R_1 y R_2 se eligen cada uno, independientemente, en el grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior; R_3 es hidrógeno, halógeno, amino o alcoxilo inferior; y B es aminometilo, hidroximetilo, halometilo, alcoxilo inferior-metilo o carbo-alcoxilo inferior, es decir, un grupo $-CH_2-COOR$ donde R es alquilo inferior.

20.

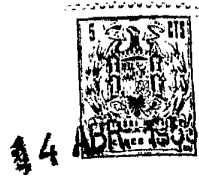
Los intermediarios representados por la fórmula XV anterior son también compuestos nuevos y por lo tanto forman parte

25. de este invento.



- Los nuevos compuestos piridazínicos obtenidos de acuerdo con este invento manifiestan buena solubilidad en el agua y son activos contra la Coccidiosis, una enfermedad muy difundida en las aves de corral, que se presenta en forma de graves
5. infecciones intestinales, a menudo fatales. La Coccidiosis se atribuye a la infección por diversos protozoos del género Eimeria, como por ejemplo los Eimeria tenella. La reducción de esta enfermedad tiene por lo tanto importancia económica para los criadores de aves de corral y los productores de
 10. huevos. Los nuevos compuestos piridazínicos son por consiguiente útiles para prevenir, combatir y curar la coccidiosis. Se los puede administrar a las aves de corral (por ejemplo, gallinas o pavos) junto con vehículos inertes, el alimento normal o el agua de bebida, en cantidades profiláctica o
 15. terapéuticamente activas. Además, los nuevos compuestos piridazínicos ejercen una acción impulsora del crecimiento en las aves de corral y por lo tanto son útiles como agentes impulsores del crecimiento.

- Para poner los nuevos compuestos piridazínicos en
20. forma que sea apta para administración a las aves de corral, uno o más de estos compuestos pueden incorporarse en forma homogénea y finamente dividida a un alimento líquido o pulverulento, una mezcla de alimentos u otro producto para alimentación animal, o disueltos en el agua de bebida. Como produc-
 25. to alimenticio puede usarse cualquier producto comercial apto



para la alimentación de los animales o las aves de corral. Las dosis de los nuevos materiales activos necesarias para el tratamiento profiláctico y curativo de la coccidiosis se hallan normalmente entre un 0,0025 y 0,05% del peso del alimento

5. listo para el uso, el agua de bebida u otro líquido. En casos especiales, sin embargo, puede ser conveniente utilizar concentraciones menores o mayores que las cifras limitativas citadas antes. La distribución homogénea del material activo puede realizarse con facilidad según los métodos usuales,
10. por mezcla, molturación, agitación o rociado de soluciones diluidas del material activo (de preferencia en agua) sobre el material de vehículo o el alimento.

Los materiales activos pueden ponerse también en forma de mezclas previas para diluir con el alimento básico.

15. Los productos para usar como mezclas previas pueden contener la substancia activa en concentraciones de un 5 a 95% en peso, y de preferencia de un 10 a 25% en peso. Como materiales de vehículo para estas mezclas previas pueden utilizarse, por ejemplo, grano de secado, productos secundarios de la industria de la molinería, turto de aceite molido, residuos de destilación de las industrias fermentativas y materiales minerales finamente divididos, como bentonita, tierra de diatomáceas, cáscaras de ostras molidas y dióxido de silicio. Asimismo pueden incorporarse a las mezclas previas otros excipien-
- 20.
- 25.



tes, como grasas, aceites, antioxidantes y materias tensioactivas.

- Cuando se administran a las aves de corral como un ingrediente del alimento normal para las aves, los nuevos
5. compuestos piridazínicos de actividad coccidiostática causan en las aves ya infectadas una declinación o una curación completa de la infección, al mismo tiempo que producen un gran aumento de peso de las aves. Con este tratamiento se logran normalmente resultados curativos satisfactorios
 10. con una cantidad de 0,01 a 0,025% del compuesto piridazínico en relación al peso del alimento o el agua de bebida. Sin embargo, en los casos de infección grave puede aumentarse la concentración hasta un 0,05% respecto al peso del alimento o el agua de bebida.
 15. Para impedir eficazmente la presentación de la coccidiosis en las aves de corral, los nuevos compuestos piridazínicos se administran ventajosamente en cantidades profilácticas de un 0,0025 a 0,02% respecto al peso del alimento o del agua de bebida.
 20. Aún cantidades pequeñísimas, de tan solo un 0,0025% de los compuestos piridazínicos respecto al peso del alimento, suscitan en las aves de corral una marcada acción impulsora del crecimiento. La concentración para impulsar el crecimiento es normalmente del orden de un 0,0025 a 0,02% del peso del
 25. alimento.



El invento puede comprender más expeditamente atendiéndose a los ejemplos específicos que siguen. Estos ejemplos constituyen ilustraciones del invento y no deben entenderse como limitadores del mismo. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

Se calentaron a 90°C 0,536 g de 6-cloro-5-clorometil-3-metil-piridazina y 2 cc de 2-metil-piridina. Pronto se precipitaron cristales incoloros, y la condensación quedó terminada al cabo de 6 horas. Se destiló bajo presión reducida el exceso de 2-metil-piridina y el cloruro de 1-{6-cloro-3-metil-piridazinil-(5)-7-metil}-2-picolinio que quedó fue disuelto en etanol absoluto y precipitado con éter. El compuesto fundió a 202-204° C (descomposición).

La 6-cloro-5-clorometil-3-metil-piridazina empleada como material de partida se preparó así:

Se calentaron a 70-80°C, durante 4 horas, 20 g de éster etílico de ácido 3-metil-piridazon-(6)-(carboxílico)-(5) en 100 cc de oxiclорuro fosforoso al que se habían añadido unas gotas de agua. A continuación se destiló bajo presión reducida el oxiclорuro fosforoso. Luego se agitó el residuo a fondo con agua helada y carbonato sódico y se extrajo con



4 ABR. 1966

éter. El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El éster etílico de ácido 6-cloro-3-metil-piridazin-(carboxílico)-(5) que quedó, oleoso y de color pardo, formó cristales incoloros compactos, que

5. fundieron a 41°C después de recristalización en éter de petróleo.

Se disolvieron en 250 cc de éter absoluto 25 g del éster etílico de ácido 6-cloro-3-metil-piridazin-(carboxílico)-(5), al mismo tiempo que se añadan a gotas 125 cc de una

10. solución etérea 1-molar de cloruro de aluminio-litio en 100 cc de éter, a -35°C y agitando en el curso de 2 horas. Terminada la adición, se agitó la mezcla reaccional durante 2 horas más y a continuación se la dejó reposar en frío durante 13 horas. El complejo de alanato se descompuso por adición de éter húme-

15. do y la mezcla reaccional se fue calentando gradualmente hasta la temperatura ambiente. Se aisló la 6-cloro-3-metil-5-hidroxi-

20. metil-piridazina bruta precipitada, se la secó y se la extrajo con éter en un aparato Soxhlet. El producto obtenido del extracto etéreo fundió a 180°C después de recristalización en etanol.

2 g de la 6-cloro-3-metil-5-hidroxi-metil-piridazina se calentaron a 70°C durante 3 horas en 20 cc de oxiclорuro fosforoso y unas gotas de agua. Se destiló bajo presión reducida el exceso de oxiclорuro fosforoso, se agitó el residuo



a fondo con agua helada y carbonato sódico y se extrajo con éter. El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico y se evaporó bajo presión reducida. Quedó 6-cloro-5-clorometil-3-metil-piridazina, que, después de recristalización en éter de petróleo, se precipitó en forma de agujas incoloras, que fundieron a 86°C.

La 6-cloro-5-clorometil-3-piridazina se preparó también por el procedimiento alternativo siguiente:

- Se disolvieron 32 g de hidrazina (anhidra) en
10. 200 cc de isopropanol y se enfrió la solución hasta 0°. Se añadió a gotas, despacio y a temperatura de -1° aproximadamente, una solución de 169 g de éster etílico de ácido acetoni-ciano-acético y, terminada la instilación, se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente. El precipitado
 15. oleoso que se formó el principio se fue volviendo poco a poco cristalino. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró por succión el precipitado y se le lavó con una pequeña cantidad de isopropanol y éter de petróleo. Se obtuvo 5-ciano-3-metil-1H-4,5-dihidropiridazin-6-
 20. -ona, de punto de fusión 97-100°, apta para usar en la etapa siguiente.

46,4 g de la 5-ciano-3-metil-1H-4,5-dihidropiridazin-6-ona se disolvieron en 900 cc de ácido acético glacial y se añadió, a gotas, una solución de 17,3 cc de bromo en 360 cc



de ácido acético glacial. La temperatura se remontó de 24° a 30°. Al cabo de 2 horas, se evaporó la mezcla reaccional hasta sequedad y se suspendió el residuo en 800 cc de agua. Se ajustó el pH a 5 y se extrajo la mezcla con bicarbonato

5. sódico y acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se trató con carbón, se filtró, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío hasta sequedad. El precipitado, cristalino y de color amarillo, se disolvió en 700 cc de metanol y se hidrógeno con 180 cc de ácido clorhídrico l-n y 1,5 g de

10. carbón paladiado. La hidrogenación quedó terminada en unas 2 horas. Se filtró entonces el catalizador y se concentró la solución por evaporación. El producto, clorhidrato de 5-aminometil-3-metilpiridazin-6-ona, cristalizó en metanol al 90% y fundió a 273°, con descomposición.

15. 10,54 g del clorhidrato de 5-aminometil-3-metilpiridazin-6-ona se disolvieron en 300 cc de agua y 5,2 cc de ácido acético glacial y se enfrió la solución hasta 0°. Se añadió a gotas una solución de 4,14 g de nitrito sódico en 100 cc de agua. La temperatura se mantuvo entre 2° y 4°. Luego se calentó la mezcla hasta 20° y a continuación durante 2 minutos

20. a 98° y se la evaporó en vacío hasta sequedad. El residuo cristalino se secó perfectamente en un secador sobre pentóxido fosforoso, se la añadieron 25 g de pentacloruro fosforoso en 250 cc de oxiclóruo fosforoso y se calentó durante 2 horas



- a 75°, agitando. Luego se evaporó la mezcla en vacío, se la trató dos veces con benceno absoluto y se la concentró por evaporación. Se añadieron 300 g de hielo y se ajustó el pH a 5 con carbonato sódico. Se extrajo la solución con éter,
5. se trató con Norit la solución etérea, se separó el carbón por filtración, se secó el filtrado sobre sulfato sódico y a continuación se le evaporó en vacío. La 6-cloro-5-clorometil-3-metilpiridazina, después de cristalización en éter isopropílico, fundió a 90-91°, con descomposición.
- 10.

EJEMPLO 2.

- Se añadieron 6,0 g de 6-cloro-5-clorometil-3-metilpiridazina a 24 cc de 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina
15. y se calentó la mezcla a 90° durante 6 horas. Después del enfriamiento y de añadir éter, se separó un precipitado cristalino, que fue recristalizado en isopropanol. El producto así obtenido, cloruro de 1- $\left\{ \begin{array}{l} \text{6-cloro-3-metilpiridazinil-} \\ \text{-(5)-metil} \end{array} \right\}$ -5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinio, fundió a 218°,
20. con descomposición.

EJEMPLO 3.

1,91 g de 6-cloro-5-clorometil-3,4-dimetilpiridazina se disolvieron con 0,87 g de piridina en 10 cc de nitrometano,



se calentó la solución a 50°C y se mantuvo esta temperatura durante 15 horas. Luego se enfrió la mezcla reaccional hasta -10°C. El cloruro higroscópico de 1-6-cloro-3,4-dimetil-piridazinil-(5)-metil-piridinio que se precipitó fue lavado con un poco de nitrometano frío y éter. Después de recristalización en nitrometano con adición de Norit, el compuesto fundió a 144°C (descomposición).

La 6-cloro-5-clorometil-3,4-dimetil-piridazina empleada como material de partida se preparó así:

10. Se disolvieron 14,91 g de 5-ciano-3,4-dimetil-piridazona-(6) en 200 cc de metanol y 100 cc de ácido clorhídrico l-n y, después de añadir 0,75 g de carbón paladiado al 5%, se hidrogenó en condiciones normales. Después de absorbidos 4,5 litros de hidrógeno, se separó el catalizador por filtración. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, a 40°C, y el clorhidrato de 6-hidroxi-5-aminometil-3,4-dimetil-piridazina que quedó fundió a 281-282°C (descomposición) después de recristalizado en agua/etanol 1:9.

20. En una solución 19,0 g del clorhidrato de 6-hidroxi-5-aminometil-3,4-dimetil-piridazina en 100 cc de agua y 8,54 cc de ácido acético glacial, que se había enfriado hasta 0°, se instiló en el curso de 15 minutos, mientras se agitaba, una solución de 6,9 g de nitrito sódico en 50 cc de agua. Luego se agitó la solución límpida a 0-5°C durante 45 minutos y a



- continuación se la calentó a 90°C durante 15 minutos. Después se concentró la solución hasta unos 30 cc, bajo presión reducida, y se la enfrió hasta 0°. La 6-hidroxi-5-hidroximetil-3,4-dimetil-piridazina blanca que cristalizó fundió a
5. 208-210°C (descomposición) después de recristalizada en isopropanol.

- 15,4 g de la 6-hidroxi-5-hidroximetil-3,4-dimetil-piridazina se añadieron a una solución de 20,3 g de pentacloruro fosforoso en 100 cc de oxícloruro fosforoso. Se calentó esta mezcla reaccional a 90° y al cabo de 1 hora se destiló bajo presión reducida el exceso de oxícloruro fosforoso. El residuo se agitó a fondo con hielo, y la solución acuosa regulante se ajustó a pH 5 y se extrajo tres veces con éter. Los extractos etéreos combinados se purificaron con Norit y se
15. filtraron. Luego se evaporó hasta sequedad el filtrado de color pardo amarillento y la 6-cloro-5-clorometil-3,4-dimetil-piridazina que quedó fue recristalizada en metanol. El compuesto que se precipitó a -20°C en forma cristalina fundió a 90-92°C (descomposición).

20.

EJEMPLO 4.

Se disolvieron 1,91 g de 6-cloro-5-clorometil-3,4-dimetil-piridazina con 0,87 g de piridina en 10 cc de nitrometano, se calentó la solución a 50°C y se la mantuvo



a esta temperatura por 15 horas. Luego se enfrió la mezcla reaccional hasta -10°C , se separó la sal de piridinio bruta precipitada, se la lavó con un poco de nitrometano frío y éter, se la disolvió en 10 cc de agua y se la trató con 10 cc

5. de una solución de ácido perclórico al 10%. El producto perclorato de 1- $\left\{ \overline{6}\text{cloro-3,4-dimetil-piridazinil-(5)} \right\}$ -metil -
-piridinio, fundió a 222°C después de recristalización en agua con adición de Norit.

10. EJEMPLO 5.

Se calentaron a 55°C 3,82 g de 6-cloro-5-clorometil-3,4-dimetil-piridazina con 2,05 g de 2-metil-piridina y 15 cc de nitrometano. La solución, de color rojo intenso,

15. se mantuvo a dicha temperatura durante 15 horas y a continuación se la enfrió hasta -10°C . El cloruro de 1- $\left\{ \overline{6}\text{-cloro-3,4-dimetil-piridazinil-(5)} \right\}$ -metil -2-picolinio que se precipitó en forma cristalina fundió a 158°C (descomposición) después de recristalizado en nitrometano.

20.

EJEMPLO 6.

Se calentaron a 50°C 1,91 g de 6-cloro-5-clorometil-3,4-dimetil-piridazina con 1,46 g de 5,6,7,8-tetrahidroiso-

25.



quinolina y 10 cc de nitrometano, se mantuvo la mezcla a dicha temperatura durante 15 horas y a continuación se la enfrió hasta -10°C . El cloruro higroscópico de 1- $\left\{ \begin{array}{l} \text{6-cloro-} \\ \text{-3,4-dimetil-piridazinil-(5)} \end{array} \right\}$ -7-metil $\left. \right\}$ -5,6,7,8-tetrahidroiso-
5. quinolinio que se precipitó en forma cristalina después de lavado previo con un poco de nitrometano frío y éter y cristalización en nitrometano, fundió a 173°C (descomposición).

EJEMPLO 7.

10.

Se calentaron ^a/ 50°C 1,91 g de 6-cloro-5-clorometil-
-3,4-dimetil-piridazina con 1,20 g de 4-metoxi-piridina y
10 cc de nitrometano. La solución resultante, de color
oscuro, se mantuvo a 50°C durante 15 horas y luego se enfrió
15. y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El cloru-
ro cristalino de 1- $\left\{ \begin{array}{l} \text{6-cloro-3,4-dimetil-piridazinil-(5)} \end{array} \right\}$ -
-7-metil $\left. \right\}$ -4-metoxi-piridinio que quedó fue recogido en acetoni-
trilo frío y nitrometano y a continuación recristalizado dos
veces en nitrometano. El compuesto fundió a 168°C (descompo-
20. sición).

EJEMPLO 8.

Se disolvieron 0,95 g de 6-cloro-5-clorometil-3,4-
25. -dimetil-piridazina en 10 cc de nitrometano y, después de la



- adición de 0,88 g de yoduro potásico seco en polvo, se calentó la solución a 40°C. Al cabo de 45 minutos se enfrió la mezcla reaccional hasta 10°C, se separó por filtración el cloruro potásico precipitado y se le lavó con 2 cc de nitrometano. El
5. filtrado se trató con 0,67 g de 4-acetil-piridina, se calentó a 50°C y se mantuvo a esta temperatura durante 15 horas. A continuación se enfrió y evaporó hasta sequedad la mezcla reaccional, se trituró con éter el residuo negro, se le filtró por succión, se le disolvió en una mezcla constituida por 2 cc de
10. acetonitrilo y 18 cc de agua, se sacudió la solución con Norit y se filtró hasta limpidez. El yoduro de 1-{[6-cloro-3,4-dimetil-piridazinil-(5)]-metil}-4-acetil-piridinio que se precipitó con la evaporación de la solución amarilla, fundió a 151°C (descomposición) después de recristalizado en metanol.
- 15.

EJEMPLO 9.

- Se disolvieron 0,95 g de 6-cloro-5-clorometil-3,4-dimetil-piridazina en 10 cc de nitrometano y, después de añadir
20. 0,88 g de yoduro potásico seco en polvo, se calentó la solución a 40°C. Al cabo de 45 minutos se enfrió la mezcla reaccional hasta +10°C, se separó por filtración el cloruro potásico precipitado y se le lavó con 2 cc de nitrometano. El filtrado se trató con 0,71 g de quinolina, se calentó a 60°C, se mantuvo



- a esta temperatura durante 3 horas y a continuación se evaporó hasta sequedad, bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en agua y se extrajo la solución con éter. El extracto etéreo se sacudió con Norit, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El yoduro de 1- { [6-cloro-3,4-dimetilpiridazinil-(5)]-metil } -quinolinio que quedó fundió a 162°C (descomposición) después de recristalizado en metanol.
- 5.

EJEMPLO 10.

10.

Se añadieron 0,4 g de 6-metoxi-5-clorometil-3,4-dimetilpiridazina a 2 cc de 2-picolina y se calentó la mezcla a 50° durante 5 horas. Después del enfriamiento, se separó por filtración el precipitado cristalino y se le recristalizó dos veces en isopropanol. El producto así obtenido, cloruro de 1- { [6-metoxi-3,4-dimetilpiridazinil-(5)]-metil } -2-picolinio, fundió a 197°, con descomposición.

La 6-metil-5-clorometil-3,4-dimetilpiridazina empleada como material de partida se preparó así:

20.

Se disolvieron 1,48 g de 5-ciano-6-metoxi-3,4-dimetilpiridazina en 100 cc de metanol y 10 cc de ácido clorhídrico 1-n y se hidrogenó la solución con 0,2 g de carbón paladiado. Se separó el catalizador por filtración y se evaporó la solución en vacío. El residuo se recristalizó en isopropanol/agua. El clorhidrato de 6-metoxi-5-aminometil-3,4-dimetilpi-

25.



ridazina así obtenido fundió a 212°, con descomposición.

- 1,63 g del clorhidrato de 6-metoxi-5-aminometil-3,4-dimetilpiridazina se disolvieron en 45 cc de agua y se añadió la solución a 0,69 cc de ácido acético glacial. Después de enfriar hasta 0°, se añadió a gotas una solución de 0,55 g de nitrito sódico en 10 cc de agua. Se calentó la mezcla a 20° y luego se evaporó la solución en vacío y se la secó por completo. El residuo se mezcló con 20 cc de oxícloruro fosforoso y se calentó durante 1 hora a 70°, con
5. 10. 15.
- agitación. Se evaporó en vacío el exceso de oxícloruro fosforoso y el residuo se lavó y se extrajo dos veces con benceno absoluto. Luego se trató el residuo con carbonato sódico, para ajustarlo a pH 5, y se le extrajo con éter. La solución etérea se trató con carbón, se filtró, se secó, sobre sulfato sódico y a continuación se evaporó en vacío. El producto, 6-metoxi-5-clorometil-3,4-dimetilpiridazina, después de recristalizado en éter isopropílico, fundió a 98°, con descomposición.

20. EJEMPLO 11.

Un alimento para aves de corral, constituido por:



- | | | |
|-------|---|--------------------------|
| | harina de maíz | 24,040 kg |
| | turto de aceite de haba de soja | 19,051 kg |
| | fosfato mineral (desfluorado) | 1,405 kg |
| | galiza | 0,680 kg |
| 5. | sal mineral | 0,227 kg |
| | dióxido de manganeso | 0,0077 kg |
| | metionina | 0,0454 kg |
| | mezcla previa de vitaminas | 0,35 kg |
| <hr/> | | |
| 10. | | 48,8 kg |
| | (la mezcla previa contenía, por libra: | |
| | vitamina D | 300.000 u.i. |
| | vitamina A | 1.600,000 u.i. (Farmaco- |
| 15. | | pea nortea- |
| | | mericana) |
| | riboflavina | 600 mg |
| | pantotenato cálcico | 800 mg |
| | cloruro de colina | 70 mg |
| 20. | niacina | 2,0 mg |
| | vitamina B ₁₂ | 1,2 mg) |
| | se mezcló homogéneamente con 0,0125% en peso de cloruro de | |
| 25. | 1- { [6-cloro-3-metil-piridazinil-(5)]-metil } -2-picolinio y | |



se dió a un grupo de 20 polluelos. A los 7 días de iniciada la administración de este alimento, se infectó artificialmente cada animal con unos 100,000 oocistos esporulados de *Eimeria tenella*. Durante los 7 días siguientes, los animales de ensayo se mantuvieron sanos y ganaron en peso. De los 20 animales testigos que se alimentaron con el mismo alimento sin material activo coccidiostático, 13 perecieron a los 7 días de la infección con oocistos.

= . =

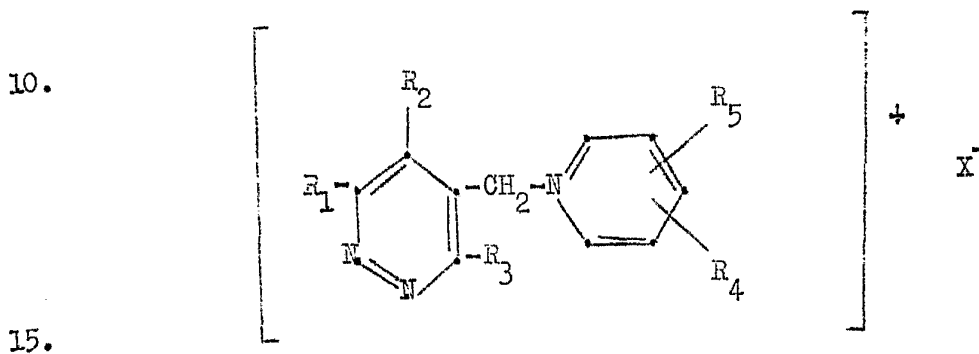


REIVINDICACIONES

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza Nº 5293/65 del 15 de abril de 1.965.

5.

1. Un procedimiento para la síntesis de compuestos piridazínicos, de la fórmula



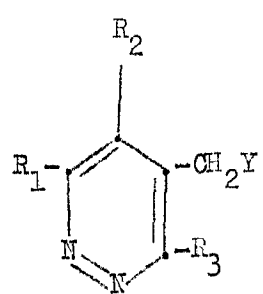
20. en la que R_1 y R_2 se eligen cada uno, independientemente, en el grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior; R_3 representa hidrógeno, halógeno, amino o alcoxilo inferior; R_4 y R_5 se eligen cada uno, independientemente, en el grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alca-



noilo inferior, benzoilo y benzoilo sustituido, o bien tomados junto con la fracción molecular piridílica representan un anillo fundido o un anillo fundido sustituido por alquilo inferior; y X representa la fracción molecular aniónica de un ácido atómico,

5. caracterizado porque consiste en hacer reaccionar una piridazina de la fórmula

10.

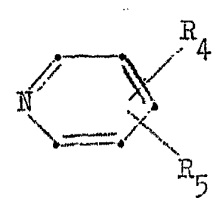


15.

en la que R₁, R₂ y R₃ tienen el mismo significado que se ha expuesto antes e Y es halógeno o alcoxilo,

20.

con un compuesto de la fórmula





en la que R_4 y R_5 tienen el mismo significado que antes,

5. o con una sal de éste, y si se desea, en convertir la sal obtenida en otra sal.
10. 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción en presencia de un disolvente inerte polar, como el nitrometano, el acetonitrilo o la dimetilformamida.
15. 3. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por efectuarse la reacción a temperatura de unos 20 a 120°C.
20. 4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por usarse 6-cloro-5-clorometil-3-metil-piridazina.
25. 5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por usarse 6-cloro-5-clorometil-3,4-dimetil-piridazina.
6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por hacerse reaccionar el



compuesto piridazínico con piridina.

5. 7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por hacerse reaccionar el compuesto piridazínico con 2-metil-piridina.
10. 8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por hacerse reaccionar el compuesto piridazínico con 4-metoxi-piridina.
15. 9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por hacerse reaccionar el compuesto piridazínico con 4-acetil-piridina.
20. 10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por hacerse reaccionar el compuesto piridazínico con quinolina.
25. 11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por hacerse reaccionar el compuesto piridazínico con 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina.
12. Un procedimiento según las reivindicaciones 4 y 7 caracterizado por hacerse reaccionar 6-cloro-5-clorometil-3-metilpiridazina con 2-metilpiridazina, para formar cloruro de 1- β -metil-6-cloro-piridazinil-(5)-metil-2-picolinio.



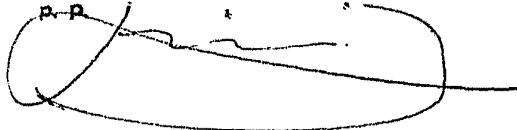
13. Un procedimiento para la síntesis de compuestos piridazínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 32 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 14 de abril de 1966.

p. a.

JAIME ISERN

p. p.


Firmado: LUIS REY PADILLA