

327780



10. E

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de In-
vención que, por veinte años, se solicita para España y sus
Colonias, a favor de las firmas BIOSEDRA, S.A. y CENTRE D'
ETUDES EXPERIMENTALES ET CLINIQUES DE PHYSIOBIOLOGIE, DE PHAR-
MACOLOGIE ET D'EUTONOLOGIE (C.E.C.P.B.P.E.), de nacionali-
dad francesa, residentes en 92 Malakoff (Francia), 42, Ave-
nue Augustin Dumont y en Paris (Francia), 78, Rue de la Con-
vención, con prioridad de las Patentes francesas núms. 20.
553 y 47.139, de fechas 11 de Junio de 1.965 y 25 de Enero
de 1.966, respectivamente.-----

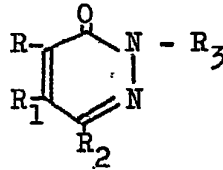
p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS DE AC-
- CION ANALEPTICA, CARDIOVASCULAR, VASODILATADOR E HIPERTEN-
SIVA "



La presente invención se refiere a una nueva clase de --
compuestos químicos que poseen propiedades interesantes des
de el punto de vista de la terapéutica humana, así como a -
un procedimiento para su preparación.

5 Dichos compuestos responden a la siguiente fórmula gene-
ral:



10 en la cual:

R representa un radical alquilo de C₁ a C₄,

R₁ representa hidrógeno o un radical alquilo de C₁ a C₄,

R₂ representa hidrógeno o un radical alquilo de C₁ a C₄,

R₃ representa hidrógeno o un grupo -(CHX)_n-NZ

15 donde X representa hidrógeno o un grupo alquilo infe-
rior y Z representa oxígeno o dos radicales alquilo,
libres o que forman un hétérociclo que puede contener
hétéroátomos distintos del nitrógeno, o también una -
sal de amonio cuaternaria, y n es igual a 1, 2 o 3.

20 Dichos compuestos son útiles especialmente para el trata-
miento de los colapsos cardiovasculares y respiratorios, --
de las arteritis y de todas las afecciones que constituyen in-
dicaciones para los vasodilatadores periféricos.

Según la invención, son preparados por un procedimiento
25 que comprende dos etapas esenciales:

1ª etapa:

Se hace reaccionar con ciclización sobre hidracina, o so-
bre una hidracina substituída por un grupo básico aminoal--
quilado sobre el nitrógeno en posición 2, un ácido alfa-hi-
droxilado gama-carbonilado, es decir un ácido gama-aldehídi-
30 co o gama-cetónico, o un éster de un tal ácido. En el caso

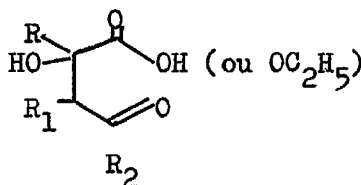
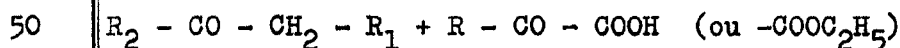


de una hidracina no substituída en posición 2, se procede a la substitución del hidrógeno activo mediante un halogenuro de amino-alquilo en presencia de un alcoholato (metilato o etilato) de sodio, en caliente.

2ª etapa:

Se deshidrata mediante calentamiento moderado, en solución en medio ácido, la piridacinona hidroxilada en posición 4 así obtenida, y por fin se separa por destilación la piridazona resultante de esta deshidratación.

Conviene advertir que se puede obtener los ácidos iniciales por condensación, en frío, de alquil-cetonas con una sal alcalina de un ácido alfa-cetónico, en medio de potasa alcohólica, y luego neutralización y extracción, por ejemplo con éter, en medio ácido; también se puede obtener los ésteres etílicos de dichos ácidos por condensación, en frío, de aldehídos alifáticos con el piruvato de etilo, en presencia de un agente de condensación tal como la dietilamina. En ambos casos, el esquema de la reacción es el siguiente:



Preferiblemente, se conduce la primera etapa del procedimiento de la invención de la siguiente manera: se trata de provocar la condensación de un ácido o de un éster alquílico, etílico, metílico o análogo, de ácido, obtenido como se acaba de exponer, con una hidracina, no substituída o convenientemente substituída, de modo que se obtiene una piridacinona hidroxilada en posición 4. Si se trata de una hidracina substituída, se opera la condensación en un disol-



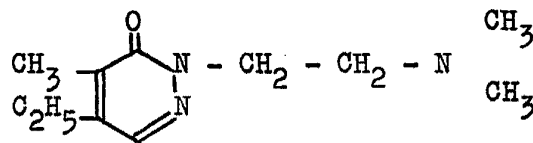
65 vente tal como el butanol que, gracias a la formación de un azeótropo, permite eliminar las dos moléculas de agua resultantes de dicha condensación. Si se trata de una hidracina libre, se procede a la aminoalquilación del hidrógeno llevado por el nitrógeno en posición 2, por reacción de un halogenuro de aminoalquilo, en presencia de alcoholato de sodio en caliente, y ello después de la reacción de condensación propiamente dicha.

70 Se conduce la segunda etapa del procedimiento, es decir la deshidratación, sin que sea indispensable aislar la piridacinona, con un rendimiento muy bueno. Por fin, se pueden transformar las piridazonas básicas obtenidas en sus sales, por ejemplo el clorhidrato, o en sales de ácidos orgánicos, 75 o en sales de amonio cuaternarias, para su empleo.

Se ilustrará ahora el procedimiento según la invención - mediante ejemplos de aplicación los cuales, naturalmente, - no tienen carácter limitativo alguno.

Ejemplo 1

80 Preparación de la dimetil-aminoetil-2-metil-4-etil-5-piridazona-3



85 A - Preparación de la metil-4-etil-5-piridazona-3:

En un balón de 500 ml provisto de un separador de agua, se introducen 35,6 ml (0,2 moles - 37,6 g) de metiletil-n-butanoato de etilo, aproximadamente 250 ml de benceno y - 11,68 ml (0,20 moles - 12 g) de hidrato de hidracina. Se ha 90 ce hervir con reflujo. Se recoge un poco más de 10 ml de -- agua. Se evapora todo el benceno en dispositivo rotatorio. Se añaden luego 105 ml de ácido acético cristalizado y 3 ml



95 de ácido clorhídrico concentrado. Se deja 2 horas en estufa a 100° C. Se evaporan luego los ácidos en dispositivo rotatorio, obteniéndose una masa cristalina, de color que tira a moreno, de metil-4-etil-5-piridazona-3,

Se disuelve directamente esta masa en aproximadamente -- 30 ml de alcohol etílico, se filtra y se deja cristalizar.

Rendimiento : 19,7 g (71%).

100 Se efectúa una segunda recristalización en 25 ml de alcohol etílico (rendimiento 17,87 g, 64%), luego una tercera recristalización en 20 ml de alcohol etílico (rendimiento - 16,39 g, 39%). Punto de fusión del compuesto obtenido: ---- 150° C.

105 B - Preparación de la dimetil-aminoetil-2-metil-4-etil-5-piridazona-3:

110 En una ampolla cónica, se introducen 0,058 moles (8 g) - de metil-4-etil-5-piridazona-3 obtenida de la manera anteriormente indicada, que se disuelve en 43,5 ml de alcohol - absoluto. Se añade una solución de etilato de sodio preparada partiendo de 0,061 átomo-gramo (1,4 g) de sodio y 43,5 ml de alcohol absoluto. Por otra parte, se disuelven 0,061 moles (8,7 g) de clorhidrato de dimetil-amino-cloro-etano en aproximadamente 43,5 ml de alcohol absoluto. Se añade a esta mezcla, enfriando, una solución de etilato de sodio (0,061 átomo-gramo, 1,4 g de sodio en 43,5 ml de alcohol absoluto); Se forma inmediatamente un precipitado de cloruro de - sodio y dimetil-amino-cloro-etano base.

120 Se añade, sin filtrar, esta mezcla clorada a la solución sódica de metil-4-etil-5-piridazona-3. Se agita durante 1 - hora a temperatura ambiente. Luego, se calienta durante 8 - horas con reflujo. Se deja reposar, se filtra el cloruro de sodio en embudo de Büchner y se evapora el filtrado en dis-



125 positivo rotatorio. Se destila por fin el residuo moreno obtenido (106 a 120° C. / 0,2 mm).

Se disuelve entonces el producto en acetona, se hace borbotear en ácido clorhídrico gaseoso. Hay formación de cristales blancos de clorhidrato, que se filtra y se lava con éter. Se disuelve luego este clorhidrato en bruto de dimetilaminoetil-2-metil-4-etil-5-piridazona-3 en el minimum de alcohol absoluto y se hace recrystalizar en éter. Se obtiene entonces este clorhidrato en forma de bellos cristales de un blanco anacarado que funden a 160° C.

135 A título de ejemplos, se pueden citar los otros compuestos identificados en el cuadro siguiente por el significado de los substituyentes en la fórmula general y por el punto de fusión de la base o de la sal:

| Com- pues- to nº | R | R ₁ | R ₂ | R ₃ | n X | NZ | F (°C) |
|------------------------|-----------------|-------------------------------|----------------|---|-----|--|------------|
| 1 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | - - | - | 147 (base) |
| 2 | CH ₃ | C ₂ H ₅ | H | H | - - | - | 150 (base) |
| 3 | CH ₃ | C ₂ H ₅ | H | -(CH ₂) ₂ -N-(CH ₃) ₂ | 2 H | -N(CH ₃) ₂ | 160 (ClH) |
| 4 | CH ₃ | C ₂ H ₅ | H | -(CH ₂) ₂ -N $\begin{matrix} \square \\ \text{O} \end{matrix}$ | 2 H | -N $\begin{matrix} \square \\ \text{O} \end{matrix}$ | 198 (ClH) |
| 5 | CH ₃ | C ₂ H ₅ | H | -(CH ₂) ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃ I ⁻ | 2 H | -N ⁺ (CH ₃) ₃ I ⁻ | 198 (ClH) |

Estos compuestos son, pues:

- 145 Compuesto nº 1 : dimetil-4,5-piridazona-3,
 Compuesto nº 2 : metil-4-etil-5-piridazona-3,
 Compuesto nº 3 : clorhidrato de dimetil-amino-etil-2-metil-4-etil-5-piridazona-3 (compuesto descrito en el Ejemplo 1),
 150 Compuesto nº 4 : clorhidrato de morfolino-etil-2-metil-4-etil-5-piridazona-3,
 Compuesto nº 5 : yodhidrato de beta-trimeteletilamonio-2-metil-4-etil-5-piridazona-3.



155 Se obtiene fácilmente el compuesto nº 5 partiendo de la base preparada de la manera descrita en el Ejemplo 1, por el procedimiento siguiente:

160 En un matraz de Erlenmeyer de 100 ml, se introducen 0,02 moles (4,2 g) de la base preparada según el ejemplo 1 en 42 ml de acetona. Se añaden 0,021 moles (2,9 g, 1,31 ml) de yoduro de metilo. Se filtra y se recristaliza en 60 ml de etanol absoluto. Se obtiene el yodhidrato en forma de cristales blancos muy solubles en agua y solubles en etanol absoluto caliente. Punto de fusión: 198º C.

165 Los compuestos preparados por el procedimiento de la invención constituyen, como se ha dicho, unos valiosos medicamentos analépticos, cardiovasculares, vasodilatadores e hipertensores, especialmente aquél cuya preparación constituye el objeto del Ejemplo 1, es decir la dimetilaminoetil-2-metil-4-etil-5-piridazona-3.

170 Conviene advertir que ya se había preparado este compuesto que había constituido el objeto de investigaciones, especialmente en lo que concierne a sus propiedades vasodilatadoras e hipertensivas. Sin embargo, dichos estudios anteriores no habían superado los límites de la Farmacología y dicho compuesto no había sido propuesto todavía en terapéutica humana, en ausencia de todo elemento clínico.

180 Ahora bien, se ha descubierto que, en este campo este producto manifiesta una naturaleza y un grado de actividad que lo hacen sumamente valioso, siendo por ello que la presente invención concierne a la aplicación de este producto en terapéutica humana en las indicaciones mencionadas, en forma de ampollas inyectables de 5 a 10 ml dosificadas al 5-10% de producto activo, o en forma de comprimidos dosificados a 100-500 mg de producto activo.



185 Las dos observaciones siguientes ilustran de manera es-
pectacular el interés que ofrece este producto:

Observación nº 1

Don G. Her...., 47 años. Sufrió una intervención en la -
fosa posterior debido a un tumor del ángulo ponto-cerebelo-
190 so. Paciente en buen estado, sin antecedentes patológicos -
particulares. Medicación preliminar : Nozinan 25 mg; Petidi-
na 100 mg. Posición sentada. Intervención de exéresis muy -
grave debido a la proximidad del bulbo. Duración de la in-
tervención: 7 horas. Anestesia: 6 mg de 4-OHB (4-hidroxibu-
195 tirato de Na) y 12 mg de palfio. Perfusión de 25 mg de Nozi-
nan sin solución glucosada. Intubación. Ventilación artifi-
cial con el aparato de Engstroem. Compensación de las pérdi-
das sanguíneas: 1000 ml de sangre aproximadamente, isogrupo
iso RH.

200 Después de 3 horas de intervención, el enfermo inicia --
una caída de tensión a 60 mm Hg; perfusión de 2 g de produc-
to según la invención en 30 minutos. Durante estos 30 minu-
tos, la presión arterial, siempre baja, alcanza la cifra mí-
nima de 20 mm Hg, luego sube bruscamente hacia el final de
205 la perfusión a 100 mm Hg, y luego progresivamente a 140 mm
Hg.

Dos horas después del comienzo de la caída de tensión, la
presión se estabiliza a 120 mm Hg, cifra que se mantendrá --
después hasta el final de la intervención. El pulso siguió -
210 estable entre 60 y 80 pulsaciones por minuto, lo que demues-
tra que no se trataba, sin duda alguna, de una hipovolemia.
Pero esta intervención, considerada muy extraordinaria, aca-
rrea con frecuencias variaciones de tensión difícilmente ---
controlables que, en este caso, parecen haber sido perfecta-
215 mente controladas por el producto según la invención.



El enfermo salió de la operación en excelente estado.

Observación nº 2

220 Jeanine MI, 31 años. Llega al servicio el 14.11.1965 por coma profundo, 8 días después de un accidente en la calle. Diabética reconocida, estaba equilibrada con 10 unidades de insulina retardada por día. Entrada en el servicio: clínicamente, coma profundo, respiración lenta con pausas de 20 a 30 segundos, ausencia de cianosis periférica, TA 8 (había tenido 5 toda la noche anterior). Biológicamente: --
225 graves trastornos metabólicos; glucemia 13 g; urea 2 g; -- cloro 133 mEq; Na 155 mEq; K 3,2; RA 13 mEq; hematócrito -- 50%; prótidos 89 g; glóbulos blancos 8.800; glóbulos rojos 3.930.000; azúcar en la orina +++; indicios de acetona. Se emprende la reanimación.

- 230 1) 3 litros de solución glucosada al 10%;
2) + 3 litros de solución fisiológica con 30 mEq de lactato de potasio por litro,
2 ampollas de aspartato por litro,
1 g de cloruro de calcio por litro.
235 3) 20 unidades de insulina ordinaria en inyecciones i.v. cada media hora.

Se reanuda la diuresis:
- a las 17 horas, la glucemia es de 9 g %,
- ya no hay acetona en la orina,
240 - glucemia: ++.

Se pasa entonces a 20 unidades de insulina ordinaria cada hora, pero la T.A., que había quedado sobre 8, baja a --
6 cm Hg y luego a 5 cm Hg (a pesar de la perfusión de dos --
frascos de sangre isogrupo). Ante una diuresis insuficiente
245 y el estado diabético, se prescindió de una perfusión de -- noradrenalina.



Se inyecta una ampolla del producto según la invención -
(10 ml a 10% = 1 g) por vía intravenosa y la T.A. sube pro-
gresivamente a 7 cm Hg y luego a 9 cm Hg. Paralelamente, --
250 las extremidades adquieren un color rosado y se advierte --
una vasodilatación periférica. En vista del éxito de la te-
rapéutica, se añaden 2 ampollas (2 g) del producto según la
invención por litro de perfusión y la T.A. se mantiene so--
bre una cifra satisfactoria durante 24 horas (por otra par-
255 te, la glucemia baja a 4,50 g). La diuresis es de 1,700 l.
cada 24 horas.

El estado clínico es mejor; la paciente mueve espontánea-
mente los miembros y reacciona a los pellizcos. La respira-
ción es menos lenta y las pausas menos frecuentes. Después
260 de 48 horas de reanimación, el ionograma es el siguiente:
hematócrito 38%; protidemia 70 g; Cl⁻ 114 mEq; Na⁺ 152;
K 4,1; RA 59 mEq; urea S 1 g 50; glucemia 2 g 70; glucosu--
ria +; ausencia de acetonuria. La mejoría clínica es neta y
se acentúa en los días siguientes.

265

N O T A

EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años
se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de --
las Patentes francesa núms. PV. 20.553, de fecha 11 de Junio
de 1.965, y 47.139, de fecha 25 de Enero de 1.966, ha de --
270 recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

1ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS
DE ACCIÓN ANALEPTICA, CARDIOVASCULAR, VASODILATADOR E HIPER-
TENSIVA", caracterizado por procederse en una primera etapa
a la reacción sobre hidracina, con ciclización con un ácido
275 alfa-hidroxilado, gama-carboxilado, previéndose que la hi--
dracina sometida a condensación lleve un grupo básico amino-
alquilado en el nitrógeno en posición 2.

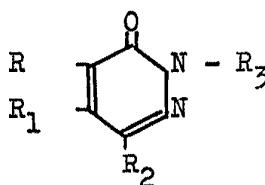


280 2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS
 DE ACCION ANALEPTICA, CARDIOVASCULAR, VASODILATADOR E IPER-
 TENSIVA", según reivindicación primera, caracterizado por--
 que al no llevar sustituyente la hidracina sometida a con--
 densación, se hace reaccionar el producto resultante de la
 primera etapa con un halogenuro de amino-alquilo en presen-
 cia de un aloholato de sodio en caliente, para proceder a di-
 285 cha sustitución.

290 3a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS
 DE ACCION ANALEPTICA CARDIOVASCULAR, VASODILATADOR E HIPER-
 TENSIVA", según anteriores reivindicaciones, caracterizado
 por el hecho de conducirse esta primera etapa en un disol--
 vente como butanol que forma un azeótropo con el agua forma
 da en la reacción.

295 4a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS
 DE ACCION ANALEPTICA CARDIOVASCULAR, VASODILATADOR E HIPER-
 TENSIVA", según reivindicaciones anteriores, caracterizado
 por procederse a una segunda etapa consistente en la deshi-
 dratación en medio ácido de la piridacinona hidroxilada en
 posición 4 obtenida en la primera etapa.

300 5a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS
 DE ACCION ANALEPTICA CARDIOVASCULAR, VASODILATADOR E HIPER-
 TENSIVA", según anteriores reivindicaciones, caracterizado
 porque la deshidratación de la piridacinona se efectúa por
 calentamiento moderado en medio de ácido de la mezcla de --
 reacción procedente de la primera etapa, y recogiendo poste-
 riormente por dilatación la piridazona que se ha formado, -
 305 obteniendo un producto de la fórmula





310

en la que:

R representa un radical alquilo de C₁ a C₄;

R₁ y R₂ son idénticos o distintos y representan cada uno un hidrógeno o un radical alquilo de C₁ a C₄

R₃ representa el hidrógeno o un grupo -(CHX)_n-NZ, en el que

315

X representa el hidrógeno o un radical alquilo inferior y Z

representa el oxígeno o dos radicales alquilo libres u que

forman un heterociclo o también una sal de amonio cuaternaria y n es igual a 1, 2, ó 3. Constituyendo todo ello la --

dimetilamino-etil-2-metil-4-etil-5-²imidazona-3, susceptible

320

de presentarse en ampollas de inyectables de 5 á 10 ml dosificadas al 5-10% y en comprimidos dosificados a 100-500 mg.

6ª.- Por último se reivindica el objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias,-----

325

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS DE ACCION ANALEPTICA, CARDIOVASCULAR, VASODILATADOR E HIPERTENSIVA "

330

Todo conforme queda expresado en la presente Memoria descriptiva que, consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 10 de Junio de 1.966

P. A. ZICHA
ANTONIO ZICHA
P. A. JUN 1966