

32061

PATENTE DE INVENCION

Br. 308.



Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para preparar 3,6-piridazina
disustituída."

Solicitante: LEPETIT, S.p.A., entidad italiana, residente en:
Vía Roberto Lepetit, 8, MILAN, Italia.

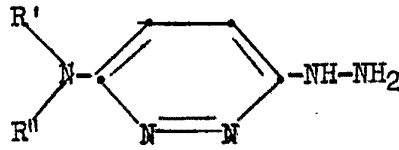
=====

Este invento está relacionado con nuevos
compuestos farmacológicamente activos y con el método
de prepararlos.

Más particularmente, los compuestos des-
critos a continuación son 3,6-piridazinas disustituí-
5.



das de la fórmula general:



5. donde R' es un miembro seleccionado de la clase que consiste en hidrógeno, grupos alquil inferior é hidroxil-alquil inferior, R'' es un miembro seleccionado de la clase consistente en los grupos alquil inferior, hidroxil-alquil inferior y fenil, R' y R'' unidos forman un anillo hetero cíclico alquil inferior sustituido a discreción con 1-2 heteroátomos. Cuando, por ejemplo, el anillo heterocíclico es morfolina, el compuesto es 3-hidrazina-6-morfolina-piridazina.

10. Se ha demostrado la utilidad del compuesto del invento como agente hipotensivo. Por ejemplo, 3-hidrazina-6-morfolina-piridazina (A), 3-hidrazina-6-piperidina-piridazina (B) y 3-hidrazina-6-bis (2-hidroxietil)-amina-piridazina (C) se administró por vía intravenosa a perros anestesiados con 35 mg/kg de pentobarbital sódico. Los resultados obtenidos se dan en la tabla 1.

T A B L A I

Compuesto	Nº de perros	Dosis mg/kg i. v.	Descenso de la presión de la sangre mm.Hg.
A	3	10	-108
	2	5	-55
	2	1	-70
	1	0,5	-95
	1	0,1	-40
B	1	1	-105
	2	0,5	-55
	3	0,1	-47



C	1	10	-80
	1	1	-90
	1	0,1	-90
	1	0,01	-20

5. Se puede observar que dichos compuestos tienen un efecto hipotensivo fuerte, gradual y duradero. No se observó alteración de la respiración. Se probaron también los mismos compuestos en ratas con hipertensión renal inducidos por el procedimiento de Grollman descrito en Pro.Soc. Exptl. Biol. Med., 57, 102 (1944).

10. Se administró el compuesto una vez al día durante cinco días, per os en solución acuosa. Se probó el compuesto A en dosis de 5; 2; 1; 0,5; 0,25 mg/kg; el compuesto B en dosis de 1; 0,25; 0,1 mg/kg; y el compuesto C en dosis de 1; 0,5; 0,25; 0,1 mg/kg. El compuesto A presentó un efecto antihipertensivo fuerte y duradero en cada dosis. El compuesto B demostró un efecto notable y duradero en las dosis de 1 y 0,25 mg/kg, y una acción menor en 0,1 mg/kg. El compuesto C fué efectivo en todas las dosis por encima de 0,1 mg/kg. Se llevó a efecto también una comparación entre el compuesto A y el bien conocido agente hipotensivo hidralazina. Se ensayaron ambos compuestos sobre roedores anestesiados con pentobarbital sódico.

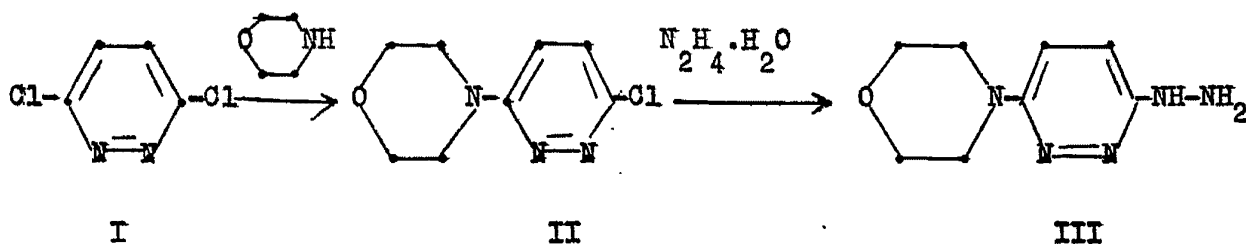
T A B L A 2

Compuesto	Número de roedores.	Dosis mg/kg i.v.	Presión inicial de la sangre mm.Hg.	Cambios en la presión de la sangre mm.Hg. después de minutos:			
				10	30	60	120
A hidralazina	2	0,2	97	-34	-41	-43	-39
A hidralazina	2	0,2	104	-14	-27	-31	-28
A hidralazina	4	0,1	116	-35	-49	-47	-44
A hidralazina	2	0,1	123	-9	-19	-20	-
A hidralazina	9	0,05	104	-15	-27	-28	-27
A hidralazina	7	0,05	106	-11	-17	-18	-10



Se puede observar que el efecto hipotensivo notable se prolonga por encima de dos horas incluso con dosis muy bajas. En dosis iguales, el compuesto A siempre indica una mayor actividad que la hidralazina.

5. La preparación de los compuestos del invento se lleva a efecto por medio de dos fases de reacción. En la primera fase, el 3,6 dicloro-piradizina I inicial, por reacción con dos cantidades equimoleculares de una amina primaria ó secundaria en un solvente orgánico anhidro, dá un derivado mono-amina, el cual se representa a continuación con la fórmula II. Se obtiene el derivado hidrazina III refluendo el compuesto II de hidrazina hidrato, como sigue:



20. Los siguientes ejemplos, no restrictivos, representan el invento.

EJEMPLO I. Preparación de 3-hidracina-6-morfolina-piradizina.

25. Se mezcla una cantidad de 149 g (1 mol) de 3,6 dicloro piridazina y 174 g. de morfolina (2 moles) en 750 ml. de etanol anhidro. La mezcla se refluje durante 2 horas; se disuelven los dos compuestos completamente. Se enfría la solución y se separan los precipitados sólidos por medio de filtros. Se recogen los precipitados con agua y se filtran nuevamente. Se cristalizan los sólidos recogidos a partir de agua, obteniéndose así 174 g.

30.



de producto puro (rendimiento 75 %), p.f. 138-140°C.
Este producto es 3-cloro-6-morfolina-piridazina.

Se suspenden cuarenta gramos del producto arriba mencionado en 370 ml. al 98 % de hidrazina hidrato.


5. Se refluje la mezcla durante dos horas, entonces se enfría y se recogen los precipitados lavándose con alrededor de 50 ml. de hidrazina hidrato y se recristaliza a partir de tolueno; con un rendimiento de 28 g. (75 %), p.f. 145-150°C.

10. El dihidrocloruro preparado al hervir HCl en una solución dietil éter, se disuelve a 236°C.

EJEMPLO 2. Preparación de 3-hidrazina-6-bis-(2-hidroxi-
etil)-amina-piridazina.

15. Se refluje una solución de 61 g. de 3,6-di-
cloro-piridazina y 87 g. de bis-(2-cloroetil)-amina en 750
ml. de ciclohexanol durante 3 horas. El solvente se reti-
ra en vacío y se cogen los residuos en 150 ml. de agua; se
extrae esta solución dos veces con nafta para remover las
pequeñas cantidades de ciclohexanol todavía presentes.
Se añade a la solución cloruro sódico y se extracta con
acetato de etil. Se concentra la solución obtenida hasta
20. desecación y los residuos se cristalizan a partir de iso-
propanol. Se obtienen de esta manera 60 gramos de 3-cloro
-6-bis(2-hidroxi-etil)-piridazina (rendimiento 70 %), p.f.
96-98°C.

25. Se mezclan 11 gramos de este producto con 300 ml.
al 98 % hidrazina hidrato y se refluyen durante dos horas.
Se deja la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente,
concentrándose entonces en vacío y recogiendo los resi-
duos con etanol caliente. Cuando se enfría esta solución,
se separan los precipitados por medio de filtros removién-
30. dose el solvente de los filtros en vacío. Se disuelve el

7 OCT. 

- residuo en 60 ml. de isopropanol caliente filtrándose entonces en tierra de relleno, el producto se precipita del filtrado añadiendo una solución de dietil éter de cloruro de hidrógeno. Se disuelve el producto en etanol anhidro, a partir del cual se recristaliza. El producto es 3-hidrazina-6-bis-(2-hidroxietil)-amina-piridazina dihidrocloruro (la base libre no es estable cuando se aísla por el procedimiento usual) Rendimiento 9.8 g. (66 %), p.f. 187,5-188,5°C.
- 5.
10. EJEMPLO 3. Preparación de 3-hidrazina-6-(N-fenil-N-metil)-amina-piridazina.
- Se disuelven tres gramos de 3,6 dicloropiridazina y 4,28 g. de N-metil-anilina en 15 ml. de butanol hirviendo y se refluje durante tres horas. Se remueve el solvente en vacío para su secado recogándose el residuo con agua; esta solución se extrae varias veces con dietil éter. La solución obtenida rinde el producto crudo removiendo el solvente orgánico en vacío, el cual se cristaliza a partir de diisopropil éter. Es 3-cloro-6-(N-fenil-N-metil)-amina-piridazina, y rinde 3,9 g. (al 75 %), p.f. 89-91°C.
- 15.
- 20.
- Se disuelve la cantidad de 1,5 g. de este producto en 26 ml. al 98 % hidrazina hidrato. Se refluje la mezcla durante 10 horas, destilándose entonces el solvente en vacío para su secado. Se recoge el residuo con CHCl_3 lavándose dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca el lecho orgánico y se destila el cloroformo. Se disuelve el residuo oleaginoso con metanol y se trata con una solución ^{de}/dietil éter de cloruro de hidrógeno. Al enfriarse, la solución rinde un precipitado que se cristaliza a partir de etanol; es 3-hidrazina-6-(N-
- 25.
- 30.



-fenil-N-metil)-amina-piridazina dihidrocloruro. Su peso es de 1,3 g. (al 65 %), p.f. 206-208°C. Se puede aislar la base libre por los procedimientos usuales, es decir, añadiendo un hidróxido ó carbonato alcalino en la solución acuosa del dihidrocloruro y extrayendo con dietil éter. Sin embargo, la base libre es apenas estable a temperatura ordinaria y se descompone rápidamente al calentarla.

EJEMPLOS 4-5.

10. Los compuestos siguientes se prepararon como se indica en el Ejemplo 1:
- 4) 3-hidrazina-6-piperidina-piridazina rindiendo el 75 %, p.f. 140-145°C.
 - 5) 3-hidrazina-6-(4-metil-piperazina)-piridazina, rindiendo el 70 %, p.f. 165-167°C.
- 15.

N O T A

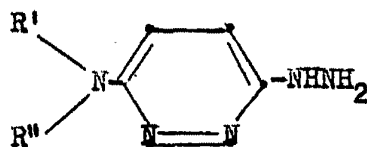
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Inglaterra, con fecha 8 de octubre de 1965, nº 42818/65, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3,6-PIRIDAZINA DISUSTITUI

20. DA"; caracterizándose por lo siguiente:

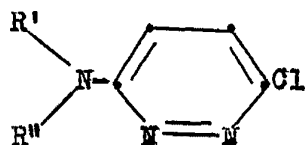
30. 1.- Procedimiento para preparar 3,6-piridazina

-7 OCT 1966

disustituída de fórmula:



5. en donde R' es un miembro seleccionado de la clase consistente en hidrógeno, grupos alquil inferior é hidroxialquil inferior, R'' es un miembro seleccionado de la clase consistente en los grupos alquil inferior, hidroxialquil inferior y fenil, R' y R'' unidos forman una anillo heterocíclico alquil inferior sustituido a discreción con 1-2 heteroátomos, caracterizado porque comprende reaccionar 3,6-dicloropiridazina con aproximadamente dos cantidades equimoleculares de una amina de la fórmula R'R''NH, donde R' y R'' tienen la significación citada, en un solvente orgánico anhidro y refluýéndose con hidrazina hidrato
10. la 6-amina-sustituída 3-cloropiridazina de fórmula:
- 15.



2. "Procedimiento para preparar 3,6-piridazina disustituída", tal y como queda substancialmente descrita en la presente Memoria.
25. Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

-7 OCT 1966

LEPETIT S.p.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MODER
 p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz