

349741

PATENTE DE INVENCION

Your ref: Lp.325.
=====



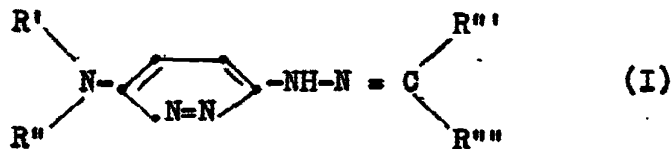
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de piridazinas -
3,6-disustituídas".

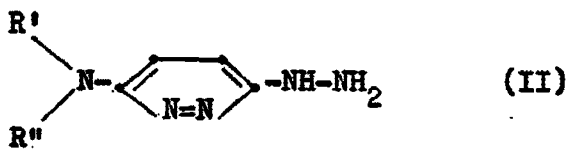
Solicitante: LEPETIT S.p.A. Gruppo per la Ricerca Scientifica e
la Produzione Chimica Farmaceutica, entidad italia
na, residente en Via Roberto Lepetit 8, MILAN, Ita
lia.

Este invento se refiere a nuevos
compuestos farmacológicamente activos y a su método
de preparación. En particular, los compuestos del -
invento tienen la fórmula que sigue:

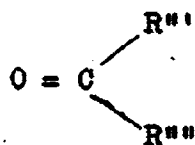


- en la que R' es un miembro elegido de la clase consistente en hidrógeno, alquilo inferior y grupos hidroxialquilo inferior, R'' es un miembro elegido de la clase consistente en grupos alquilo inferior, hidroxialquilo inferior y fenilo, R' y R'' tomados juntos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por alquilo inferior con 1-2 heteroátomos, R''' es un miembro de la clase consistente en hidrógeno y alquilo inferior, R'''' es un miembro de la clase consistente en grupos alquilo inferior, carboxi, ariilo, furilo opcionalmente sustituido y tienilo.
- 5.
- 10.

Los compuestos del invento se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula,



- en la que R' y R'' tienen los significados arriba expresados, con una cantidad al menos equimolecular de un compuesto carbonilo de fórmula,
- 15.





en la que R^{II} y R^{III} tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico.

Los compuestos del invento han de mostrado poseer una actividad fuertemente hipotensiva compartida prácticamente por todos los miembros - de la clase.

Por ejemplo la 3-(2-isopropilideno-hidrazino)-6-morfolino-piridazina y la 3-(2-(1-metilpropilideno)-hidrazino)-6-morfolino-piridazina, cuando se administra i.v., a perros, anestesiados con cloralosa y uretano, produce una notable disminución de la presión de la sangre. Los resultados se indican en la tabla 1.

Tabla 1

<u>Ejem plo.</u>	<u>Nº de - perros.</u>	<u>Dosis mg/kg i.v.</u>	<u>Disminución de la presión de la sangre mm Hg</u>
1	2	5	- 90
	2	1	- 75
	1	0,5	- 80
	2	0,1	- 40
2	1	5	- 115
	1	1	- 105
	3	0,1	- 60
4	2	10	- 110
	2	1	- 75
	3	0,1	- 55
14	1	5	- 102
	3	1	- 95
	2	0,1	- 40



Se realizaron experimentos adicionales con ratas con hipertensión renal inducida según el procedimiento - descrito por Grollman en la publicación Proc. Soc. - Explt. Biol. Med., 57, 102 (1944). Se emplearon ani-
5. males preparados al menos con 30 días de antelación y con presión arterial no inferior a 160 mm Hg. Los compuestos se administraron per os, una vez al día por espacio de cinco días, a grupos de 3-4 ratas en las dosis que siguen: 5, 1, 0,5, 0,25, 0,1 mg/kg. Se usó
10. un hipnótico bien conocido, v.g., hidralazina, experimentado en las mismas condiciones, a título de comparación. En la Tabla 1 se resume la dosis mínima - en la que se halló que los compuestos eran todavía - efectivos, junto con la correspondiente LD₅₀ en rato-
15. nes. También se dá la dosis que se observó era efectiva en perros anestesiados.

Tabla 2

<u>Compuesto del Ejemplo nº.</u>	<u>LD₅₀</u>	<u>Dosis efectiva en mg/kg, os, en ratas hipertensas.</u>	<u>Dosis efectiva en mg/kg, i.v., - en perros - anestesiados</u>
1	100	0,25	0,1
2	80	0,25	0,1
3	120	0,50	0,25
4	116	0,25	0,1
13	150	0,50	0,25
14	105	0,25	0,1
hidralazina	101	1	0,5



Es evidente por esta tabla que, a pesar de ^{que} ~~la~~ ^{la} ~~to~~ ^{to}xicidad es prácticamente la misma en todos los casos, los compuestos del invento demuestran una actividad muy superior respecto a la hidralazina, en ambos tipos de animales.

5.

Los ejemplos que siguen, que no limitan el alcance del invento, sirven para ilustrarlo.

Ejemplo 1

10. Preparación de 3-(2-isopropilideno-hidrazino)-6-morfolino-piridazina.

Se disolvió una cantidad de 20 gms de 3-hidrazino-6-morfolino-piridazina en 450 ml de acetona. Se concentró la solución a 70-80 ml y se enfrió en hielo. Se separó el sólido precipitado por filtración y se concentró el líquido a 50 ml. Después de dejarlo reposar, se pudo recoger un segundo producto. Los productos combinados se disolvieron en etanol hirviendo y se recrystalizaron por enfriamiento. Rendimiento 19,3 gms (80%), p.f. 187-190°C.

15.

20.

Ejemplo 2

Preparación de 3-(2-(1-metilpropilideno)-hidrazino)-6-morfolino-piridazina.

25.

Se sometió a reflujo una mezcla de 3,9 gms de 3-hidrazino-6-morfolino-piridazina y 1,74 gms de metileticetona con etanol anhidro hasta que la solución se completa. Después de reposar una noche entera se evaporó el disolvente a 40°C in vacuo.

30.

Se recrystalizó el residuo en éter de isopropilo.

Rendimiento 4,23 gms (85%), p.f. 125-127°C. 5 El



Ejemplo 3

Preparación de 3- $\sqrt{2}$ -(1-carboxietilideno)-hidrazino/7-6-morfolino-piridazina.

5. Se añadió una cantidad de 3,90 gms de 3-hidrazino-6-morfolino-piridazina a una solución acuosa de 1,68 gms de bicarbonato sódico y 1,76 gms de ácido pirúvico. Se agitó la mezcla hasta completarse la disolución. Se filtró la solución -
10. y después se añadieron 7,65 ml de ácido clorhídrico al 10%. Se formó un precipitado amarillo, que se recogió por filtración, se lavó con agua de hielo y se desecó in vacuo con P₂O₅. Rendimiento 4,40 gms - (83%), p.f. 204-208°C.

Ejemplo 4

Preparación de 3-(2-isopropilideno-hidrazino)-6-(4-metil-1-piperazino)-piridazina.

15. Se disolvió una cantidad de 4,17 gms de 3-hidrazino-6-(4-metil-1-piperazino)-piridazina en 20 ml de acetona caliente. Después de dejarlo reposar se recogió el sólido precipitado y se
20. recristalizó en acetona. Rendimiento 4,27 gms (86%), p.f. 158-161°C.

Ejemplo 5

25. Preparación de 3-(2-benzilideno-hidrazino)-6-piperidino-piridazina.

30. Se mezclaron entre sí dos soluciones etanólicas que contenían respectivamente 3,86 gms de 3-hidrazino-6-piperidino-piridazina y 2,12 gms de benzaldehído. El precipitado obtenido se recristali



zó en alcohol isopropílico. Rendimiento ^{2,5 gms} (80%), p.f. 235-237°C.

Ejemplo 6

Preparación de 3- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-2-tenilideno)-hidrazino7-6-piperidino-piridazina.

5. Se disolvieron por separado una cantidad de 3,86 gms de 3-hidrazino-6-piperidino-piridazina y 3,14 gms de 5-nitro-tiofenoaldehído en una cantidad mínima de etanol. Se mezclaron las dos soluciones y se recogió el sólido precipitado. Rendimiento 5,2 gms (78%), p.f. 238-240°C.

Ejemplo 7

Preparación de 3- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-2-tenilideno)-hidrazino7-6-morfolino-piridazina.

15. Se añadió una solución alcohólica que contenía 3,14 gramos de 5-nitro-2-tiofenoaldehído a una solución de 5,36 gms de dihidrocloruro de 3-hidrazino-6-morfolino-piridazina disuelto en metanol. Al cabo de 10 minutos se formó un precipitado que se recogió y recristalizó en metanol. Este producto era el hidrocloreuro de 3- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-2-tenilideno)-hidrazino7-6-morfolino-piridazina. Rendimiento 6,15 gms, p.f. 244-246°C.

Ejemplo 8

25. Preparación de 3- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-2-furfurilideno)-hidrazino7-6-morfolino-piridazina.

30. Se mezclaron dos soluciones metanólicas que contenían respectivamente 5,36 gms de dihidrocloruro de 3-hidrazino-6-morfolino-piridazina y 2,82 gms de 5-nitro-2-furaldehído. Después de re-



5. posar durante algunas horas, se recogió el precipitado formado, se lavó con metanol y se secó. Este producto era el hidrocloreto de 3- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-2-fur-furilideno)-hidrazino-6-morfolino-piridazina. Rendimiento 5,32 gms (75%). No se observó punto de fusión por debajo de 280°C.

Ejemplo 9

Preparación de 3- $\sqrt{2}$ -isopropilideno-hidrazino-6-piperidino-piridazina.

10. Se disolvieron 15 gms de 3-hidrazino-6-piperidino-piridazina en un volumen mínimo de acetona a aproximadamente 0°C. Pronto se formaron cristales amarillos que se recogieron por filtración. La base libre formada era inestable y se oscurecía rápidamente al dejarla reposar. Los cristales se convirtieron por consiguiente rápidamente en el hidrocloreto correspondiente mediante una solución de ácido clorhídrico en éter dietílico. Rendimiento 10 gms (42%); p.f. 192-195°C.

Ejemplo 10.

Preparación de 3- $\sqrt{2}$ -(1-carboxietilideno)-hidrazino-6-piperidino-piridazina.


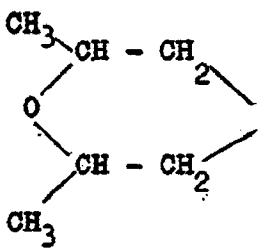
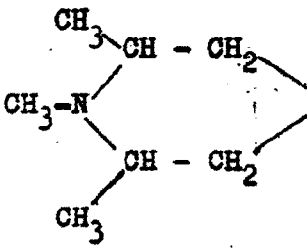

25. Se disolvió una cantidad de 880 gms de ácido pirúvico en 6 ml de agua y se añadieron 840 mg. de bicarbonato sódico. Cuando hubo cesado la formación de espuma a causa del desarrollo de dióxido de carbono, se añadieron 1,94 gms de 3-hidrazino-6-piperidino-piridazina junto con 3 ml más de agua. Se enfrió la solución, y se acidificó con HCl 2N a un pH de 4 aproximadamente. Se formó un preci-



pitado amarillo que se recogió y se desecó in vacuo a temperatura ambiente en pentóxido de fósforo. Rendimiento 1,81 gms (67,0%); p.f. 152-155°C.

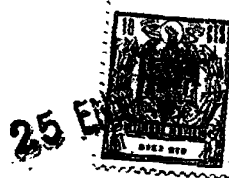
Ejemplos 11 a 15

5. Se prepararon los compuestos que siguen prácticamente según el procedimiento descrito en anteriores ejemplos.

Ejemplo	Compuesto				p.f. °C
	R'	R''	R'''	R''''	
11	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H		197-203
12	-CH ₂ -CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₃	-CH ₃	196-199 (monohidrocioruro)
13	-CH ₂ -CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₃	-C ₂ H ₅	200-202 (monohidrocioruro)
14			-CH ₃	-CH ₃	173-175
15			H		241-245

N O T A

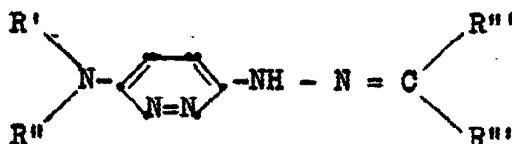
10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de -



modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con fecha 25 de enero de 1.967, bajo el número 3804/67, acogiéndose por 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 LA PREPARACION DE PIRIDAZINAS 3,6-DISISUSTITUIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1º.- Procedimiento para la preparación de piridazinas 3,6-disustituídas, de fórmula general,

15.

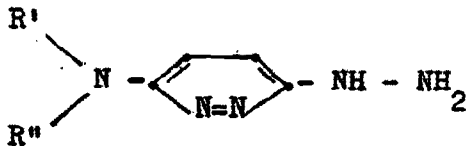


en la que R' es un miembro de la clase consistente en hidrógeno, alquilo inferior e hidroxí-alquilo inferior, R'' es un miembro elegido de la clase consistente en alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior y fenilo, R' y R'' tomadas juntas forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por alquilo inferior con 1-2 heteroátomos, R''' es un miembro de la clase consistente en hidrógeno y alquilo inferior, - R'''' es un miembro de la clase consistente en alquilo inferior, carboxi, arilo, furilo opcionalmente susti

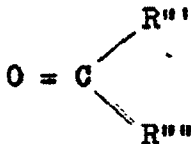
20.

25.

tuido y tienilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general,



en la que R' y R'' tienen los significados arriba -
indicados, con una cantidad al menos equimolecular
5. de un compuesto carbonilo de fórmula general,



en la que R''' y R'''' tienen los significados arriba
indicados, en un disolvente inerte.

2^a.- Procedimiento para la preparación de piridazinas 3,6-disustituídas; tal y -
10. como queda sustancialmente descrito en la presente
Memoria.

Esta Memoria consta de once hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

25 ENE 1968

LEPETTI S.p.A., Gruppo per la Ricerca Scientifica e la Produzione Chimica Farmaceutica.

A. GOMEZ ACEBO Y MOBER
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz