



355900

27 JUN 1958

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

a favor de INSTITUTO DE INVESTIGACIONES TERAPÉUTICAS, S.A.
domiciliada en Barcelona, calle Santany, 20, por "PROCEDI-
MIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE LA SERIE DE LA
PIRIDAZONA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

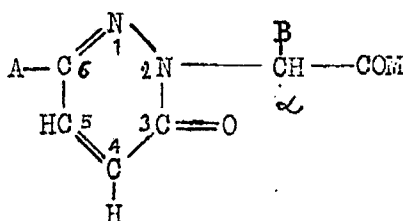
Este invento se refiere a la síntesis de nuevos
compuestos químicos de la serie de la piridazona. Más concre-
tamente se refiere a la obtención de nuevos derivados de
los ácidos alfa-(3-piridazon-2-il)-alifáticos ligeros, que
5. tienen en posición 6 de la piridazona un radical arilo, ari-
lo substituído, alquilo, alquilo substituído, ariloxi, alco-
xi, mercapto, halo, CF_3 u otros haloalquilos, amino, alquil-
mino, acilamino, arilamino, arilaminos substituídos, aril-
tioalquilos, y heterociclos de 5 y 6 átomos, así como sus
10. sales, ésteres y especialmente las amidas de estos compues-

27 JUN 1950

tos.

Las nuevas especies químicas de los ácidos 6-substituidos-alfa-(3-piridazon-2-il) alifáticos ligeros que se obtienen con el procedimiento de este invento, presentan la fórmula general:

5.



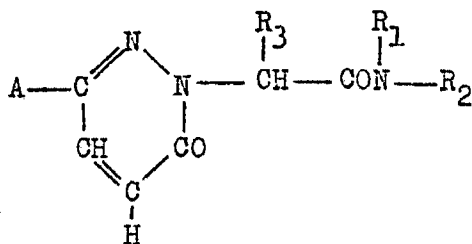
donde A se escoge entre los citados en el párrafo anterior; B es hidrógeno, levialquilo, levialquenilo o arilo; E, significa un grupo amídico substituído o no, o un hidroxilo, sal o alcoxilo.

10.

En los compuestos preferidos, estas sustancias pueden considerarse como piridazonas funcionalmente substituídas. También, y preferentemente, se describen como derivados nitrogenados de los ácidos alfa-(3-piridazon-2-il) alifáticos ligeros con substituyentes en el carbono 6 del anillo de la piridazona.

15.

En sus aspectos más limitados, el presente invento comprende compuestos de ácidos piridazonalifáticos de fórmula estructural



en donde R₁ es hidrógeno, una cadena levialquímica, levial-

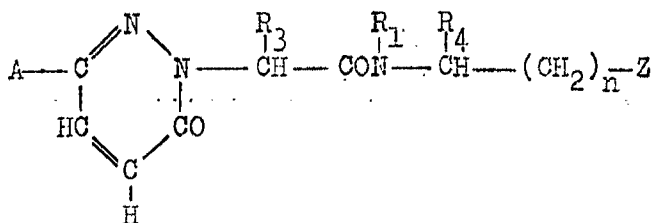
27 JU



quenílica, levialcoxi, arilalquilo, ariloxi, etc; R₂ es una cadena levialquílica o levialquenílica; R₃ es hidrógeno, un grupo levialquílico o levialquenílico, y A tiene el significado de los párrafos anteriores.

- 5. La cadena levialquílica o levialquenílica R₂ puede llevar uno o varios hidrógenos substituídos por radicales arilo.

Concretando en un aspecto más limitado, el presente invento, comprende derivados de la fórmula estructural



- 10. en donde R₁ y R₃ tienen el significado indicado en los párrafos anteriores; R₄ es una cadena levialquílica o levialquenílica; Z es arilo, arilo substituído u otro tipo de radical; n es un número que puede variar entre cero y cuatro. Como ejemplo de los radicales con que puede estar substituído uno o algunos de los hidrógenos del arilo, podemos citar: alcóxilos, halo, haloalquilo, trifluorometilo, betacloroetilo o análogos; acilo, benzoilo, propionilo, fenilacetilo y otros similares.
- 15.

- 20. El aspecto fundamental de dicho invento se refiere a los derivados nitrogenados de tipo amídico de los mencionados ácidos piridazonalifáticos con substituyentes en el nitrógeno, uno de los cuales al menos tiene un átomo de carbono asimétrico unido directamente al mencionado nitrógeno



amídico. Un procedimiento que ha resultado útil para la preparación de los mencionados compuestos consiste en la preparación de los ácidos alfa-piridazonalifáticos ligeros deseados y condensarlos a través de sus ésteres, cloruros o anhídridos, con las aminas substituídas correspondientes.

5. Una variante del procedimiento de preparación de los mencionados compuestos consiste en preparar los derivados haloalcanoilamídicos y condensarlos con las piridazonas substituídas correspondientes.

10. Los siguientes compuestos son representativos de los incluídos en los fines del invento y susceptibles de ser obtenidos por el procedimiento del mismo.

N-metil-N(2-fenilisopropil)-2(6-dibenzofuril-3-piridazonil)acetamida.

15. N-metil-N(2-fenilisopropil)-2(6-p-bromofenil-3-piridazonil)acetamida.

N-metil-N(1-isobutil-2-feniletíl)-2(6-(3,4-diclorofenil)-3-piridazonil)acetamida.

20. N-etil-N-(2-fenilisopropil)-2(6-etil-3-piridazonil)acetamida.

N-metil-N(2-fenilisopropil)-2(6-metoxi-3-piridazonil)acetamida.

N-metil-N(2-fenilisopropil)-2(6-hidroxi-3-piridazonil)acetamida.

25. N-alil-N(2-fenilisopropil)-2(6-metil-3-piridazonil)acetamida.

N-metil-N(2-fenilisopropil)-2(6-(benciltio)metil-3-piridazonil)acetamida.

27 JUN



- N-metil-N(2-fenilisopropil)-2(6-butoxi-3-piridazonil)acetamida.
- N-metil-N(2-fenilisopropil)-2(6-Fenil-3-piridazonil)acetamida.
5. N-metil-N(2-fenilisopropil)-2(6-isopropilsulfonil-3-piridazonil)acetamida.
- N-(2-fenilisopropil)-2(6-fenil-3-piridazonil)acetamida.
- N-metil-N(2-fenilisopropil)-2(6-(2-tienil)-3-piridazonil)acetamida.
10. N-metil-N(2-fenilisopropil)-2(6-anilino-3-piridazonil)acetamida.
- N-metil-N(2-fenilisopropil)-2(6-acetamido-3-piridazonil)acetamida.
- N-metil-N(2-fenilisopropil)-2(6-(2-furil)-3-piridazonil)acetamida.
15. N-metil-N(2-fenilisopropil)-2(6-p-metoxifenil-3-piridazonil)acetamida.
- N-metil-N(2-fenilisopropil)-2(6-hexilo-3-piridazonil)acetamida.
20. N-metil-N(1-metil-2(p-metoxifenil)etil)-2(6-fenil-3-piridazonil)acetamida.
- N-metil-N(1-metil-2(p-clorofenil)etil)-2(6-fenil-3-piridazonil)acetamida.



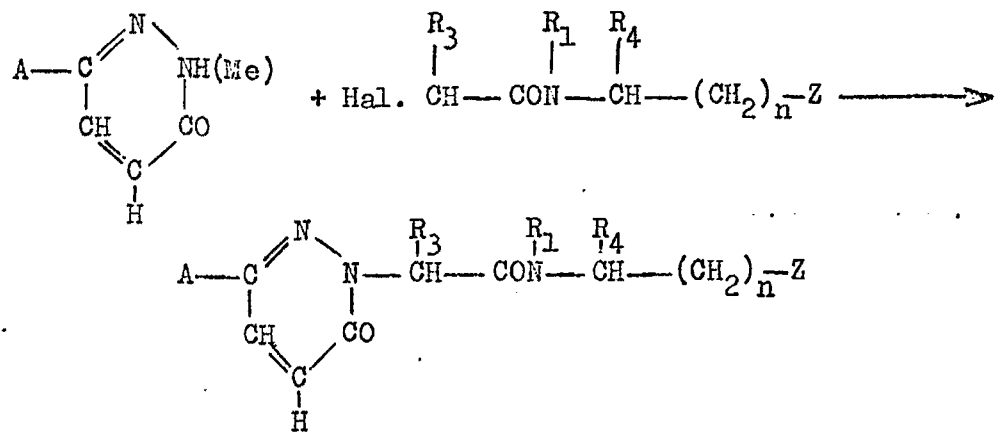
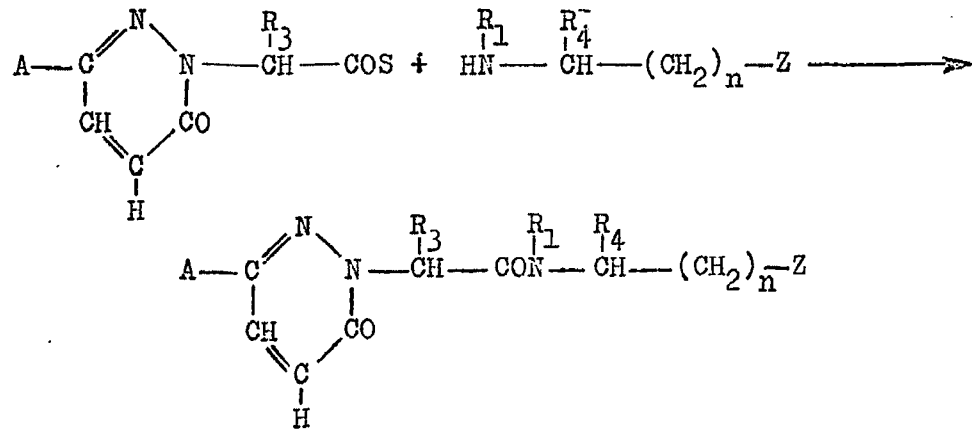
77 1938

- N-bencil-N(1-metil-2(o-metoxifenil)etil)-2(6-fenil-3-piridazonil)acetamida.
- N-metil-N(1-metil-2(3,4-dimetoxifenil)etil)-2(6-fenil-3-piridazonil)acetamida.
5. N-metil-N(1-metil-2(3,4-metilendioxfenil)etil)-2(6-fenil-3-piridazonil)acetamida.
- N-etoxi-N(2-fenilisopropil)-2(6-fenil-3-piridazonil)acetamida.
- N-isòpropòxi-N(2-fenilisopropil)-2(6-fenil-3-piridazonil)acetamida.
10. N-metil-N(1-veratril-2(3,4-dimetoxifenil)etil)-2(6-fenil-3-piridazonil)acetamida.
- N-bencil-N(1-metil-2(o-metoxifenil)etil)-2(6-fenil-3-piridazonil)acetamida.
15. N-isopropil-N(2-fenilisopropil)-2(6-fenil-3-piridazonil)acetamida.

20. Las amidas de los ácidos alfa-(3-piridazon-2-il) alifáticos ligeros objeto de este invento se preparan tratando los cloruros, ésteres sencillos o anhídridos de los correspondientes ácidos substituidos, como se ha dicho en posición 6 de la piridazona, con las aminas substituidas.

25. Una variante del procedimiento consiste en condensar las sales de metales alcalinos de las piridazonas substituidas en posición 6 con las haloalcanoilamidas substituidas correspondientes. El esquema será

27 JU



5. significando Me, metal alcalino; S, levialcoxi o halógeno y R₁, R₃, R₄, Z y n, lo mismo que lo indicado en los párrafos anteriores; Hal significa halógeno. Los procedimientos utilizados para preparar las piridazonas substituídas precisas para el desarrollo de este invento, están descritos en la literatura. La preparación de los ésteres correspondientes se efectúa condensando esterés alfa-haloalifáticos ligeros con la sal alcalina de la piridazona substituída correspondiente.
10. Las aminas utilizadas se preparan por los métodos generales descritos en la literatura, mientras que las haloalcanoilamidas correspondientes se preparan asimismo condensando haluros de haloalcanoilo con la amina adecuada en presencia de un producto captador de cloruro de hidró

27 JUN. 1958



geno.

5. Concretando el procedimiento de este invento hemos podido observar, por ejemplo, que calentando a temperaturas del orden de 150-70°C, 1-(3-Fenil-6-piridazon) acetato de metilo con N-alfa-dimetil-fenetilamina, obtenemos N-Metil-N(2-Fenilisopropil)-2(6-Fenil-3-piridazonil) acetamida. La presencia de un disolvente adecuado favorece la formación de los productos pero no es esencial.

10. Cuando ponemos en presencia de un metal alcalino o un hidróxido alcalino, por una parte 6-Fenil-3-piridazona y por otra N-Metil-N-Fenilisopropilcloroacetamida, obtenemos, después de calentar el medio, utilizando disolventes que pueden ser alcoholes ligeros, la amida correspondiente, a saber: N-Metil-N(2-Fenilisopropil)-2(6-Fenil-3-piridazonil) acetamida.

15. Cuando las aminas o haloalcanoilamidas utilizadas en las reacciones anteriores son ópticamente activas, obtenemos las piridazonilalcanoamidas ópticamente activas.

20. Concretando, cuando condensamos L-(-)-N,alfa-dimetil-fenetilamina con cloruro de cloroacetilo obtenemos L-(-)-N-Metil-N-fenilisopropil-cloroacetamida.

25. Condensando L-(-)-N-metil-N-fenilisopropil-cloroacetamida con la sal alcalina de 6-fenil-3-piridazona obtenemos L-(-)-N-metil-N(2-fenil-isopropil)-2(6-fenil-3-piridazonil)acetamida cuya rotación específica resultó ser

$$[\alpha] = 46^{\circ}$$



27 JUN 1968

Procediendo de idéntica manera obtenemos el derivado dextro, cuando partimos de aminas o haloalcanoilamidas dextrógiras.

Los siguientes ejemplos se ofrecen como ilustración, sin propósito limitativo.

E J E M P L O 1.

N-metil-N(2-fenilisopropil)-2(6-fenil-3-piridazonil)acetamida.

En un matraz provisto de agitación y reflujo, se disuelve 200 g de 6-fenil-3-piridazona en una solución de 107 g de KOH en 2.300 cc de metanol. Una vez disuelta, adicionamos gota a gota 260 g de N-metil-N-(2-fenilisopropil)cloroacetamida, sometiendo el conjunto a reflujo durante tres horas. Se filtra el producto formado y se evapora el disolvente. Se recristaliza con eter de petróleo y benceno. Punto de fusión: 103-5^oC. Si utilizamos L(-)-N-metil-N(2-fenilisopropil)cloroacetamida, el producto obtenido desvía el plano de polarización de la luz polarizada hacia la izquierda, siendo su rotación específica de

$$[\alpha] = 45,8^{\circ}$$

20. E J E M P L O 2.

N(2-fenilisopropil)-2(6-fenil-3-piridazonil)acetamida.

Se disuelve 5,7 g de 6-fenil-3-piridazona en 71 cc de metanol que contiene 2,6 g de KOH. Se añade a continuación 7 g de N-(2-fenilisopropil)cloroacetamida y se refluje durante 5 horas. Se filtra el sólido formado y se concentra el disolvente. El residuo se recristaliza con etanol. Punto de fusión: 168-70^oC.



E J E M P L O 3.

N-etil-N(2-fenilisopropil)-2(6-etil-3-piridazonil)acetamida.

5. A una solución de 500 cc de alcohol metílico que contiene 2,3 g de sodio, se le añade 11,2 g de 6-etil-3-piridazona y se refluje con 23,9 de N-etil-N(1-metil-2-feniletíl)-cloroacetamida, durante 3 horas. Se filtra el precipitado formado, se evapora el disolvente y se recristaliza con isopropanol.

E J E M P L O 4.

10. N-alil-N(2-fenilisopropil)-2(6-metil-3-piridazonil)acetamida.

15. Se disuelven 25 g de 6-metil-3-piridazona en 250 cc de metanol que contiene 10 g de hidróxido potásico. A dicha solución se le añade lentamente una solución de 63 g de N-alil-N(2-fenilisopropil)cloroacetamida en metanol. Se refluje a continuación durante unas tres horas. Se filtra el CLK y se concentra eliminando la máxima cantidad de metanol. El residuo se recristaliza con etanol.

E J E M P L O 5.

20. N-metil-N(2-fenilisopropil)-2(6-p-metoxifenil-3-piridazonil)acetamida.

25. Se disuelve en una solución de 8 g de KOH en 300 cc de metanol, 20 g de 6-p-metoxifenil-3-piridazona. Al conjunto se le añade 22 g de N-metil-N(2-fenilisopropil)cloroacetamida y se refluje durante 5 horas. Se concentra eliminando la mayor parte del disolvente, previo filtrado del CLK formado. El residuo se recristaliza con dipropil-éter.

E J E M P L O 6.

N-metil-N(1-metil-2(3,4-dimetoxifenil)etil)-2(6-fenil-3-pi-



ridazonil)acetamida.

5. Se suspende un decimol de 6-fenil-3-piridazon-2-acetato de etilo en 300 cc de tolueno y se le añade 28 g de N-metil-N(1-metil-2(3,4-dimetoxifenil)etilamina y se refluye durante 16 horas. Se enfría y se evapora el disolvente al vacío. El producto resultante se cromatografía sobre Al_2O_3 y se recristaliza con etanol.

E J E M P L O 7.

10. N-isopropoxi-N(2-fenilisopropil)-2(6-fenil-3-piridazonil)acetamida.

15. A un centimol de sal potásica de 6-fenil-3-piridazona disuelta en 50 cc de metanol se le añade 3 g de N-isopropoxi-N(2-fenilisopropil)cloroacetamida y se refluye durante 5 horas. Se filtra el precipitado formado y el residuo se recristaliza con propanol.

E J E M P L O 8.

20. N-isopropil-N(2-fenilisopropil)-2(6-fenil-3-piridazonil)acetamida.

- Una solución de 18 g de sal sódica de 6-fenil-3-piridazona en 200 cc de metanol, se refluye con 25 g de N-isopropil-N(2-fenilisopropil)cloroacetamida durante dos horas. El residuo se concentra y se deja cristalizar de dioxano.

25. Estos productos son interesantes en terapéutica. Serán independientes del alcance de la invención los detalles auxiliares empleados en la puesta en práctica de la misma, como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.



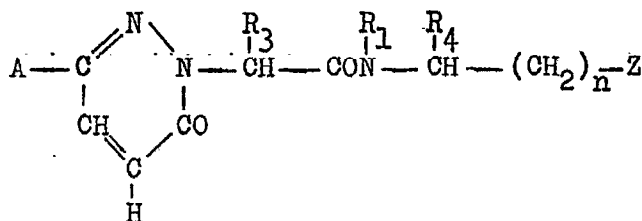
ciones.

- . -

N O T A

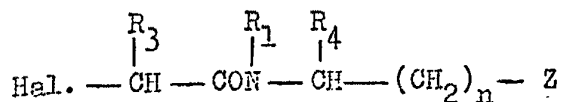
Se reivindica como objeto de esta patente de invención :

1. Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie de la piridazona, de fórmula

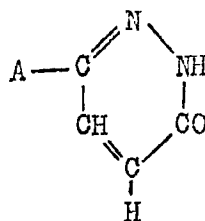


5. donde A es un radical arilo, arilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, ariloxi, alcoxi, mercapto, halo, CF₃ u otros haloalquilos, amino, alquilamino, acilamino, arilamino, arilamino sustituido, ariltioalquilos y heterociclos de 5 y 6 átomos; R₁ es hidrógeno, una cadena levialquímica, levialquénica, levialcoxi, arílica o arilalquímica; R₃ es hidrógeno o una cadena levialquímica o levialquénica; R₄ es una cadena levialquímica o levialquénica; Z es arilo, arilo sustituido por ejemplo con radicales como alcoxilos, halo, haloalquilos, trifluorometilo, beta-cloroetilo o análogos; acilo, benzoilo, propionilo, fenilacetilo u otros tipos de radicales; n puede variar entre cero y cuatro;
10. caracterizado por comprender la operación de poner en íntimo contacto, en presencia de un disolvente inerte, las
15. haloalcanoilamidas de fórmula
- 20.

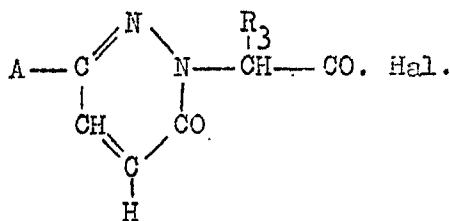
27 JUN 1954



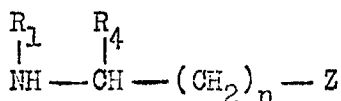
donde Hal es halógeno, con la sal de metal alcalino de un compuesto de fórmula



5. 2. Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie de la piridazona, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de poner en íntimo contacto, en presencia de un disolvente adecuado, los aciloil haluros de fórmula

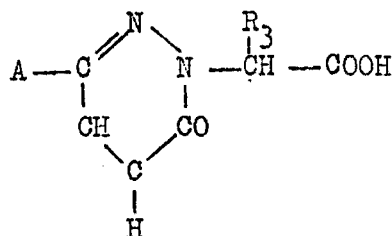


con las aminas de fórmula

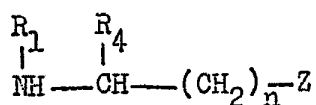


10. en las que A, R₁, R₃, R₄, Z y Hal tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

3. Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie de la piridazona, según la reivindicación 1 y 2, caracterizado por el hecho de poner en contacto los anhídridos de los ácidos de fórmula

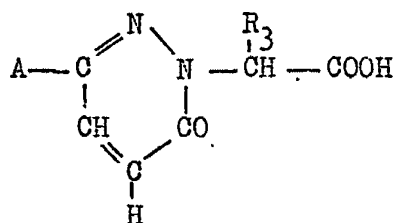


con las aminas de fórmula

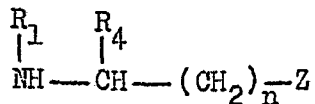


en las que A, R₁, R₃, R₄, Z y Hal tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

4. Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie de la piridazona, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de poner en contacto los ésteres levialcanólicos de los ácidos de fórmula
- 5.



con las aminas de fórmula

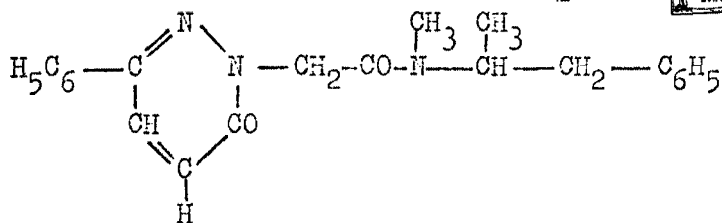


- en las que A, R₁, R₃, R₄, Z y Hal tienen el significado indicado en la reivindicación 1.
- 10.

5. Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie de la piridazona, según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de poner en contacto reactivos elegidos de manera que el producto resultante es el
15. compuesto de fórmula



27 JUN.



6. Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie de la piridazona, según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de llevar a cabo la reacción empleando las amidas ópticamente activas.

5. 7. Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie de la piridazona.

La presente memoria consta de quince hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 27 de junio de 1968.

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
TERAPEUTICAS, S. A.

p. a.