

27 N



PATENTE DE INVENCION
=====

Case 600-6167.

3100/KU/ME.

373967

373967

SECCION	INDICACION
CLASIFICACION	CLASIFICACION
CLASE 07	A61
SUBCLASE	H

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de 3-halógeno-4-amino sec.-6-hidracino-piridacinas.

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en: Basilea, Suiza.

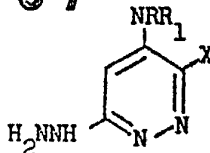
=====

Esta invención se relaciona con 3-halógeno-4-amino sec.-6-hidracino-piridacinas.

La invención proporciona compuestos de fórmula I,



373967



I

en donde X significa un átomo de cloro o bromo, y cada una de

R y R₁ significa alquilo conteniendo 1 a 4 átomos de carbono,

fenilo, propargilo, fenilalquilo en donde el alquilo

tiene 1 a 4 átomos de carbono, o -CH₂-CR₂=CH₂ en donde

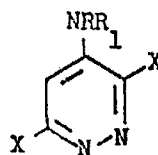
5 R₂ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o

R y R₁, junto con el átomo de nitrógeno, significan

3-azabicyclo[3,2,2]nonilo.

10 Cuando R y/o R₁ significa alquilo conteniendo 1 a 4 átomos de carbono, puede ser, por ejemplo, metilo, etilo o propilo, y cuando significa fenilalquilo, por ejemplo, bencilo.

La invención también proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



II

15 en donde X, R y R₁ tienen los significados arriba indicados, con hidracina.

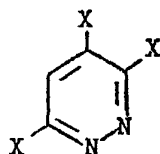
El procedimiento de la invención se efectúa generalmente a una temperatura de aprox. temperatura ambiente a aprox. la temperatura del reflujo, pero la temperatura que se use no es crítica. Es deseable usar una temperatura de 60° a 115°C y de preferencia de 80° a 115°C.



373967

Es preferible usar un disolvente pero éste no es crítico, y puede usarse un exceso de hidracina. Entre los disolventes adecuados se incluyen los alcoholes, tal como los alcanoles inferiores, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol y similares. La hidracina que se halla presente liga el haluro de hidrógeno liberado durante la reacción, de modo que es preferible la presencia de un exceso de hidracina. Los compuestos de fórmula I pueden recuperarse mediante las técnicas usuales.

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse haciendo reaccionar una trihalógeno-piridacina de fórmula III,



III

en donde X tiene el significado arriba indicado, con una amina secundaria de fórmula IV,



IV

en donde R y R₁ tienen los significados arriba indicados.

Este procedimiento puede efectuarse en un disolvente inerte, pero el uso de un disolvente no es crítico y puede usarse un exceso de la amina. Entre los disolventes adecuados se incluyen los alcoholes, tal como los alcanoles inferiores, por ejemplo etanol, isopropanol y similares. Generalmente puede usarse una temperatura de aprox. temperatura ambiente a la temperatura del reflujo, y es deseable usar temperaturas entre 25° y 175°C. Se prefiere una temperatura que fluctúa de 50° a 100°C. Puede añadirse una base, por ejemplo hidróxido de sodio, para asegurar la formación de la forma de base



373967

libre de los compuestos de fórmula II. Los compuestos de fórmula II pueden aislarse usando las técnicas usuales, tal como extracción, cristalización o cromatografía. Los compuestos son nuevos aparte de aquellos compuestos, en donde X representa cloro, y R y R₁ representan alquilo idéntico.

Algunas de las aminas que pueden usarse en el procedimiento arriba indicado son: dibencilamina, dipropargilamina, N-β-metilbencilamina, N-propargil-bencilamina, dialilamina, dimetilamina, difenilamina, 3-azabicyclo[3,2,2]nonano, dietilamina, N-metil-anilina y similares.

Las trihalógeno-piridacinas de fórmula III y muchas de las aminas secundarias de fórmula IV usadas como materiales iniciales son conocidas y se preparan mediante métodos descritos en la literatura. Aquellas aminas secundarias que no han sido descritas específicamente en la literatura pueden prepararse a partir de materiales disponibles mediante métodos análogos.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Poseen particularmente una actividad estimulante sobre el sistema nervioso central, como lo indica, por ejemplo, su actividad en ratones sometidos a ensayo de acuerdo con el sistema de hoja de control de 30 palabras adjetivas, tal como descrito por Irwin, S. (Gordon Research Conference, Medicinal Chemistry, 1959), y Chen (Symposium on Sedative and Hypnotic Drugs, Williams and Wilkins, 1954). El uso de los compuestos está indicado como antidepresivos y vigorizantes psíquicos.

373967

27



600-6167

El compuesto de fórmula I, en donde R y R₁ significan ambos grupos metilo, y X significa cloro, tiene actividad antihipertensiva como lo indica, por ejemplo, su actividad en ratas con hipertensión renal, a las que les aplica el compuesto activo usando la técnica de A.Grollman (Proc.Soc.Exper.Biol.and Med. 57, 102, 1944), y se mide indirectamente la presión sanguínea de la arteria caudal en la gola usando un transductor neumático del pulso. El uso del compuesto está indicado como antihipertensivo.

Las dosificaciones diarias totales indicadas para uso como estimulante psíquico o antideprimente son de aprox. 30 a 600 mg, aplicados de preferencia 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis conteniendo de aprox. 7,5 a aprox. 300 mg del compuesto activo, o en forma de preparación de acción prolongada. Cuando el compuesto I, en donde R y R₁ significan ambas metilo, y X significa cloro, se usa como agente antihipertensivo, la dosificación diaria indicada es de aprox. 30 a 450 mg, aplicados de preferencia 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis conteniendo de aprox. 7,5 a aprox. 225 mg del compuesto activo, o en forma de preparación de acción prolongada. Los compuestos pueden aplicarse en forma oral o parentérica, y la dosis exacta que se use puede variar dependiendo del compuesto usado, el efecto deseado y el modo de aplicación.

Para los usos arriba indicados los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables. Tales sales poseen el mismo orden de actividad como la base libre y pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar

27 NOV



- 6 -

600-6167

373967

la base con un ácido apropiado. Son ejemplos de tales formas de sal
las sales de ácido mineral, tal como el clorhidrato, bromhidrato,
sulfato, fosfato y similares, y las sales de ácido orgánico, tal como
el succinato, benzoato, acetato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato
5 y similares.

Los compuestos pueden aplicarse oralmente por ejemplo en
forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones y similares, o
parentéricamente en forma de una suspensión o solución inyectable.
Tales composiciones pueden prepararse de acuerdo con cualquier método
10 conocido en el arte para la elaboración de composiciones farmacéuticas,
y tales composiciones pueden contener uno o más de los adyuvantes
usuales, tal como edulcorantes, aromatizantes, colorantes y agentes de
conservación, con el fin de proporcionar una preparación de buen
aspecto y agradable al paladar. Las tabletas pueden contener el
15 ingrediente activo en mezcla con los excipientes farmacéuticos usuales,
por ejemplo diluyentes inertes, tal como carbonato de calcio, carbonato
de sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración,
por ejemplo almidón y ácido algínico, aglutinantes, por ejemplo
almidón, gelatina y acacia, y agentes de lubricación, por ejemplo
20 estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden
elaborarse sin revestimiento o pueden estar revestidas mediante las
técnicas usuales para retardar la desintegración y la adsorción en el
conducto gastro-intestinal y proporcionar así una acción sostenida
durante un período más prolongado. Semejantemente, las suspensiones,
25 jarabes y elixires pueden contener el ingrediente activo en mezcla con

27 NOV 1969

- 7 -

600-6167

373967



cualquiera de los excipientes usuales usados para la preparación de
tales composiciones, por ejemplo agentes de suspensión (metil-
celulosa, tragacanto y alginato de sodio), agentes de humectación
(lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de sorbitana
5 polioxietilénica), y agentes de conservación (etil-p-hidroxi-
benzoato). Las cápsulas pueden contener el ingrediente activo solo
o en mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de
calcio, fosfato de calcio y caolín. Las composiciones farmacéuticas
preferidas desde el punto de vista de preparación y facilidad de
10 aplicación son las composiciones sólidas, particularmente cápsulas
de relleno duro y tabletas.

Una formulación representativa adecuada para aplicación oral
es una tableta preparada mediante las técnicas usuales de elaboración
de tabletas, y que contiene lo siguiente:

15	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso</u>
	Compuesto de fórmula I, por ejemplo 3-cloro-4-dibencilamino-6-hidracino- piridacina	10
	Tragacanto	2
20	Lactosa	79,5
	Almidón de maíz	5
	Talco	3
	Estearato de magnesio	0,5



373967²⁷

Son compuestos particularmente interesantes los compuestos de fórmula I, en donde X representa cloro y en donde R y R₁ representan ambas metilo, o en donde R y R₁ representan ambas alilo.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.

373967

- 9 -



600-6167

EJEMPLO 1: 3,6-Dicloro-4-dibencilaminopiridacina
(compuesto de fórmula II)

En un matraz provisto de un agitador y condensador se colocan 10,5 g (0,058 moléculas-gramo) de 3,4,6-tricloropiridacina, 5 34,4 g (0,175 moléculas-gramo) de dibencilamina y 200 cc de etanol absoluto. La mezcla de la reacción se calienta al reflujo con agitación durante 24 horas. El disolvente se separa en vacío y se añaden 100 cc de hidróxido de sodio 2 normal. El producto se extrae con 200 cc de benceno y la capa de benceno se lava con 100 cc de agua y luego con 10 100 cc de solución saturada de cloruro de sodio. La capa de benceno se seca con sulfato de sodio, se filtra, y el disolvente se separa en vacío. El residuo se cristaliza de pentano para dar 3,6-dicloro-4-dibencilaminopiridacina. P.F. 127-131°C.

EJEMPLO 2: 3,6-Dicloro-4-dialilaminopiridacina
15 (compuesto de fórmula II)

En un matraz provisto de un agitador y condensador se colocan 800 cc de etanol absoluto, 60 g (0,33 moléculas-gramo) de 3,4,6-tricloropiridacina y 94 g (0,97 moléculas-gramo) de dialilamina. La mezcla se agita y se calienta al reflujo durante 25 horas y se 20 vierte dentro de 400 cc de agua. Se añade hidróxido de sodio al 50 % hasta que el pH ascienda a 10,0. La mezcla se extrae 3 veces con 300 cc de éter etílico. La capa de éter se separa luego, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra hasta aprox. un tercio de su volumen original. El producto, la 3,6-dicloro-4-dialilamino- 25 piridacina, cristaliza y tiene un P.F. de 52-54°C.

373967

27 NOV 1969

EJEMPLO 3: 3,6-Dicloro-4-(3-azabicyclo[3,2,2]nonil)piridacina
(compuesto de fórmula II)

Aprox. 750 cc de etanol absoluto, 63 g (0,60 moléculas-
gramo) de 3-azabicyclo[3,2,2]nonano y 36,5 g (0,70 moléculas-
5 gramo) de 3,4,6-tricloropiridacina se agitan y se calientan al re-
flujo en un matraz durante 24 horas. El disolvente se separa en vacío
y el residuo se disuelve en 250 cc de benceno. La solución se lava
luego con 100 cc de hidróxido de sodio 2 normal, frío, 100 cc de
agua y 100 cc de solución saturada de cloruro de sodio consecutiva-
10 mente. La solución se seca luego con sulfato de magnesio, se filtra
y el disolvente se separa mediante evaporación. El residuo se
cristaliza de tetrahidrofurano para dar 3,6-dicloro-4-(3-azabicyclo-
[3,2,2]nonil)piridacina. P.F. 108-110°C.

EJEMPLO 4: 3-Cloro-4-dibencilamino-6-hidracinopiridacina
15 (compuesto de fórmula I)

En un matraz provisto de un agitador se colocan 5,0 g de
3,6-dicloro-4-dibencilaminopiridacina y 25 cc de hidracina al 97 %.
La mezcla se agita al reflujo durante 4 horas y luego se vierte dentro
de 100 cc de agua. El agua se decanta y el residuo se cromatografía a
20 través de gel de sílice. La fracción eluida con cloroformo se
cristaliza de tetrahidrofurano/éter (1:1) para dar 3-cloro-4-
dibencilamino-6-hidracino-piridacina. P.F. 141-143°.



373967

EJEMPLO 5: 3-Cloro-4-dialilamino-6-hidracinopiridacina
(compuesto de fórmula I)

En un matraz provisto de un agitador y condensador se colocan 50 cc de hidracina al 97 % y 10 g de 3,6-dicloro-4-dialilaminopiridacina. La mezcla de la reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 3 horas, se vierte dentro de 100 cc de agua, y el producto cristalizado resultante se separa mediante filtración y se recristaliza de 75 cc de éter etílico para proporcionar 3-cloro-4-dialilamino-6-hidracinopiridacina. P.F. 95-97°C.

10 EJEMPLO 6: 3-Cloro-4-(3-azabicyclo[3,2,2]nonil)-6-hidracinopiridacina
(compuesto de fórmula I)

Aprox. 40 cc de hidracina (90 %) y 8,0 g de 3,6-dicloro-4-(3-azabicyclo[3,2,2]nonil)piridacina se agitan y se calientan al reflujo durante 5 horas y se dejan reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vierte luego dentro de 100 cc de agua y los sólidos se separan mediante filtración. La cristalización de tetrahidrofurano/metanol (1:1) proporciona 3-cloro-4-(3-azabicyclo[3,2,2]nonil)-6-hidracinopiridacina. P.F. 204-210°C.

20 EJEMPLO 7: 3,6-Dicloro-4-dimetilaminopiridacina
(compuesto de fórmula II)

En un matraz enfriado con hielo y provisto de un agitador y condensador se colocan 70,0 g de 3,4,6-tricloropiridacina, 190 cc de dimetilamina al 40 % en agua y 300 cc de etanol. La mezcla de la reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se separa parcialmente en vacío y el producto cristalino se recoge para dar 3,6-dicloro-4-dimetilaminopiridacina. P.F. 66-68°C.

373967

EJEMPLO 8: 3-Cloro-4-dimetilamino-6-hidracinopiridacina
(compuesto de fórmula I)

Se añaden 540 cc de hidracina al 97 %, anhidra, a 50 g de 3,6-dicloro-4-dimetilaminopiridacina. La mezcla se calienta a 80°C para disolver el material inicial, y luego se agita durante 4 días a temperatura ambiente. El precipitado formado se separa mediante filtración. El precipitado se disuelve en agua y se extrae con benceno. El benceno se separa del extracto mediante evaporación. El residuo es la 3-cloro-4-dimetilamino-6-hidracinopiridacina. P.F. 149-150°C.

La 3-cloro-4-dimetilamino-6-hidracinopiridacina se disuelve en alcohol metílico a temperatura ambiente, y se pasan burbujas de gas de cloruro de hidrógeno a través de la solución durante media hora. El compuesto cristaliza en forma de monoclorhidrato. P.F. 187-203°C.

EJEMPLO 9: 3,6-Dicloro-4-dipropargilaminopiridacina
(compuesto de fórmula II)

En un matraz provisto de un agitador y condensador se colocan 200 cc de etanol absoluto, 15,3 g de 3,4,6-tricloropiridacina y 23,3 g de dipropargilamina. La mezcla se calienta al reflujo con agitación durante 26 horas y el disolvente se separa en vacío. Luego se añaden 125 cc de hidróxido de sodio 2 normal, y la mezcla resultante se mezcla con 250 cc de benceno. La capa de benceno se lava con 125 cc de agua y luego con 125 cc de solución saturada de cloruro de sodio. El residuo se cromatografía a través de gel de sílice y la fracción eluida con pentano/benceno (1:1) se cristaliza de 50 cc de



373967

éter/pentano (1:1) para proporcionar 3,6-dicloro-4-dipropargil-aminopiridacina. P.F. 99-100°C.

EJEMPLO 10: 3,6-Dicloro-4-(N-β-metalilbencilamino)piridacina
(compuesto de fórmula II)

5 Se mezclan 16,7 g (0,091 moléculas-gramo) de 3,4,6-tricloropiridacina, 44,0 g (0,273 moléculas-gramo) de N-β-metalilbencilamina y 250 cc de etanol absoluto, y la mezcla se calienta al reflujo en un matraz provisto de agitador y condensador. Se sigue calentando al reflujo durante 24 horas y el disolvente se
10 separa en vacío. Se añaden 150 cc de hidróxido de sodio 2 normal. La mezcla se extrae con 300 cc de benceno, y la capa de benceno se separa y se lava con 150 cc de agua y 150 cc de solución saturada de cloruro de sodio. El residuo se cromatografía a través de una columna de gel de sílice, y la fracción eluida con pentano/cloroformo (1:1)
15 se cristaliza de 150 cc de éter/pentano (1:1) para proporcionar 3,6-dicloro-4-(N-β-metalilbencilamino)piridacina. P.F. 79-80°C.

EJEMPLO 11: 3,6-Dicloro-4-(N-propargil-N-bencilamino)piridacina
(compuesto de fórmula II)

En un matraz provisto de un agitador y condensador
20 se colocan 200 cc de etanol absoluto, 12,6 g (0,07 moléculas-gramo) de 3,4,6-tricloropiridacina y 29,8 g (0,21 moléculas-gramo) de N-propargilbencilamina. La mezcla se calienta al reflujo con agitación durante 26 horas y el disolvente se separa en vacío. Se le añaden a la mezcla 125 cc de hidróxido de sodio 2 normal y luego se añaden 225 cc
25 de benceno con el fin de extraer el producto. La capa de benceno se

- 14 -
373967



600-6167

separa y se lava con 125 cc de agua y 125 cc de solución saturada de cloruro de sodio, y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice. La fracción eluida con benceno proporciona 3,6-dicloro-4-(N-propargil-N-bencilamino)piridacina en forma de aceite viscoso.

5 EJEMPLO 12: 3,6-Dicloro-4-dipropilaminopiridacina
(compuesto de fórmula II)

En un matraz provisto de un agitador y condensador se colocan 500 cc de etanol absoluto, 60,7 g (0,60 moléculas-gramo) de dipropilamina y 36,7 g (0,20 moléculas-gramo) de 3,4,6-tricloro-
10 piridacina. La mezcla se calienta al reflujo con agitación durante 24 horas y el disolvente se separa en vacío. El residuo se disuelve en benceno y se lava con 150 cc de hidróxido de sodio 2 normal, 150 cc de agua y 150 cc de solución saturada de cloruro de sodio. La solución
15 resultante se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. El residuo se destila para dar 3,6-dicloro-4-dipropilaminopiridacina. P.E. 162°/0,5 mm de Hg.

EJEMPLO 13: 3,6-Dicloro-4-(N-metilanilino)piridacina
(compuesto de fórmula II)

En un matraz provisto de un agitador y condensador se
20 mezclan 5,8 g (0,032 moléculas-gramo) de 3,4,6-tricloropiridacina, 10,1 g (0,095 moléculas-gramo) de N-metilanilina y 100 cc de etanol absoluto. La mezcla se agita al reflujo durante 24 horas y el disolvente se separa en vacío. El residuo se disuelve en 150 cc de benceno y la solución resultante se lava con 50 cc de agua y 50 cc de
25 solución saturada de cloruro de sodio. La capa de benceno se separa y



373967

se seca con sulfato de magnesio y se filtra. La solución se separa y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando benceno como eluyente para proporcionar 3,6-dicloro-4-(N-metilanilino)-piridacina. P.F. 116-

5. 117°C.

Los Ejemplos 9 a 13 arriba indicados ilustran la producción de los compuestos de fórmula II, los que pueden hacerse reaccionar en forma análoga a cualquiera de los Ejemplos 4, 5, 6 y 8, para dar el compuesto correspondiente de fórmula I, es decir:

10.

- 3-cloro-4-dipropargilamino-6-hidracinopiridacina,
 - 3-cloro-4-(N-β-metilbencilamino)-6-hidracinopiridacina,
 - 3-cloro-4-(n-propargil-N-bencilamino)-6-hidracinopiridacina,
 - 3-cloro-4-dipropilamino-6-hidracinopiridacina,
 - 15. 3-cloro-4-(N-metilanilino)-6-hidracinopiridacina,
- respectivamente.

N O T A

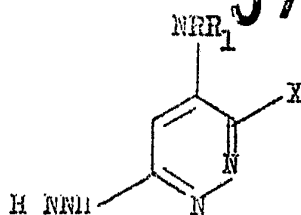
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: Procedimiento para la obtención de 3-halógeno-4-amino sec.-6-hidracino-piridacinas; caracterizándose por lo siguiente:

20.

25.

- 1.- Procedimiento para la obtención de 3-halógeno-4-amino sec.-6-hidracino-piridacinas, de fórmula I:

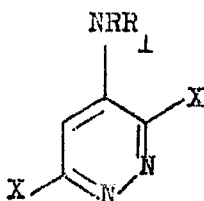
373967



I

5. en donde X significa un átomo de cloro ó bromo, y cada una de R y R₁ significa alquilo conteniendo 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, propargilo, fenilalquilo en donde el alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono, ó -CH₂-CR₂=CH₂ en donde R₂ significa un átomo de hidrógeno ó un grupo metilo, ó R y R₁, junto con el átomo de nitrógeno, significan 3-azabicyclo [3,2,2] nonilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II;
- 10.

15.



II

- en donde X, R y R₁ tienen los significados arriba indicados, con hidracina, preferentemente en exceso de hidracina y preferentemente a temperaturas de 80 a 115°C.
- 20.

2.- Procedimiento para la obtención de 3-halo geno-4-amino sec.-6-hidracino-piridacinas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25. Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 MAR. 1972
SANDOZ A.G.

L. GOMEZ ACEBO Y MODEI
D. p. Firmado: F. Hernández Ruiz