



PATENTE DE INVENCION

| | | | |
|----------|-----|-----|---------------|
| CLAS. | 6.7 | AGI | Case 600-6266 |
| SUBCLAS. | d | k | 3700/KU/MK |

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINO-6-HIDRACINO-
-PIRIDACINAS.

=====**375605**=====

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

=====

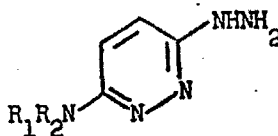
Esta invención se relaciona con amino-6-
-hidracino-piridacinas, substituidas en la posición 3.
La invención proporciona compuestos de
fórmula I,

375605

- 2 -



600-6266



I

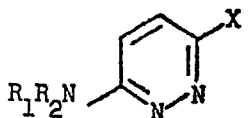
en donde cada una de R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significa hidrógeno, o alqueno con 3 a 5 átomos de carbono, siendo saturado el átomo de carbono ligado al átomo de nitrógeno, y representando por lo menos una de R_1 y R_2 dicho alqueno.

5

Entre los significados adecuados para alqueno se incluyen alilo y 1-butenilo.

La invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, que comprende el hacer reaccionar un compuesto de fórmula II,

10



II

en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, y X significa un átomo de cloro o bromo,

con hidracina.

La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura de 20°C a la temperatura del reflujo, con mayor preferencia de 80° a 115°C. Puede usarse un disolvente, por ejemplo un exceso de hidracina, metanol o etanol, pero no es necesario. Los compuestos de fórmula I pueden recuperarse usando las técnicas usuales.

15

La hidracina presente liga el cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno liberado durante la reacción, de modo que

20



375605

se prefiere usar un exceso de hidracina.

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende el hacer reaccionar 3,6-dicloro-piridacina o 3,6-dibromo-piridacina con una amina de fórmula III,

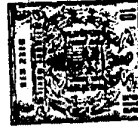


5 en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, en un disolvente inerte, o, cuando la amina de fórmula III es líquida, un exceso de la amina.

Esta reacción se efectúa preferentemente a una temperatura de 0°C a la temperatura del reflujo, con mayor preferencia de 50° a 100°C. Entre los disolventes inertes adecuados se incluyen los alcaholes inferiores, tal como metanol, etanol o isopropanol. No es crítico ni el disolvente usado ni la temperatura de la reacción. Puede añadirse una base, por ejemplo hidróxido de sodio, con el fin de garantizar la formación de la forma de base libre de los compuestos de fórmula II. Los compuestos de fórmula II pueden recuperarse usando las técnicas usuales.

La 3,6-dicloro-piridacina, la 3,6-dibromo-piridacina y las aminas de fórmula III son conocidas y pueden prepararse de acuerdo con métodos descritos en la literatura.

20 Las piridacinas de fórmula I poseen actividad farmacológica. Estos compuestos poseen particularmente una actividad hipotensiva como lo indica, por ejemplo, su actividad en la rata con hipertensión renal, a la que se le aplica el compuesto activo usando la técnica de A.Grollman (Proc.Soc.Exper.Biol.and Med. 57, 102, 1944), y



375605

midiendo indirectamente la presión sanguínea en la arteria caudal de la cola usando un transductor de pulso neumático. El uso de los compuestos está indicado como hipotensivos.

Los compuestos también poseen actividad anorética como lo indica, por ejemplo, su actividad en la rata a la que se le aplica oralmente el agente activo y se somete a ensayo usando el método de libre alimentación descrito por Randall et al. (J.Pharmacol. Exper.Ther. 129, 163, 1960), según el cual 16 grupos de 6 machos de ratas Wistar se privan de alimento durante 18 horas, pero reciben agua a voluntad. Luego se mide el consumo de alimento molido a través de un período de 4 horas siguientes a la aplicación oral del agente sometido a ensayo. El uso de los compuestos está indicado como anoréticos.

La dosificación diaria total indicada para el uso hipotensivo es de aprox. 75 a 400 mg, mientras que para el uso anorético es de aprox. 50 a 250 mg, aplicados de preferencia 2 a 4 veces por día en forma de dosis única, en la que la cantidad del compuesto de fórmula I es de aprox. 19 a 200 mg y de 12,5 a 125 mg, respectivamente, o en forma de preparación de acción prolongada.

Para los usos arriba indicados los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal poseen el mismo orden de actividad como las formas de base libre, y se preparan fácilmente haciendo reaccionar la forma de base libre con un ácido apropiado, y, por lo tanto, quedan incluidas en el alcance de la invención. Ejemplos de tales formas de



sal son 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-tolueno-sulfonato, bencenosulfato y similares.

5 Los compuestos pueden aplicarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones y similares, o parentéricamente en forma de una solución o suspensión inyectable. Tales composiciones pueden prepararse de acuerdo con cualquier método 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 ingrediente activo en mezcla con los excipientes farmacéuticos usuales, por ejemplo diluyentes inertes, tal como carbonato de calcio, 10 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 estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas 15 pueden elaborarse sin revestimiento o pueden revestirse mediante las técnicas conocidas con el fin de 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, jarabes y elixires pueden contener el ingrediente 20 activo en mezcla con cualquiera de los excipientes usuales usados para 25



-6-375605

600-6266

la preparación de tales composiciones, por ejemplo agentes de suspensión (metilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio), agentes de humectación (lecitina, estearato polioxietilénico y monooleato de sorbitana polioxietilénica), y agentes de conservación (etil-p-
5 hidroxibenzoato). 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 aplicación son composiciones sólidas, particularmente cápsulas de
10 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:

| | <u>Ingredientes</u> | <u>Partes por peso</u> |
|----|--|------------------------|
| 15 | Compuesto de fórmula I, por ejemplo 3-dialilamino-6-hidracino-piridacina en forma de diclorhidrato | 10 |
| | Tragacanto | 2 |
| | Lactosa | 79,5 |
| 20 | Almidón de maíz | 5 |
| | Talco | 3 |
| | Estearato de magnesio | 0,5 |

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.



375605

EJEMPLO 1: 6-Cloro-3-dialilamino-piridacina (compuesto de fórmula II)

A una solución, enfriada con un baño de hielo, de 29,7 g de 3,6-dicloro-piridacina en 250 cc de etanol se le añaden lentamente con agitación 38,8 g de dialilamina. La mezcla de la reacción se calienta al reflujo durante 118 horas, y el disolvente se separa bajo presión reducida. Al residuo se le añaden 300 cc de agua y 35 cc de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 %. La mezcla se extrae con éter, los extractos de éter se secan y el disolvente se separa. La cristalización de éter/pentano (1:1 por volumen) proporciona

6-cloro-3-dialilamino-piridacina. P.F. 43-46°C.

EJEMPLO 2: 3-Dialilamino-6-hidracino-piridacina (compuesto de fórmula I)

A 20,0 g de 6-cloro-3-dialilamino-piridacina se le añaden lentamente con agitación 214 cc de una solución de hidracina al 97 %. Una vez disuelto el derivado de piridacina, se calienta la mezcla al reflujo durante 16 horas, se enfría, y se añaden 250 cc de agua. La mezcla se extrae con cloroformo y los extractos de cloroformo se secan luego, y el disolvente se evapora. El aceite resultante se disuelve en metanol (200 cc), y se pasan burbujas de gas de cloruro de hidrógeno a través de la solución. Luego se descolora el aceite con carbón, y el disolvente se separa a presión reducida. El producto se cristaliza de metanol/éter (1:1 por volumen), se filtra y se re-cristaliza de metanol/éter (1:1 por volumen) para proporcionar 3-dialilamino-6-hidracino-piridacina en forma de diclorhidrato.

P.F. 211-214°C.



- 8 -

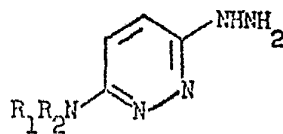
375605

NOTA

Describe suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patentes presentadas la primera en Norteamérica con el número y fecha siguiente 792.764 de 21 de enero de 1969, y la segunda en Suiza con el número y fecha siguiente 227/70 de 9 de enero de 1970, accigiéndose 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 una Patente de Invención por 20 años, sobre:
10. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINO-6-HIDRACINO-PIRIDACINAS; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

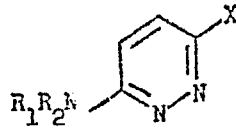
1.- Procedimiento para la obtención de amino-6-hidracino-piridacinas, de fórmula I



I



5. en donde cada una de R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significa hidrógeno, o alquienilo con 3 o 5 átomos de carbono, siendo saturado el átomo de carbono ligado al átomo de nitrógeno, y representando por lo menos una de R_1 y R_2 dicho alquienilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



II

10. en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, y X significa un átomo de cloro o bromo, con hidracina, preferiblemente a una temperatura de 80° a $115^\circ C$, y preferiblemente en presencia de un disolvente inerte o un exceso de hidracina.

15. 2.- Procedimiento para la obtención de amino-6-hidracino-piridacinas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 14 JUN. 1972
SANDOZ, A.G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
p.º J. Fernández J. Suarez Diaz
Jesús Suarez

POOR QUALITY