

PATENTE DE INVENCIÓN

REGISTRAR GENERAL
CLASIFICACION
CLASE Co 7 AG
SUBCLASE d R

Case 600/6262/B

3700/RA/HW.

383579

Memoria Descriptiva

sobre:



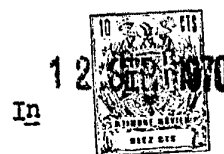
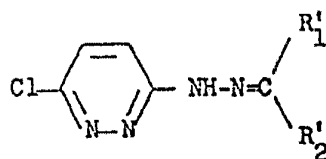
Procedimiento para la obtención de hidracino-
-piridacinas 6-cloro-3-substituidas.

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

=====

Procedimiento para la obtención de hidra-
cino-piridacinas 6-cloro-3-substituidas de fórmula

In:



5 en donde R_1' y R_2' independientemente significan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o un radical alqueno con 2 a 5 átomos de carbono, con la condición de que cuando uno de los símbolos R_1' y R_2' significa hidrógeno, el otro símbolo no signifique metilo.

Bajo otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula In, en el cual se reacciona 3-hidracino-6-cloro-piridacina con un compuesto carbonílico de fórmula II,



en donde R_1' y R_2' tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico inerte o, de ser factible, con un exceso del compuesto de fórmula II.

383579



12

La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de 0° a 50°C, preferentemente de 10° a 30°C, especialmente de 20° a 25°C. El disolvente orgánico inerte puede ser, por ejemplo, un alcohol inferior, especialmente metanol o etanol, o un hidrocarburo alifático saturado o aromático, especialmente benceno o tolueno. Los períodos de reacción convenientemente son de aprox. 1 a 4 horas. En la obtención del producto no es crítico el disolvente que se use ni la temperatura. Las piridacinas de fórmula In pueden recuperarse usando las técnicas usuales.

La 3-hidracino-6-cloro-piridacina es conocida. Ciertos compuestos de fórmula II son conocidos y pueden prepararse mediante métodos revelados en la literatura. Aquellos compuestos de fórmula II no que/hayan sido revelados específicamente en el arte pueden prepararse de acuerdo con métodos análogos a partir de materiales conocidos.

Estos compuestos poseen particularmente una actividad anti-inflamatoria, como lo indica, por ejemplo, su actividad en ratas a las que les aplica el compuesto activo en forma oral y que se someten a ensayo usando el procedimiento del edema agudo inducido por la carregaenina, substancialmente tal como descrito por Winter [Proc.Soc.Exper.Biol. 111, 544 (1962)]. Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes anti-inflamatorios.

383579⁴



600-6262/B

Los compuestos de fórmula In también poseen actividad hipotensiva/antihipertensiva, como lo indica, p.ej., 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.Med. 57, 102 (1944)], y midiendo indirectamente la presión sanguínea de la arteria caudal en la cola usando un transductor neumático del pulso. Por lo tanto, el uso de los compuestos también está indicado como agentes hipotensivos/antihipertensivos.

Los compuestos de fórmula In, en donde R_1 y R_2 significan ambas alquilo, son particularmente interesantes.

Las dosificaciones diarias totales indicadas para el uso anti-inflamatorio fluctúan entre 150 y 750 mg, mientras que para el uso hipotensivo/antihipertensivo fluctúan entre 70 y 1000 mg. Los compuestos se aplican preferentemente 2 a 4 veces por día en forma de dosis única, en la que la cantidad del compuesto activo fluctúa entre 37,5 y 375 mg ó 17,5 a 500 mg para los usos anti-inflamatorio e hipotensivo/antihipertensivo, respectivamente, o en forma de acción prolongada.

Para los usos arriba indicados los compuestos de fórmula In 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 reaccionando la forma de base libre con un ácido apropiado. Tales formas de sal adecuadas incluyen las sales de ácido mineral, tales como el clorhidrato, bromhidrato, sulfato y fosfato, y las sales



383579

de ácido orgánico, tales como el succinato, benzoato, acetato, p-toluenosulfonato y bencenosulfonato.

Los compuestos pueden aplicarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, polvos para dispersión, gránulos, cápsulas, 5 elixires, suspensiones y jarabes, o parentéricamente en forma de una suspensión o solución 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 10 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, p.ej. diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de 15 sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración, p.ej. almidón y ácido alginico, aglutinantes, p.ej. almidón, gelatina y acacia, y agentes de lubricación, p.ej. estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden elaborarse sin revestimiento o pueden revestirse mediante las técnicas usuales 20 con el fin de retardar la desintegración y la adsorción en el conducto gastro-intestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período prolongado. Semejantemente, las suspensiones, jarabes y elixires pueden contener el ingrediente activo en mezcla con cualquiera de los excipientes usuales empleados para la prepara- 25 ción de tales composiciones, p.ej. agentes de suspensión

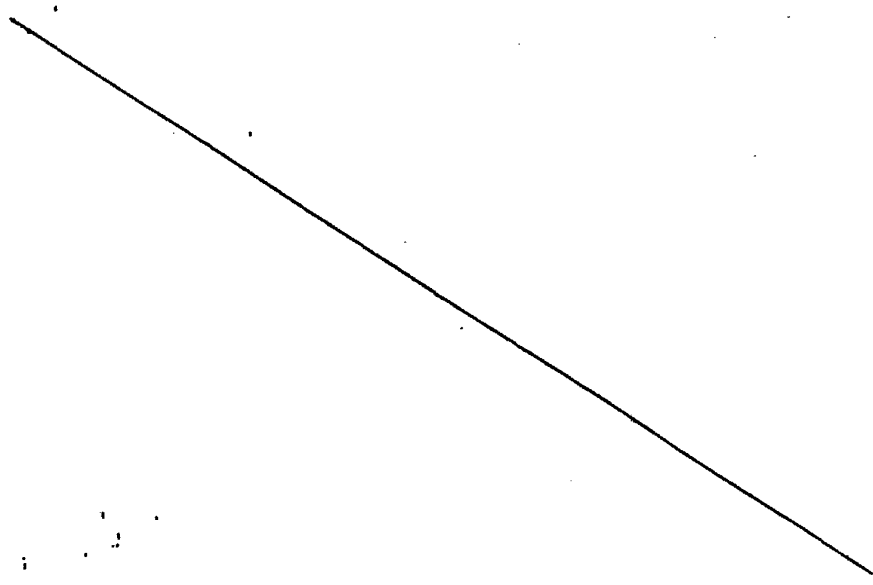


383579

(metilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio), agentes de humectación (lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de sorbitana polioxietilénica) y agentes de conservación (etil-p-hidroxibenzoato). Las cápsulas pueden contener el ingrediente activo solo o en mezcla con un diluyente sólido inerte, p.ej. 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 relleno duro y tabletas.

10 Así, bajo otro aspecto la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula In, en forma de base libre o de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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



383579 12



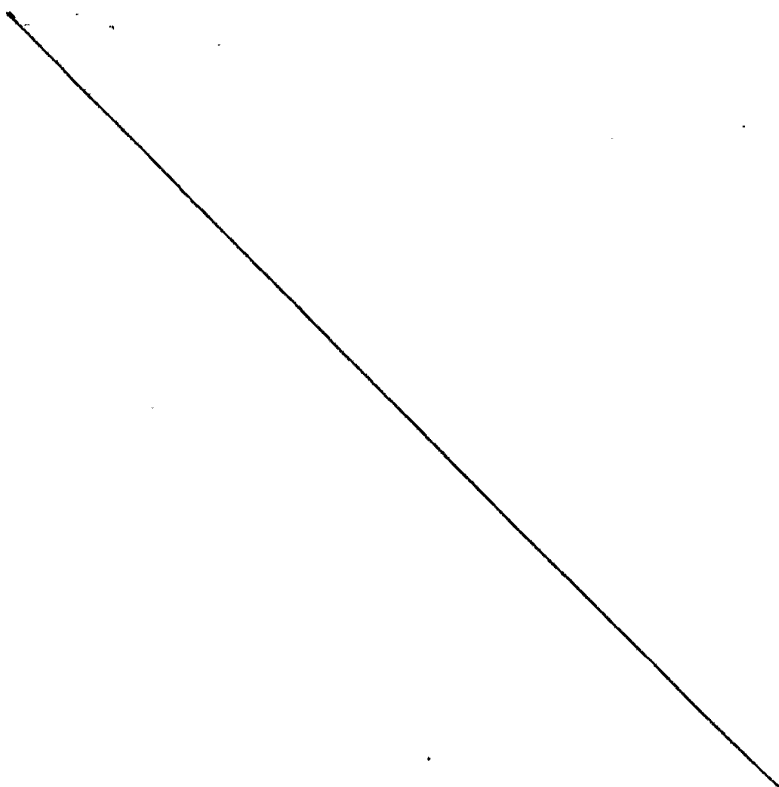
Ingrediente

Partes por peso

Compuesto de fórmula In, p.ej.

	6-cloro-3-(2-isopropilideno-hidracino)piridacina,	
	6-cloro-3-[2-(hept-4-ilideno)hidracino]piridacina, o	
5	6-cloro-3-[2-(pent-2-ilideno)hidracino]piridacina	50
	Tragacanto	2
	Lactosa	89,5
	Almidón de maíz	5
	Talco	3
10	Estearato de magnesio	0,5

Los Ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención.





70

600-6262/B

- 8 -

383579

EJEMPLO 1: 6-Cloro-3-[2-(hept-4-ilideno)hidracino]piridacina.

A una solución enfriada con un baño de hielo de 4,0 g de 6-cloro-3-hidracino-piridacina en 60 cc de metanol se le añaden lentamente 32,6 g de 4-heptanona. Luego se permite que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente y se agita durante aprox. 2 horas. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se enfría con el fin de inducir la cristalización del producto del título; P.F. 100-105°C. Esta forma de base libre se disuelve en metanol y se pasan burbujas de gas de cloruro de hidrógeno a través de la solución durante media hora a temperatura ambiente. El producto del título se obtiene en forma de clorhidrato. P.F. 129-131°C.

Quando se lleva a cabo el procedimiento arriba indicado con pentanona-2 o hexanona-2 en lugar de 4-heptanona, se obtiene 6-cloro-3-[2-(pent-2-ilideno)hidracino]piridacina, P.F. en forma de clorhidrato 102-106°C, o 6-cloro-3-[2-(hex-2-ilideno)-hidracino]piridacina, P.F. 91-94°C, respectivamente.

EJEMPLO 2: 6-Cloro-3-(2-isopropilideno-hidracino)piridacina.

A 250 cc de acetona se le añaden 15,0 g de 6-cloro-3-hidracino-piridacina y la mezcla se calienta hasta que todo el material sólido se disuelve. La mezcla se agita luego durante dos horas a temperatura ambiente y parte de la acetona se evapora. La mezcla se enfría y el precipitado resultante se recoge mediante filtración. Después de evaporar más de la acetona se recoge una segunda porción del producto. El producto del título funde a 159-161°C. Esta forma de base libre se disuelve en metanol, y se



383579

pasan burbujas de gas de cloruro de hidrógeno a través de la solución durante media hora a temperatura ambiente. El producto del título se obtiene en forma de clorhidrato. P.F. 166-168°C.

EJEMPLO 3: 6-Cloro-3-(2-propilideno-hidracino)piridacina.

5 A una solución enfriada con un baño de hielo de 1,45 g de 6-cloro-3-hidracino-piridacina en 25 cc de metanol se le añaden lentamente 8,1 g de propanal. Se permite que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente y luego se agita durante 2 horas. El precipitado resultante se recoge y, después de evaporar sucesiva-
10 mente porciones del disolvente, se recoge una segunda porción y una tercera porción del producto del título; P.F. 156-158°C. Esta forma de base libre se disuelve en metanol, y se pasan burbujas de gas de cloruro de hidrógeno a través de la solución durante media hora a temperatura ambiente. El producto del título se obtiene en forma
15 de clorhidrato. P.F. 155-157°C.

 Cuando se lleva a cabo el procedimiento arriba indicado con butiraldehído, formaldehído, 1-penten-4-ona o buten-2-aldehído en lugar de propanal, se obtiene 6-cloro-3-(2-butilideno-hidracino)-piridacina, P.F. en forma de clorhidrato 99-102°C,
20 6-cloro-3-(2-metilideno-hidracino)piridacina, 6-cloro-3-[2-(1-penten-4-ilideno)hidracino]piridacina o 6-cloro-3-[2-buten-2-ilideno)hidracino]piridacina, P.F. 201-202°C, respectivamente.

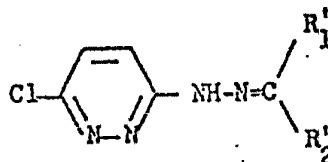


N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-

5. das 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 Suiza con fecha 15 de septiembre de 1969, nº 858.157, acogándose por lo tanto, a los beneficios que
10. 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 obtención de hidracino-piridacinas 6-cloro-3-substituídas; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

1.- Procedimiento para la obtención de hidracino-piridacinas 6-cloro-3-substituídas, de fórmula In;



In

25.

en donde R_1 y R_2 independientemente significan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o un radical alquenilo con 2 a 5 átomos de carbono, con la condición de que cuando uno de los símbolos R_1 y R_2 significan un átomo de hidrógeno, el otro símbolo no signifique un radical metilo, caracterizado porque se reacciona 3-hidra-

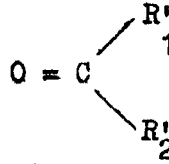
12 SEP 1970



- II -

383579

cino-6-cloro-piridacina con un compuesto carbonílico de fórmula II,



II

5.

en donde R₁' y R₂' tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico o, de ser factible, con un exceso del compuesto de fórmula II.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura de 0° a 50°C.

3.- Procedimiento para la obtención de hidracino-piridacinas 6-cloro-3-substituidas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15.

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

Madrid,

12 SEP. 1970

SANDOZ A.G.

I. GOMEZ ACEBO Y MODEY
Firmado: F. Hernández Kula