

400141

Int. Cl. C07D

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case No. 23.952.

400 141

*Memoria Descriptiva*

sobre:

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

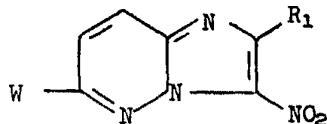
Procedimiento para la obtención de 3-nitroimidazo[1,2-b]piridazinas.

=====

*Solicitante* AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de 3-nitroimidazo[1,2-b]piridazinas de fórmula general:



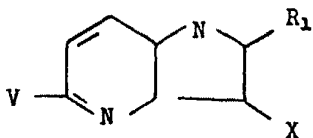
...I



- donde  $R_1$  es H o alquilo inferior de  $C_1-C_4$ , y W es (alquilo inferior)-oxi, alquiltio inferior, fenil alcoxi inferior, alquilamino alquilo inferior, hidroxil alcoxi inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, hidroxil alcoxi inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alquilonilo inferior, amino, monoalquilamino inferior, di-(alquilo inferior)amino, (hidroxialquilo inferior)amino, (alcoxi alquilo inferior)amino, fenil alquilamino inferior, piridil alquil amino inferior, cicloalquil ( $C_3$  a  $C_6$ )amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfonilino,  $N^4$ -alquilo inferior piperazinilo, ( $N^4$ -arilo o arilo sustituido)piperazinilo,  $N^4$ -carboalcoxiinferior piperazinilo, imidazolilo, alquilcarbonamido inferior, y alquilcarbon-(alquilo inferior)amido inferior.

15. En los compuestos precedentes alquilo inferior son aquellos que tienen 1 a 4 átomos de carbono; alquilonilo inferior aquellos que tienen 2 a 4 átomos de carbono; alcoxi inferior aquellos que tienen 1 a 4 átomos de carbono; alcancilo inferior aquellos que tienen 1 a 4 átomos de carbono, además del grupo carbonilo, y halo, aquellos que tienen presente cloro, bromo, yodo y fluoro.

20. El procedimiento, que constituye el objeto de la presente invención se caracteriza porque (a) se hace reaccionar un compuesto de la Fórmula:



...II

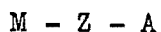
25. donde  $R_1$  es como se ha definido anteriormente; V es un

400 141

- 3 -

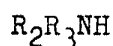


átomo de halógeno y X es H o NO<sub>2</sub> con un compuesto de la fórmula:



III

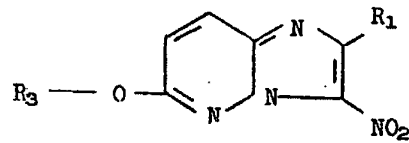
5. donde M es un metal, Z es oxígeno o azufre, y A es alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, fenilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alquilaminoalquilo inferior, alqueno inferior o (b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula:



IV

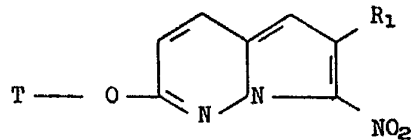
10. en donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, fenil alquilo inferior, piridilalquilo inferior, cicloalquilo, tetrametilo, pentametileno, 3-oxapentametileno, 3-(alquilaza inferior)pentametileno, 3-arilaza) ó 3-(arilaza sustituida)pentametileno, 3-(carboalcoxilaza)pentametileno,
15. alquilcarbonamido inferior y cuando (c) X de fórmula II es H, se convierte el H en NO<sub>2</sub> ya sea antes o después de la introducción de W en la fórmula I, por reacción de dicho compuesto con un reactivo capaz de introducir un grupo nitro en la posición 3, y (d) si se desea se preparan
20. las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de la misma.

Por consiguiente la presente invención provee un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:



...V

5. donde  $R_3$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ), fenilalquilo inferior, alquilo inferior alquilamino inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, y alquenilo inferior;  $R_1$  es hidrógeno o alquilo inferior caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



...VI

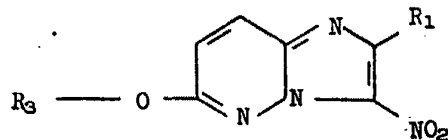
donde  $R_1$  es como se ha definido anteriormente y T es un metal alcalino con un compuesto de la fórmula:



VII

donde  $R_3$  es como se ha definido anteriormente e Y es halógeno y recuperar dicho compuesto.

10. El procedimiento de la presente invención también incluye un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:

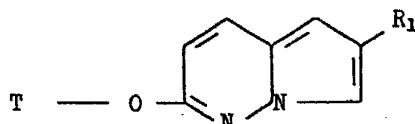


...V

donde  $R_3$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ) fenilalquilo inferior, alquilo inferior alquilamino inferior, alcoxi inferior alqui-



lo inferior, hidroxialquilo inferior, y alquenilo inferior;  $R_1$  es hidrógeno o alquilo inferior, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



...VIII

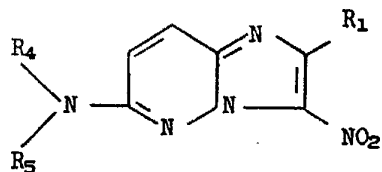
5. donde  $R_1$  es como se ha definido anteriormente y T es un metal alcalino con un compuesto de la fórmula:



VII

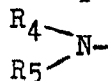
donde  $R_3$  es como se ha definido anteriormente e Y es halógeno, seguido por reacción con un agente nitrante capaz de introducir un grupo  $NO_2$  en la posición 3 y recuperar dicho compuesto.

10. La presente invención también incluye un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:

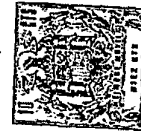


...IX

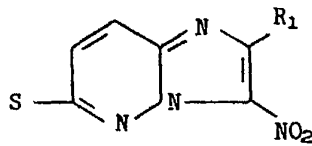
15. donde  $R_4$  y  $R_5$  son iguales o diferentes, y son hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alquenilo inferior, fenilalquilo inferior, piridil alquilo inferior, cicloalquilo, ( $C_3$  a  $C_6$ ) o dialquilo inferior aminoalquilo inferior, alquil-carbonilo inferior, y cuando



se toma juntamen-

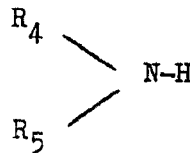


5. te es piperidinilo, pirronidinilo, alquilpiperazinilo inferior, alcoxifenilpiperazinilo inferior, morfolino, imidazolilo, carbonalcoxipiperazinilo inferior, o dialquilamino inferior alquilpiperazinilo inferior y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende calentar un compuesto de la fórmula:



...X

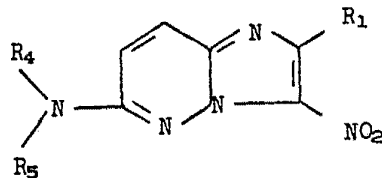
donde R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente y S es halógeno con un compuesto de la fórmula:



XI

10. donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se ha definido anteriormente y recuperar dichos compuestos.

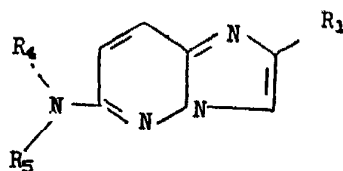
También la presente invención incluye un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:



...IX

que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

15.



donde  $R_1$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son como se ha definido anteriormente, con un agente nitrante capaz de introducir un grupo  $\text{NO}_2$  en la posición 3, y recobrar dicho compuesto.

5. Los presentes compuestos son útiles por su actividad antiprotozoaria tal como una actividad anti-tricomonal, y anti-amibica en animales de sangre caliente. Pueden utilizarse en dosis en la gama de aproximadamente 0,5 mg a 30 mg por kilogramo de animal de sangre caliente. Pueden formularse con portadores farmacéuticos y
10. utilizarse en formas farmacéuticas bien conocidas como píldoras, cápsulas, tabletas, líquidos, cápsulas llenas de líquido y similares. Los varios excipientes, rellenos, agentes aromatizantes, etc. utilizados para preparar las formas farmacéuticas son bien conocidas por aque
15. llos expertos en la materia.

- Las propiedades amibicida de los presentes compuestos se miden por medio de un ensayo ideado por W. R. Jones, "The Experimental Infection of Rats with Entamoeba Histolytica and a Method for Evaluating the Anti-Amoebic Properties of New Compounds", Annals of Tropical Medicine and Parasitology, volumen 40, páginas 130-140 (1946). El ensayo se llevó a cabo de la forma siguiente:
- 20.

- El organismo de ensayo es Entamoeba histolytic NIH 200 u. Se mantiene cultivos sobre medio de infusión
25. de hígado de Cleveland Collier con una capa de suero-solu



- ción salina 1:1 en tubos de ensayo de 3 x 5. Se agrega polvo de arroz como el factor de desarrollo. Los cultivos se transfieren en intervalo de 5 días y se mantienen a 37°C. Un cultivo de 48 horas se utiliza para el inóculo de ensayo y se cosecha en la mañana del ensayo recogiendo el sedimento que contiene polvo de arroz y amebas halladas en la unión del extremo y la inclinación. Se cuentan las amibas y la cantidad de inóculo para la inyección se regula para contener aproximadamente 200.000 a 250.000 amibas. Se utilizan ratas hembras albinas de las especie Wistar de las granjas Royalhart que pesan 20-35 gramos. El ciego del intestino se expone durante la poratomía y el inóculo rico en amibas se inyecta en la sección anterior. La incisión se cierra con autoclips. Los procedimientos son estériles a través del curso de la cirugía. Las ratas infectadas se dividen al azar en grupos de 10. El tratamiento se comienza en el día de la infección. Las drogas se mezclan previamente en un alimento de laboratorio standard vendido como Purina Lab. Chow por la Ralston Purina Company. Las ratas se mantienen con la diara de droga durante 5 días a cuyo término son sometidas a una autopsia y el ciego intestinal examinado tanto macroscópicamente con relación a características patológicas de infección y microscópicamente con relación a la presencia de amibas. Los resultados de cada uno se registran con relación a la evidencia de inflamación mucosa, fibrosa y lesiones. Un resultado de uno se registra para un hallazgo de 1-20 amibas y un resultado de 2 para un hallazgo de más de 20 amibas en una preparación de platina standard. Un resultado total de 0-5, por lo
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.
  - 30.

400 141

- 9 -



- tanto, es posible por rata al ser sometida a autopsia. El medio aritmético de los C.I.P. (Grado de Infección Promedio en un grupo de ensayo control de ratas se considera como el grupo G.I.P.). Las actividades se expresan en porcentajes de supresión del grupo G.I.P. de un grupo de ensayo al grupo G.I.P. o un grupo control. La consumición del compuesto de ensayo se determina a partir del peso de alimento consumido. Por ejemplo, los compuestos 6-metoxi-3-nitroimidazo- $\left[1,2-b\right]$ piridazina y 6-etoxi-3-nitroimidazo $\left[1,2-b\right]$ -piridazina tienen una dosis efectiva mínima (60 % de supresión del control G.I.P.) mg/kg/día x 5 de aproximadamente 30.

- Los presentes compuestos han demostrado actividad como tricomonocidas en ensayos diseñados para detectar esta actividad. Uno de dichos ensayos se lleva a cabo de la forma siguiente:

- Ratones albinos hembras (Especie Royalhart ICR) se inoculan subcutáneamente con 50.000 a 100.000 *Trichomonas vaginalis* (Especie Thoms) son suspendidos en un medio de cisteína-peptona-infusión de hígado-maltosa descrito por Garth Johnson y Ray E. Trussell, "Experimental Basis for the Chemotherapy of *Trichomonas vaginalis* Infestations I", Proceedings of the Society for Experimental Biolog and Medicine, Volumen 54, páginas 245-249 (1943).
- En animales de control, aproximadamente una semana de postinoculación, el sitio de la inoculación se marca por un absceso subcutáneo que contiene numerosos tricomonas en un menstuo de pus. En animales eficazmente tratados los absesos son ya sea no detectables o marcadamente reducidos en tamaño, y no pueden detectarse tricomonas motiles



en el material derivado de lesión luego de un prolongado exámen microscópico. La presencia de un solo tricomona móvil luego de tratamiento se registra como un resultado negativo.

5. Tratamiento por drogas de ensayo consiste ya sea en una o más dosis orales suspendidas en 0,2 % de agar y administradas en alimentación forzada luego de un día de postinoculación, o por administración en la dieta durante cinco días consecutivos comenzando un día de postinoculación. Esta dieta es un alimento de laboratorio comercial vendido como Purina Lab Chow por la Ralston-Purina Company. El compuesto de ensayo se mezcla acabadamente en el portador, 0,2 % de agar, 0,5 % de carboximetilcelulosa o alimento de laboratorio molido. Cada régimen se administra en un grupo de ensayo que consiste en cinco o diez ratones. Los grupos de control de cinco o diez ratones recibe solamente el portador. Las dosis de alimentación forzada se estiman para el peso de ratón promedio obtenido justo antes de la dosificación. Las ingestiones de drogas resultantes de la terapia de dieta se estiman a partir de los pesos de ratones promedios e ingestiones de alimento del grupo total durante el periodo de tratamiento. Las actividades de los presentes compuestos en este ensayo a menudo comparan con aquellas de 2-metil-5-nitro-1-imidazoletanol, un tricomonocida comercialmente reconocido. La siguiente Tabla I de la actividad de compuestos representativos de la presente invención.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

400 141

- 11 -



T A B L A I

La acción de nitroimidazo[1,2-b]piridazinas representativas de la presente invención contra infecciones vaginales de Tricomonas subcutáneas en ratones

Compuesto	% Aclarado luego de una dosis b)	mg/kg. x alimentación forzada x 1					
		Ensayo <sup>a</sup>	100	50	25	12,5	6,2
6-Metoxi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina	338	---	10/10	30/30	20/20	29/30	17/20
6-Etoxi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina	445	---	10/10	4/10	9/10	15/30	1 <sup>c</sup>
6-Hidroxi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina	370	4/10	---	---	---	---	---
6-Metoxi-2-metil-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina	425	---	10/10	3/18	---	---	---
6-Metiltio-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina	430	---	6/10	0/15	---	---	---
6-n-Butoxi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina	457	---	---	8/10	6/10	3/10	---

a. N<sup>o</sup> de primer ensayo.

b. % en donde no se observó ningún tricomona móvil luego de cinco días de tratamiento.

c. Inactivo a la dosis indicada.

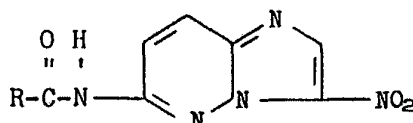


T A B L A   I I

La acción de nitroimidazo[1,2-b]piridazinas contra amibiasis intestinal experimental en ratas

---

Todos los compuestos se ensayan inicialmente a una concentración de droga de 0,025 % en la dieta (aproximadamente 30 mg/kg/día x 5)



<u>Compuesto</u>	<u>Dosis efectiva mínima</u> (60 % sup. de control (G.I.P.) <u>mg/kg/día x 5 (dieta)</u>
-CH <sub>3</sub>	15
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	30
-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	30

G.I.P. = Grado de Infección Promedio

T A B L A   I I I

La acción de imidazo[1,2-b]piridazinas contra amibiasis experimental en ratas

---

Todos los compuestos se ensayan inicialmente a una concentración de droga en la dieta (aproximadamente 30 mg/kg/día x 5.

<u>Cl Número</u>	<u>Dosis efectiva mínima</u> (60 % sup. de control G.I.P.) mg/kg/día x 5 (dieta)
82.272	15
83.368	30
88.197	30



TABLA III (continuación)

<u>Cl Número</u>	<u>Dosis efectiva mínima (60% sup. de control G.I.P.) mg/kg/día x 5 (dieta)</u>
88.338	15
88.453	30
88.812	30
90.076	30
90.095	30
90.122	30
90.126	30
90.172	30
90.175	30
90.186	30
90.198	30
90.272	30
90.286	30

T A B L A IV

La acción de imidazo[1,2-b]piridazinas contra infecciones vaginales de Tricomonas subcutanea en ratones

Nº aclarados<sup>a</sup>,/no tratados luego de una sola dosis de alimentación forzada de mg/kg.

<u>Cl Nº</u>	<u>100</u>	<u>50</u>	<u>25</u>	<u>12,5</u>	<u>6,2</u>	<u>3,1</u>
82.272	5/5	10/10	74/75	60/70	32/70	14/50
83.368	5/5	—	2/5	—	—	—
88.197	—	9/10	44/49	—	—	—
88.294	—	9/10	8/15	9/10	8/10	i <sup>b</sup> .
88.338	—	10/10	81/84	48/69	2 5/70	4/49
88.453	—	2/10	1	—	—	—
90.016	—	2/10	—	—	—	—
90.076	—	10/10	5/10	—	—	—



(TABLA IV) Continuación

<u>Cl. N°</u>	<u>100</u>	<u>50</u>	<u>25</u>	<u>12,5</u>	<u>6,2</u>	<u>3,1</u>
90.095	---	10/10	1	---	---	---
90.096	---	10/10	5/10	---	---	---
90.122	---	10/10	1	---	---	---
90.123	---	6 /10	1	---	---	---
90.126	---	10/10	---	---	---	---
90.128	---	10/10	---	---	---	---
90.130	---	10/10	---	---	---	---
90.135	---	10/10	---	---	---	---
90.172	---	10/10	---	---	---	---
90.175	---	10/10	---	---	---	---
90.181	---	4/10	---	---	---	---
90.198	---	10/10	---	---	---	---
90.353	4/10	---	---	---	---	---

a. Número de ratones en donde no se detectó ningún tricomonas móvil microscópicamente, con autopsia 5 días después de tratamiento.

b. Inactividad nivel de dosis indicado

---

TABLAS III y IV Definiciones

- 82.272 - Dimetilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.
- 83.368 - 6-(4-Metil-1-piperazinil)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.
- 88.197 - 6-Dietilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.
- 88.294 - 6-Metilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.
- 88.338 - 6-Amino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.
- 88.453 - 6-(3-Metoxipropilamino)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.
- 88.812 - 6-Dimetilamino-2-metil-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.



- 90.016 - 6- $\int$ (p-Metoxifenil)-1-piperazinil)-3-nitroimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.
- 90.076 - 6-Di(n-butil) amino-3-nitroimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.
- 90.095 - 3-Nitro-6-(1-pirrolidino)imidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.
- 90.096 - 6-Morfolino-3-nitroimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.
- 90.122 - 6-(Bencilmetilamino)-3-nitroimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.
- 90.123 - 6- $\int$ bis(2-hidroxietyl) amino  $\int$ -3-nitroimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.
- 90.126 - 6-Allilamino-3-nitroimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.
- 90.128 - 3-Nitro-6-piperidinoimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.
- 90.130 - 6-Ciclohexilamino-3-nitroimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.
- 90.135 - 6-Etilmetilamino-3-nitroimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.
- 90.172 - 6-(n-Butil)metilamino-3-nitroimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.
- 90.175 - 6-Ciclopropilamino-3-nitroimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.
- 90.181 - 6-(4-Carbetoxi-1-piperazinil)-3-nitroimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.
- 90.186 - 6-(3-Dimetilaminopropilamino)-3-nitroimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.
- 90.198 - 6-n-Butilamino-3-nitroimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.
- 90.234 - 6-n-Octilamino-3-nitroimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.
- 90.272 - 6-Dimetilamino-3-nitroimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina metil p-toluenosulfonato.
- 90.286 - Diclorhidrato de 6- $\int$ 4-(3-Dimetilaminopropil)-1-piperazina  $\int$ -3-nitroimidazo $\int$ 1,2-b $\int$ piridazina.



90.353 - Clorhidrato de 6-(N-Metil n-octilamino)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

- Las composiciones que contienen la 6-mono, ó 2,6-di-sustituida-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazinas pueden administrarse a los animales de sangre caliente oralmente o parenteralmente si se desea, y cuando se administran de este modo, pueden considerarse como un agente para un tratamiento terapéuticamente deseable de infecciones de amibas o tricomonas en dosis diarias que varían de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 30 mg por kilogramo. El régimen de dosis puede regularse para proveer una respuesta terapéutica óptima. Así, por ejemplo, diversas dosis más bajas pueden administrarse diariamente, o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según lo indicado por los requerimientos o la situación terapéutica particular.

- Para una administración terapéutica los compuestos activos de la presente invención pueden incorporarse con portadores farmacéuticamente aceptables tales como excipientes y utilizarse, por ejemplo, en la forma de tabletas, gráneas, cápsulas, supositorios, líquidos, tónicos, emulsiones, suspensiones o similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener por lo menos 0,1% del componente activo. El porcentaje en las composiciones y preparaciones puede, naturalmente, variarse y puede convenientemente estar entre 2 % y 60 % o más del peso de la unidad. La cantidad de compuesto en tales composiciones o preparaciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis apropiada. Composiciones o preparaciones preferidas de acuerdo con la presente inven



- ción se preparan de manera que la forma de unidad de dosis contiene entre aproximadamente 10 y aproximadamente 300 miligramos del compuesto activo. Naturalmente, además del compuesto terapéutico, pueden estar presentes excipientes, ligantes, rellenos y otros ingredientes terapéuticamente inertes necesarios en la formulación de la preparación farmacéutica deseada.
- 5.

- Los siguientes ejemplos describen en detalle la preparación de compuestos representativos de la presente invención y formulaciones que utilizan dichos compuestos.
- 10.

Ejemplo 1

Preparación de 6-Acetamido-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

- Una suspensión de 6 gramos de 6-cloro-3-nitro-imidazo[1,2-b]piridazina (preparada de acuerdo a lo descrito por J. Kobe et al. Tetrahedron, Vol. 24 pp. 239-249 (p. 168) en 250 ml de etanol caliente se agita a medida que se hace pasar una corriente de amoníaco en un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción luego se calienta en un baño de vapor durante 24 horas antes de la aislación del producto. Luego de recristalización en agua el compuesto puro 6-amino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina funde a 310-312°C con descomposición.
- 15.
- 20.

- Una mezcla que consiste en 2 gramos de 6-amino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina, 10 ml de anhídrido acético y 25 ml de piridina se agita bajo temperatura de reflujo suave durante 2 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con 100 ml de agua fría. El reposo a 4°C lleva a la formación de un precipitado. Este se enfría y se recristaliza en etanol
- 25.
- 30.



para dar 1,7 g de compuesto puro, con fusión a 216-218°C.  
Análisis calculado para  $C_8H_7N_5O_3$ : C, 43,44; H, 3,19; N, 31,67. Hallado: C, 43,38; H, 3,13; N, 31,70.

Ejemplo 2

5. Preparación de 3-Nitro-6-propionamidoimidazo[1,2-b]piridazina.

Este compuesto se prepara esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 1, anhídrido propiónico reemplazando el anhídrido acético. Luego de recristalización en metanol, el compuesto puro funde a 201°-203,5°C. Análisis calculado: para  $C_9H_9N_5O_3$ : C, 45,96; H, 3,86; N, 29,78. Hallado: C, 46,32; H, 3,86; N, 29,45.

Ejemplo 3

15. Preparación de 6-Butiramido-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

Este compuesto se prepara esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 1, anhídrido butírico reemplazando el anhídrido acético. El periodo de reflujo se extiende a 18 horas. El producto crudo se purifica por recristalización en metanol, y luego funde a 196,5°-199,5°C. Análisis calculado para  $C_{10}H_{11}N_5O_3$ : C, 48,19; H, 4,45; N, 28,10. Hallado: C, 47,77; H, 4,33; N, 28,35.

Ejemplo 4

25. Preparación de 6-Lauramido-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

Una mezcla que consiste en cinco gramos de 6-amino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina y 100 ml de piridina se agita a medida que se agrega gota a gota 6,75 gramos de cloruro de lauroilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 72 horas, y luego se filtra, siendo conservado el precipitado. El filtrado se lleva a sequedad

400 141

- 19 -



- bajo presión reducida. El residuo se extrae con cuatro porciones de 150 ml de metanol en ebullición. Enfriando los extractos metanólicos combinados da un segundo precipitado. Los precipitados combinados se recristalizan en
5. 65 ml de 2-metoxietanol dando 5,2 gramos del compuesto del encabezamiento, que funde a  $147^{\circ}$ - $149^{\circ}$ C. Análisis calculado para  $C_{18}H_{27}N_5O_3$ : C, 59,81; H, 7,53; N, 19,38. Hallado: C, 59,39; H, 7,47; N, 19,55.

Ejemplo 5

10. Preparación de 6-(N-metilacetamido)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

- Una suspensión de 3,8 gramos de 6-metilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina (preparado por el uso de metilamina en el procedimiento del Ejemplo 1, párrafo 1) en
15. 20 ml de anhídrido acético, que contiene 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado se agita en un baño de vapor hasta que la reacción se completa, y se obtiene una solución límpida. La solución se vierte sobre hielo molido y se obtiene un precipitado amarillo. Este se recoge, se seca, y se recristaliza en metanol para dar 3,4 gramos de
20. compuesto puro, que funde a  $163^{\circ}$ - $165^{\circ}$ C.

Análisis calculado para  $C_9H_9N_5O_3$ : C, 45,96; H, 3,86; N, 29,78. Hallado: C, 45,84; H, 3,83; N, 29,94.

Ejemplo 6

25. Preparación de 6-Metoxi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

- A. Siete gramos de 6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazina (J. G. Lombardino, J, Het. Chem. 5 35 (1968)) se agregan en pequeñas porciones a 21 ml de ácido sulfúrico concentrado siendo la temperatura mantenida por debajo de  $10^{\circ}$ C.
30. por enfriamiento externo. La solución resultante se agi-



- ta y la temperatura se mantiene por debajo de 13°C por enfriamiento externo a medida que se agrega gota a gota 7,3 ml de ácido nítrico al 70 %. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante una hora adicional. Luego se ahoga en 150 ml de hielo y agua. El precipitado amarillo pálido se recoge, se lava libre de ácido con agua fría y se seca. Recristalización en etanol da 4,0 gramos de producto puro que funde a 152,5°-154,5° C.
- 5.
10. Análisis calculado para  $C_7H_6N_4O_3$ : C, 43,30; H, 3,12; N, 28,86. Hallado: C, 43,16; H, 3,19; N, 29,04.
- B. Alternativamente, el compuesto precedente se prepara calentando cantidades equimolares de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina y metóxido de sodio disuelto en un solvente (tal como metanol, dioxano, dimetilformamida) hasta completarse la reacción. El solvente se separa bajo presión reducida y las sales inorgánicas por lavado con agua. La purificación se lleva a cabo según se describe anteriormente en A.
- 15.
20. C. Este compuesto también puede prepararse agitando una suspensión de la sal sódica de 6-hidroxi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina (Ejemplo 8) en dimetilformamida con un exceso de yoduro de metilo hasta que se obtiene una solución límpida. Aislación y purificación se efectúan según se describe anteriormente en A.
- 25.

#### Ejemplo 7

#### Preparación de Etoxi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

- La preparación de este compuesto se lleva a cabo esencialmente como se describe en el procedimiento del Ejemplo 6A, un equivalente de 6-etoxiimidazo[1,2-b]piri-
- 30.

400 141

- 21 -



dazina reemplazando la 6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazina. Luego de recristalización en etanol, el compuesto funde a 149<sup>o</sup>-151<sup>o</sup>C.

5. Análisis calculado para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 46,15; H, 3,87; N, 26,92. Hallado: C, 46,13; H, 3,78; N, 27,00.

#### Ejemplo 8

Preparación de 6-hidroxi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

10. Una solución de 5,4 gramos de 6-hidroxiimidazo[1,2-b]piridazina en 50 ml de ácido sulfúrico concentrado se agita a temperatura ambiente a medida que se agrega gota a gota 5 ml de ácido nítrico fumante rojo. La mezcla luego se agita y calienta en baño de vapor durante seis horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la solución se vierte en 500 gramos de hielo y agua. El precipitado amarillo pálido se recoge, se lava libre de ácido y se seca. Recristalización en una mezcla de etanol y dimetilformamida da 2,8 gramos de producto puro, que
15. funde a 305<sup>o</sup>-310<sup>o</sup>C con descomposición.

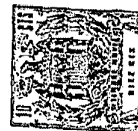
20. Alternativamente, este compuesto se prepara calentando el compuesto del Ejemplo 1 con ácido bromhídrico al 48 % bajo reflujo durante dieciseis horas, seguido por eliminación del ácido acuoso bajo presión reducida, y purificación del residuo según se describió anteriormente.

25. Análisis calculado para C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 40,01; H, 2,24; N, 31,11. Hallado: C, 39,55; H, 2,16; N, 30,96.

#### Ejemplo 9

Preparación de 6-Metoxi-2-metil-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

30. Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 6A, un equivalente de 6-metoxi-



- 2-metilimidazo[1,2-b]piridazina (preparada según lo describe J. G. Lombardino, J. Het Chem. 5 35 (1968) reemplazando la 6-metoximidazo[1,2-b]piridazina. Recristalización en etanol da el compuesto puro, que funde a 170°-173°C.

5. Análisis calculado para  $C_8H_8N_4O_3$ : C, 46,15; H, 3,87; N, 26,92. Hallado: C, 46,14; H, 4,04; N, 27,01.

#### Ejemplo 10

#### Preparación de 6-metiltio-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina

10. Se burbujea mercaptano de metilo a través de una solución de 0,6 gramos de metóxido de sodio en 50 ml de metanol durante quince minutos. Se agregan 2 gramos de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina, y la mezcla se coloca en un matraz taponado y se agita durante dos horas.
15. El precipitado que está presente se recoge, se lava con agua, se seca, y se recristaliza en etanol para dar el compuesto puro, fundiendo a 174°-176°C; rendimiento 1,9 g.

20. Análisis calculado para  $C_7H_5N_4SO_2$ : C, 40,00; H, 2,88; N, 26,66. Hallado: C, 40,24; H, 2,91; N, 26,91.

#### Ejemplo 11

#### Preparación de 6-n-butoxi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina

25. Se agrega 1,6 gramos de dispersión de hidróxido de sodio al 50 % en aceite mineral a 100 ml de n-butanol, y la mezcla se agita hasta que se efectúa una solución completa. Luego se agregan 6,0 gramos de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina a la solución, y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa. El precipitado se recoge, se lava con agua,
30. y se seca. Recristalización en metanol da el compuesto



puro, que funde a  $85^{\circ}$ - $88^{\circ}$ C; rendimiento 3,8 gramos.

Análisis calculado para  $C_{10}H_{12}N_4O_3$ : C, 50,84; H, 5,12; N, 23,72. Hallado: C, 50,47; H, 5,09; N, 23,82.

#### Ejemplo 12

5. Preparación de 6-benciloxi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

Se agrega 1,6 gramos de dispersión de hidruro de sodio al 50 % en aceite mineral a una solución de 3,45 ml de alcohol bencílico en 100 ml de dioxano. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que cesa la evolución de gas. Se agregan 6,0 gramos de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina a la mezcla que se agita hasta que se completa la reacción. El precipitado se recoge, se lava con agua y se seca. Recristalización en etanol da 10. 1,9 gramos del compuesto puro, que funde a  $155,5^{\circ}$ - $157,5^{\circ}$ C.

Análisis calculado para  $C_{13}H_{10}N_4O_3$ : C, 57,77; H, 3,37; N, 20,73. Hallado: C, 58,13; H, 3,72; N, 20,99.

#### Ejemplo 13

20. Preparación de 6-(Carbetoximetoxi)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

Una solución agitada de 7,2 gramos de 6-hidroxi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina (Ejemplo 8) en 200 ml de dimetilformamida seca se trata con 2,5 gramos de 95 % de metóxido de sodio al 95 %. Luego de quince minutos, la suspensión amarilla espesa de la sal sódica del material de partida se trata con 7,5 ml (exceso) de bromoacetato de etilo. Se obtiene una solución límpida en dos horas. Luego de agitar durante 14 horas adicionales, la solución se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. 25. Las sales inorgánicas se eliminan por extracción con 250 30.



ml de agua. El residuo insoluble se recristaliza en etanol, proporcionando 7,6 gramos del compuesto del encabezamiento, que funde a 123<sup>o</sup>-124<sup>o</sup>C.

5. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 45,11; H, 3,79; N, 21,05. Hallado: C, 44,80; H, 3,73; N, 21,39.

Ejemplo 14

Preparación de 6-Allilixi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

10. Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 13, 4,9 gramos de bromuro de alilo reemplazando el bromoacetato de etilo. Luego de recristalización en etanol, se obtienen 4,1 gramos del compuesto puro que funde a 124<sup>o</sup>-125<sup>o</sup>C.

Análisis calculado para: C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 49,09; H, 3,66; N, 25,44. Hallado: C, 48,30; H, 3,52; N, 25,62.

15. Ejemplo 15

Preparación de 6-(p-clorofenaciloxi)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

20. Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 13, 7,3 gramos de 2-bromo-4'-cloroacetofenona reemplazando el bromoacetato de etilo. Luego de recristalización en una mezcla de etanol y dimetilformamida, se obtienen 4,7 gramos del compuesto puro que funde a 223<sup>o</sup>-225<sup>o</sup>C con descomposición.

25. Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl: C, 50,54; H, 2,73; Cl, 10,66. Hallado: C, 50,63; H, 2,67; Cl, 11,06.

Ejemplo 16

Preparación de 1,2-Bis(3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina-6-iloxi)etano.

30. Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 13, 3,7 gramos de 1,2-dibromoeta-



no reemplazando el bromoacetato de etilo. Luego de recristalización en una mezcla de etanol y dimetilformamida, el producto funde a 257°-259°C con descomposición.

5. Análisis calculado para  $C_{14}H_{10}N_8O_6$ : C, 43,33; H, 2,61; N, 29,01. Hallado: C, 43,70; H, 2,82; N, 29,50.

Ejemplo 17

Preparación de 6-(2-Etoxietoxi)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

10. Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 13, 5,6 gramos de 2-bromodietiléter reemplazando el bromoacetato de etilo. Luego de recristalización en etanol, se obtienen 3,9 gramos del producto puro, que funde a 125°-126°C.

15. Análisis calculado para  $C_{10}H_{12}N_4O_4$ : C, 47,62; H, 4,80; N, 22,21. Hallado: C, 47,56; H, 4,55; N, 22,45.

Ejemplo 18

Preparación de clorhidrato de 6-(2-Dimetilaminoetoxi)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

20. La base libre de este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 12, 3,0 gramos de 2-dimetilaminoetanol reemplazando el alcohol bencílico. Este se disuelve en acetona y se trata con un leve exceso de cloruro de hidrógeno en solución de isopropanol. El precipitado amarillo resultante se recristaliza en metanol para proporcionar 2,3 gramos del compuesto puro, que funde a 223°-226°C (con descomposición).
- 25.

Análisis calculado para  $C_{10}H_{13}N_5O_3 \cdot HCl$ : C, 41,74; H, 4,90; N, 24,34; Cl, 12,32. Hallado: C, 41,81; H, 4,99; N, 24,25; Cl, 12,55.



# 400 141

## Ejemplo 19

Preparación de 6-N-Propiloxi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

5. Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 11, 100 ml de N-propanol reemplazando el N-butanol. Recristalización del producto en 400 ml de metanol da 4,7 gramos del compuesto puro que funde a 161<sup>o</sup>-164<sup>o</sup>C.

10. Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 48,65; H, 4,54; N, 25,27. Hallado: C, 48,61; H, 4,52; N, 25,44.

## Ejemplo 20

Preparación de 6-Iso-Propilixi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

15. Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 11, 100 ml de iso-propanol reemplazando el N-butanol. Recristalización en 200 ml de metanol da 4,5 gramos del compuesto puro, que funde a 154<sup>o</sup>-157<sup>o</sup>C.

20. Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 48,65; H, 4,54; N, 25,22. Hallado: C, 48,61; H, 4,43; N, 25,47.

## Ejemplo 21

Preparación de 6-(2-Hidroxietoxi)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

25. Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, un equivalente de 2-bromoetanol reemplazando el bromoacetato de etilo. La reacción se completa mediante un calentamiento final en el baño de vapor durante 45 minutos. Recristalización en 250 ml de etanol da 4,0 gramos del compuesto puro que funde a 179<sup>o</sup>-180<sup>o</sup>C.

30.



Análisis calculado para  $C_8H_8N_4O_4$ : C, 42,86; H, 3,60; N, 24,99. Hallado: C, 42,73; H, 3,53; N, 24,69.

#### Ejemplo 22

Preparación de 6-N-Octiloxi-3-nitroimidazo/1,2-b/piridazina.

5.

Este compuesto se prepara por el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, un equivalente de 1-bromooctano reemplazando el bromoacetato de etilo. La reacción se completa mediante un calentamiento final durante dos horas en un baño de vapor. Recristalización en 150 ml de etanol da 3,1 gramos del compuesto puro, que funde a 65°-67°C.

10.

Análisis calculado para  $C_{14}H_{20}N_4O_3$ : C, 57,52; H, 6,90; N, 19,17. Hallado: C, 57,15; H, 6,80; N, 19,16.

15.

#### Ejemplo 23

Preparación de 3-Nitro-6-(2-ftalimidoetoxi)imidazo/1,2-b/piridazina.

20.

Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 13, un equivalente de N-(2-bromoetil)ftalamida reemplazando el bromoacetato de etilo. La reacción se completa calentando en un baño de vapor durante 4 horas. Recristalización en 250 ml de 2-metoxietanol da 2,9 gramos de compuesto purificado que funde a 260°-265°C con descomposición.

25.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{11}N_5O_5$ : C, 54,39; H, 3,14; N, 19,82. Hallado: C, 53,93; H, 3,08; N, 19,51.

#### Ejemplo 24

Preparación de Cápsulas de Corteza Dura que contienen 6-metoxi-3-nitroimidazo/1,2-b/piridazina.

30.



por 100 Cápsulas g.

6-metoxi-3-nitroimidazo- /1,2-b/ piridazina	200,0
Lactosa	900,0
Estearato de magnesio	10,0

Los ingredientes se mezclan juntamente. La mezcla se utiliza para llenar cápsulas de corteza dura de un tamaño apropiado conteniendo cada una 200 mg de compuesto activo.

5.

Ejemplo 25

Preparación de Composiciones de Tabletas que contienen

6-n-butoxi-3-nitroimidazo/1,2-b/ piridazina.

por 1000 Tabletas g.

6-n-butoxiimidazo/1,2-b/pi- ridazina	100,0
Almidón de maiz FEU	300,0
Fosfato de calcio dibásico	2150,0
Estearato de magnesio	600,0

Los ingredientes precedentes se mezclan acabadamente y se incorporan en una tableta farmacéutica común. Cada tableta contiene 100 mg de componente terapéutico.

10.

Ejemplo 26

Preparación de 6-Dimetilamino-3-nitroimidazo/1,2-b/ piridazina.

A. Una suspensión de 6 gramos de 6-cloro-3-nitroimidazo/1,2-b/ piridazina (preparada según lo descrito por J. Kobe et al, antes mencionado) en 250 ml de etanol caliente se agita a medida que se hace pasar una corriente dimetilamina gaseosa durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción luego se coloca en un matraz taponado y se mantiene a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipi-

20.



tado amarillo se recoge y se recristaliza en etanol para dar 4,7 gramos del compuesto puro, que funde a  $186^{\circ}$ - $188^{\circ}$ C.

- B. Alternativamente, el compuesto del encabezamiento se prepara sometiendo a reflujo una solución de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina en dimetilformamida durante un periodo de 2-3 días. Luego de eliminación del solvente bajo presión reducida, el residuo se purifica como se describió anteriormente.
- 5.

Análisis calculado para  $C_8H_9N_5O_2$ : C, 46,37; H, 4,38; N, 33,80. Hallado: C, 45,95; H, 4,44; N, 33,82.

10.

#### Ejemplo 27

Preparación de 6-(4-Metil-1-piperazinil)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

- Una mezcla que consiste en 5 gramos de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina, 5 gramos de N-metilpiperazina, y 250 ml de 2-metoxietanol se agita bajo reflujo durante 16 horas. El solvente luego se elimina bajo presión reducida. El residuo se agita con 100 ml de agua que contiene 3 ml de solución de hidróxido de sodio 10N. El precipitado amarillo insoluble se recoge, se lava con agua, se seca y se recristaliza en etanol. Se obtienen 3,2 gramos de compuesto puro que funde a  $151^{\circ}$ - $152^{\circ}$ C.
- 15.
- 20.

Análisis calculado para  $C_{11}H_{14}N_6O_2$ : C, 50,37; H, 5,38; N, 32,05. Hallado: C, 50,01; H, 5,35; N, 31,79.

25. Ejemplo 28

Preparación de 6-Dietilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

- Una mezcla de 2 gramos de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina, 1,6 g de dietilamina, y 50 ml de etanol se agita a temperatura de reflujo durante 24 horas, y luego
- 30.



- se lleva hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se divide entre volúmenes iguales de agua y cloroformo. La capa de cloroformo se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Eliminación del cloroformo, y
5. recristalización del residuo da 1,2 gramos del compuesto puro, que funde a 139°-141°C.

Análisis calculado para  $C_{10}H_{13}N_5O_2$ : C, 51,05; H, 5,57; N, 29,77. Hallado: C, 50,60; H, 5,42; N, 29,75.

Ejemplo 29

10. Preparación de 6-Metilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 1, una corriente de metilamina reemplazando la dimetilamina. Luego de recristalización en

15. 2-metoxietanol, el compuesto se descompone a temperatura por encima de 324°C.

Análisis calculado para  $C_7H_7N_5O_2$ : C, 43,52; H, 3,65; N, 36,26. Hallado: C, 43,33; H, 3,60; N, 36,06.

Ejemplo 30

20. Preparación de 6-amino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 26, una corriente de amoníaco reemplazando la dimetilamina. La suspensión luego se calienta en un baño de vapor de 24 horas antes de aislación

25. del producto. Luego de recristalización en agua, el compuesto puro funde a 310°-312°C, con descomposición.

Análisis calculado para  $C_6H_5N_5O_2$ : C, 40,23; H, 2,81; N, 39,10. Hallado: C, 40,16; H, 2,84; N, 39,16.

Ejemplo 31

30. Preparación de 6-(3-Metoxipropilamino)-3-nitroimidazo[1,2-

400 141

- 31 -



bpiridazina.

5. Una mezcla de 2 gramos de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina y 40 ml de 3-metoxipropilamina destilada recientemente se agita bajo reflujo (110°-115°C) durante 90 minutos. El exceso de amina se elimina bajo presión reducida. El residuo oscuro se tritura con etanol dando un producto cristalino verde oscuro. Recristalización en cloruro de metileno de 0,72 gramos de producto puro que funde a 144,5°-146°C.

10. Análisis calculado para  $C_{10}H_{13}N_5O_3$ : C, 47,80; H, 5,22; N, 27,88. Hallado: C, 47,66; H, 5,22; N, 27,89.

Ejemplo 32

Preparación de 6-Dimetilamino-2-metil-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

15. Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el procedimiento del Ejemplo 26, un equivalente de 6-cloro-2-metil-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina reemplazando la 6-cloro-2-metil-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina. Recristalización en etanol da el compuesto puro, que funde a 175°-176°C.

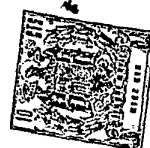
20. Análisis calculado para  $C_9H_{11}N_5O_2$ : C, 48,86; H, 5,01; N, 31,66. Hallado: C, 49,01; H, 5,06; N, 31,92.

Ejemplo 33

Preparación de 6-(1-Imidazolil)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

25. Una mezcla que consiste en 6 gramos de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina, 4,5 gramos de imidazol y 120 g de etanol se agita al punto de ebullición durante cuatro días. La mezcla luego se concentra a aproximadamente 40 ml en volumen, se enfría y el precipitado se re-

30.



coge. Se purifica por solución en solución de ácido clorhídrico 1N, clarificación y neutralización con hidróxido de amonio obteniéndose 5,8 gramos de cristales de amarillo pálido que poseen un punto de fusión de 238°-241°C.

5. Análisis calculado para  $C_9H_6N_6O_2$ : C, 46,96; H, 2,63; N, 36,53; . Hallado: C, 46,81; H, 2,62; N, 36,76.

Ejemplo 34

Preparación de 6-[4-(p-Metoxifenil)-1-piperazinil]-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

10. Una mezcla que consiste en 1,9 gramos de 1-(p-metoxifenil)piperazina, 2 gramos de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina, y 50 ml de etanol se agita a temperatura de reflujo durante 24 horas y luego se enfría. El precipitado se recoge, se lava con etanol, se seca y se recristaliza en 2-metoxietanol para proporcionar 1,6 gramos de compuesto puro, que funde a 231°-232°C.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{18}N_6O_3$ : C, 57,62; H, 5,12; N, 23,72. Hallado: C, 57,67; H, 5,15; N, 23,78.

Ejemplo 35

20. Preparación de 6-Di(n-Butil)amino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

25. Una mezcla que consiste en 1 gramo de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina, 1,3 gramos de di-(n-butil)amina y 50 ml de etanol se calienta a 95°-100°C en una botella a presión durante 3 días. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en etanol acuoso para dar 0,65 gramos de compuesto puro, que funde a 84°-85°C.

30. Análisis calculado para  $C_{14}H_{21}N_5O_2$ : C, 57,71; H, 7,27; N, 24,04. Hallado: C, 57,53; H, 7,12; N, 23,97.

Ejemplo 36Preparación de 3-Nitro-6-(1-pirrolidino)imidazo[1,2-b]piridazina.

5. Una mezcla que consiste en 4 gramos de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina, 3 gramos de pirrolidina y 100 ml de etanol se agita bajo reflujo durante 5 días, y luego se enfría. El precipitado que está presente se recoge, se lava con agua, se seca y se recristaliza en etanol para dar 3,8 gramos de producto puro, que funde a 157<sup>o</sup>-158<sup>o</sup>C.

10. Análisis calculado para  $C_{10}H_{11}N_5O_2$ : C, 51,49; H, 4,75; N, 30,03. Hallado: C, 51,27; H, 4,68; N, 30,09.

Ejemplo 37Preparación de 6-Morfolino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

15. La preparación de este compuesto se lleva a cabo esencialmente como se describe en el procedimiento del Ejemplo 36, 3,5 gramos de morfolina reemplazando la pirrolidina. Se obtienen 3,6 gramos de producto puro, que funde a 211<sup>o</sup>-212<sup>o</sup>C.

20. Análisis calculado para  $C_{10}H_{11}N_5O_3$ : C, 48,19; H, 4,45; N, 28,10. Hallado: C, 48,13; H, 4,45; N, 28,43.

Ejemplo 38Preparación de 6-Alilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

25. Una mezcla que consiste en 6 gramos de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina, 4 gramos de alilamina, y 100 ml de etanol se agita a la temperatura de reflujo durante 16 horas, y luego se enfría. El precipitado resultante se recoge, se lava con agua y etanol, y se seca. Recristalización en etanol da 3,5 gramos de compuesto puro, que funde a 187<sup>o</sup>-189<sup>o</sup>C.
- 30.



Análisis calculado para  $C_9H_9N_5O_2$ : C, 49,31; H, 4,14; N, 31,45. Hallado: C, 48,88; H, 4,03; N, 32,14.

Ejemplo 39

Preparación de 6-bis(2-hidroxietil)amino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

5.

Una mezcla que consiste en 2 gramos de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina, 2,1 gramos de dietanolamina y 50 ml de etanol se agita bajo reflujo durante 20 horas y luego se enfría. El precipitado se recoge, se seca y se extrae con cloroformo caliente. La fracción insoluble de cloroformo se recoge y se recristaliza en etanol para proporcionar el compuesto puro que funde a  $184^{\circ}$ - $185^{\circ}$ C.

10.

Análisis calculado para  $C_{10}H_{13}N_5O_4$ : C, 44,94; H, 4,90; N, 26,21. Hallado: C, 44,87; H, 4,79; N, 26,55.

15.

Ejemplo 40

Preparación de 6-(Bencilmetilamino)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

20.

Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 38, 7,3 gramos de bencilmetilamina reemplazando la alilamina. Se obtienen 5,1 gramos de producto puro, que funde a  $109^{\circ}$ - $110^{\circ}$ C.

Análisis calculado para  $C_{14}H_{13}N_5O_2$ : C, 59,35; H, 4,63; N, 24,72. Hallado: C, 59,13; H, 4,52; N, 24,43.

Ejemplo 41

25.

Preparación de 6-Ciclohexilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

30.

Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 38, 7 gramos de ciclohexilamina reemplazando la alilamina. Luego de recristalización en etanol acuoso al 50 %. Se obtiene 1,2 gramos de compuesto

400 141

- 35 -



puro, que funde a 184°-186°C.

Análisis calculado para  $C_{12}H_{15}N_5O_2$ : C, 55,16; H, 5,79; N, 26,80. Hallado: C, 55,15; H, 5,82; N, 27,25.

Ejemplo 42

5. Preparación de 3-Nitro-6-piperidinoimidazo[1,2-b]piridazina.

Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 38, 6 gramos de piperidina reemplazando la alilamina. Luego de recristalización en etanol acuoso al 50 % se obtienen 4,0 gramos de producto puro, que funde a 125°-126°C.

Análisis calculado para  $C_{11}H_{13}N_5O_2$ : C, 53,43; H, 5,30; N, 28,33. Hallado: C, 53,29; H, 5,27; N, 28,37.

Ejemplo 43

15. Preparación de 6-Etilmetilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el ejemplo 35, un equivalente de etilmetilamina reemplazando la di(n-butil)amina. El producto puro se purifica por recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y éter de petróleo con ebullición a 25°-60°C. Luego funde a 101°-103°C.

Análisis calculado para  $C_9H_{11}N_5O_2$ : C, 48,86; H, 5,01; N, 31,66. Hallado: C, 49,08; H, 4,91; N, 32,08.

Ejemplo 44

25. Preparación de 6-(n-Butil)metilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo 38, 5,25 gramos de (n-butil)metilamina reemplazando la alilamina. Luego de recristalización en etanol, el

30.



producto puro funde a  $110^{\circ}$ - $112^{\circ}$ C; rendimiento 5,2 gramos.

Análisis calculado para  $C_{11}H_{15}N_5O_2$ : C, 53,00; H, 6,07; N, 28,10. Hallado: C, 52,79; H, 6,16; N, 28,19.

Ejemplo 45

5. Preparación de 6-Ciclopropilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

Una mezcla que consiste en 4 gramos de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina, 1,8 gramos de ciclopropilamina, 2 gramos de trietilamina, y 75 ml de etanol, se calienta en un matraz a presión en un baño de vapor durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfría, el precipitado se recoge, se lava con agua y etanol, y se seca. Recristalización en etanol acuoso al 95 % da 3,2 gramos de producto puro, que funde a  $196^{\circ}$ - $197^{\circ}$ C.

15. Análisis calculado para  $C_9H_9N_5O_2$ : C, 49,31; H, 4,14; N, 31,95. Hallado: C, 49,23; H, 4,29; N, 31,93.

Ejemplo 46

Preparación de 6-(4-Carboxi-1-piperazinil)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

20. La preparación de este compuesto se lleva a cabo utilizando el procedimiento del Ejemplo 38, 10 gramos de N-carboxipiperazina reemplazando la alilamina. Luego de recristalización en etanol, se obtienen 5,5 gramos de producto puro, que funde a  $197^{\circ}$ - $198^{\circ}$ C.

25. Análisis calculado para  $C_{13}H_{16}N_6O_4$ : C, 48,74; H, 5,04; N, 26,24. Hallado: C, 48,47; H, 4,97; N, 26,43.

Ejemplo 47

Preparación de diclorhidrato de 6-(2-Dietilaminoetilamino)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

30. Una mezcla que consiste en 6 gramos de 6-cloro-3-ni



5. troimidazo[1,2-b]piridazina, 7 gramos de N,N-dietiletilendiamina, y 100 ml de etanol se agita a temperatura de reflujo durante cinco horas, y luego se concentra hasta un aceite bajo presión reducida. Este aceite se trata con 10 ml de solución de hidróxido de sodio 10N, y luego se agrega carbonato sólido hasta lograrse una saturación. La mezcla se extrae con tres porciones de 150 ml de cloroformo. Los extractos de cloroformo combinado se secan, y el cloroformo se elimina bajo presión reducida. La base libre oleosa residual se convierte en su sal de diclorhidrato con cloruro de hidrógeno etanólico. Recristalización en etanol proporciona 2,2 gramos de compuesto puro, que funde a 259<sup>o</sup>-263<sup>o</sup>C con descomposición.

15. Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> · 2HCl: C, 45,78; H, 6,08; N, 26,70; Cl, 11,26. Hallado: C, 45,70; H, 6,13; N, 26,61; Cl, 11,67.

#### Ejemplo 48

#### Preparación de 6-(3-Dimetilaminopropilamino)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

20. Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 47, 6,2 gramos de N,N-dimetil-1,3-propilendiamina reemplazando la N,N-dietiletilendiamina. La base libre cruda se cristaliza al enfriarse. Recristalización en acetonitrilo da 5,0 gramos de compuesto puro, que funde a 103<sup>o</sup>-106<sup>o</sup>C.

25. Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: C, 49,99; H, 6,10; N, 31,80. Hallado: C, 49,98; H, 5,96; N, 32,00.

#### Ejemplo 49

30. Preparación de 6-n-Butilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.



- Una mezcla compuesta de 6,5 gramos de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina, 20 ml de N-butilamina y 50 ml de n-propanol se agita a temperatura de reflujo durante 16 horas, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico diluido y se extrae con cloroformo. La capa de ácido acuosa se hace alcalina y se extrae con cloroformo. El extracto de cloroformo se hace pasar a través de un polvo de alúmina, y luego se concentra bajo presión reducida. Recristalización del residuo en etanol da 3,1 gramos de compuesto puro, que funde a 125°-126°C.

Análisis calculado para  $C_{10}H_{13}N_5O_2$ : C, 51,06; H, 5,58; N, 29,77. Hallado: C, 50,64; H, 5,48; N, 29,72.

Ejemplo 50

15. Preparación de 6-n-Octilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 49, 9,1 gramos de n-octilamina reemplazando la n-butilamina. Recristalización en una mezcla de benceno-heptano da 8,8 gramos de compuesto puro, que funde a 85,5°-86°C.

Análisis calculado para  $C_{14}H_{21}N_5O_2$ : C, 57,71; H, 7,26; N, 24,04. Hallado: C, 57,60; H, 7,31; N, 23,69.

Ejemplo 51

25. Preparación de metil-6-Dimetilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina Metil p-Toluensulfonato.

El producto del Ejemplo 26 (1,5 gramos) se mezcla con 3 ml de metil p-toluenosulfonato, y la mezcla se calienta en un baño de vapor durante 20 horas. El producto de reacción oleoso se recristaliza en isopropanol para



proporcionar 2,5 gramos de producto puro, que funde a  $223^{\circ}$ - $226^{\circ}\text{C}$  (descomposición).

Análisis calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{SO}_5$ : C, 48,84; H, 4,87; N, 17,80; S, 8,15. Hallado: C, 48,59; H, 4,58; N, 17,79; S, 8,10.

5.

#### Ejemplo 52

Preparación de 6-(dl-1-Hidroxi-2-butilamino)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

Una mezcla que consiste en 6 gramos de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina, 5,5 gramos de dl-2-amino-1-butanol, y 50 ml de n-propanol se agita bajo reflujo durante siete días, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se agita con una mezcla de 50 ml de agua y 50 ml de cloroformo. El precipitado amarillo que se separa de la mezcla se recoge y se recristaliza en acetona para dar 3,1 gramos de producto puro que funde a  $175^{\circ}$ - $176^{\circ}\text{C}$ .

10.

15.

Análisis calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$ : C, 47,80; H, 5,22; N, 27,87. Hallado: C, 47,82; H, 5,18; N, 28,27.

20.

#### Ejemplo 53

Preparación de diclorhidrato de 6-[4-(3-Dimetilaminopropil)-1-piperazina]-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

La preparación de este compuesto se lleva a cabo esencialmente por el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, 10,4 gramos de N-(3-dimetilaminopropoxi)piperazina reemplazando la N,N-di-etil-etilendiamina. Se disuelve en acetona y se trata con cloruro de hidrógeno seco en isopropanol, dando la sal de diclorhidrato crudo. Recristalización en etanol acuoso da 3,2 gramos de compuesto puro, que se descompone por encima de  $300^{\circ}\text{C}$ .

25.

30.



Análisis calculado para  $C_{15}H_{23}N_7O_2 \cdot 2HCl$ : C, 44,04;  
H, 6,20; N, 24,30; Cl, 17,04.

Ejemplo 54

Preparación de clorhidrato de 6-(N-Metil n-octilamino)-  
3-nitroimidazo[1,2-b]piridazona.

5.

La base libre de este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49, 8,7 gramos de N-metil n-octilamina reemplazando la n-butilamina. Se disuelve en éter y se trata con cloruro de hidrógeno anhidro en isopropanol para proporcionar 5,7 gramos de la sal de clorhidrato, que se descompone por encima de la gama de  $145^{\circ}$ - $172^{\circ}C$ .

10.

Análisis calculado para  $C_{15}H_{23}N_5O_2 \cdot HCl$ : C, 52,70;  
H, 7,08; N, 20,49; Cl, 10,37. Hallado: C, 52,65; H,  
6,93; N, 20,36; Cl, 10,20.

15.

Ejemplo 55

Preparación de 6-Bencilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo 49, 7,3 ml de bencilamina reemplazando la n-butilamina. Recristalización en etanol da 2,3 gramos de compuesto puro, que funde a  $156^{\circ}$ - $158^{\circ}C$ .

20.

Análisis calculado para  $C_{13}H_{11}N_5O_2$ : C, 57,98; H,  
4,2; N, 26,01. Hallado: C, 57,73; H, 4,14; N, 25,91.

25.

Ejemplo 56

Preparación de 3-Nitro-6-(3-piridilmetilamino)imidazo[1,2-b]piridazina.

Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 38, 6,4 gramos de 3-piridilmetilamina reemplazando la alilamina. Recristalización

30.

# 400141

- 41 -



en metanol da 4,4 gramos de producto puro, que funde a 236°-238°C.

Análisis calculado para:  $C_{12}H_{10}N_6O_2$ : C, 53,33; H, 3,73; N, 31,10. Hallado: C, 53,34; H, 3,64; N, 31,11.

5.

### Ejemplo 57

Supositorios que contienen 6-dietilamino-3-nitroimidazo-  
[1,2-b]piridazina.

30 supositorios g.

10.	6-dietilamino-3-nitroimidazo- [1,2-b]piridazina	15
	Agua purificada csAD	20
	Gelatina granular	40
	Glicerina	140

15. Se agrega agua a la sustancia medicinal para hacer 20 gramos y se disuelve o se mezcla juntamente. Se agrega la glicerina y se mezcla bien. A la mezcla se agrega la gelatina cuidadosamente evitando la incorporación de aire y calor en el baño de vapor hasta que se disuelve la gelatina. Se vierte la mezcla fundida en 30  
20. moldes enfriados y se deja congelar. Cada supositorio contiene 500 mg de componente terapéutico.

### Ejemplo 58

Preparación de Cápsulas de corteza dura que contienen 6-  
dimetilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.

25.		<u>por 1000 Cápsulas g.</u>
	6-dimetilamino-3-nitro-imidazo- [1,2-b]piridazina	200,0
	Lactosa	900,0
	Estearato de magnesio	10,0

30. Los ingredientes se mezclan juntamente. La mezcla



se utiliza para llenar cápsulas de corteza dura de un tamaño apropiado teniendo cada una 200 mg de componente activo.

Ejemplo 59

5.	<u>Preparación de Composiciones de tabletas que contienen 6-alilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina.</u>	
		<u>por 1000 Tabletetas K.</u>
	6-alilamino-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina	100,0
10.	Almidón de maiz FEU	300,0
	Fosfato de calcio dibásico	2150,0
	Estearato de magnesio	600,0

Los ingredientes precedentes se mezclan acabadamente y se incorporan en una tableta farmacéutica común.

15. Cada tableta contiene 100 mg de componente terapéutico.

- N O T A -

20. 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 tres Solicitudes de Patente, presentadas en Norteamérica, con fechas y bajo los números siguientes: 24 de febrero de 1971, nº 118.508; 24 de febrero de 1971, nº 118.510, y 8 de abril

25. de 1971, nº 132.565, acogiéndose 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 Patente de Invención

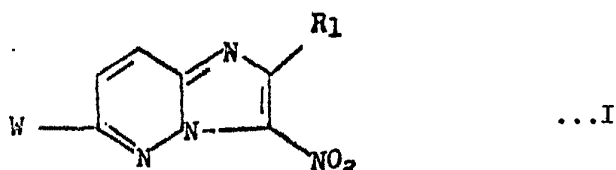
30. por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTEN

A

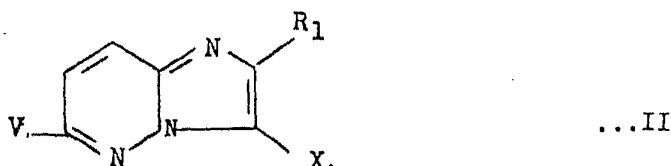


CIÓN DE 3-NITROIMIDAZO[1,2-b]PIRIDAZINAS; caracterizán...  
se por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de 3-nitro-  
imidazo[1,2-b]piridazinas de fórmula general:

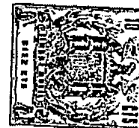


5. donde  $R_1$  es H o alquilo inferior de  $C_1-C_4$ , y W es (alquilo inferior)-oxi, alquitio inferior, fenil alcoxi inferior, alquilo inferior aminoalquiloxi, hidroxil alcoxi inferior, alcoxi inferior alquiloxi inferior, alqueniloxi inferior, amino monoalquilo inferior amino, di(alquilo inferior)amino, hidroxil alquilo inferior (amino), (alcoxi alquilo inferior)amino, fenil alquilo inferior amino, piridil alquilo inferior amino, cicloalquil( $C_3$  a  $C_6$ )amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo,  $N^4$ -alquilo inferior piperazinilo, ( $N^4$ -arilo o arilo sustituido)piperazinilo,  $N^4$ -carboalcoxi inferior piperazinilo, imidazolilo, alquilcarbonamido inferior, y alquilo inferior carbon(alquilo inferior)amido, caracterizado por (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:
- 10.
- 15.



20. en donde  $R_1$  es como se definió anteriormente, V es un átomo de halógeno y X es H o  $NO_2$  con un compuesto de la fórmula

H

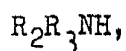


la:

M - Z - A

III

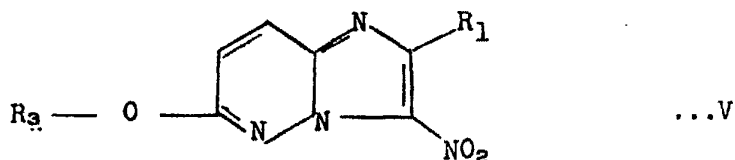
en donde M es un metal, Z es oxígeno o azufre, y A es alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, fenil alquilo inferior, hidroxil alquilo inferior, alquilamino inferior, alqueno inferior o (b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula:



IV

- en donde  $R_2$  y  $R_3$  son H, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, fenil alquilo inferior, piridil alquilo inferior, cicloalquilo, tetrametileno, pentametileno, 3-oxapentametileno, 3-(alquilaza inferior)pentametileno, 3-arylaza) ó 3-(arylaza sustituido)pentametileno, 3-(carbo alcoxi)pentametileno, alquilo inferior carbonamido y cuando (c) X en la fórmula II es H convertir el H en  $NO_2$  ya sea antes o después de la introducción de W en la fórmula I, por reacción de dicho compuesto con un reactivo capaz de introducir un grupo nitro en la posición 3, y (d) si se desea, preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de la misma.

20. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar un compuesto de la fórmula:

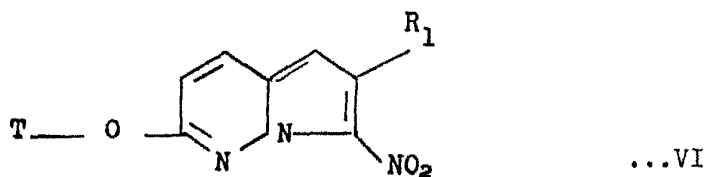


M/



en donde  $R_3$  es alquilo ( $C_1-C_8$ ), fenilalquilo inferior, alquilo inferior aminoalquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, y alqueno inferior;  $R_1$  es hidrógeno o alquilo inferior, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

5.

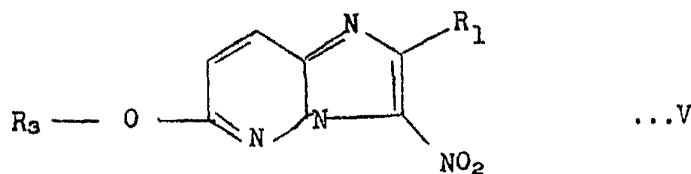


donde  $R_1$  es como se definió anteriormente, y T es un metal alcalino con un compuesto de la fórmula:



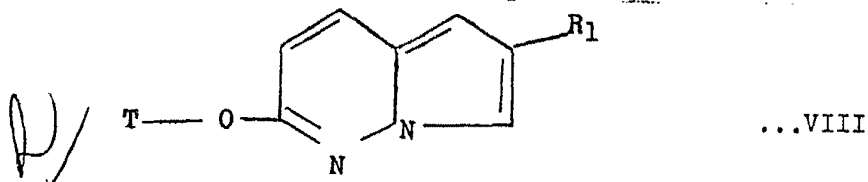
donde  $R_3$  es como se definió anteriormente e Y es halógeno y recuperar dicho compuesto.

10. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar un compuesto de la fórmula:



en donde  $R_3$  es alquilo ( $C_1-C_8$ ), fenilalquilo inferior, alquilo inferior aminoalquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, y alqueno inferior;  $R_1$  es hidrógeno o alquilo inferior, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

15.



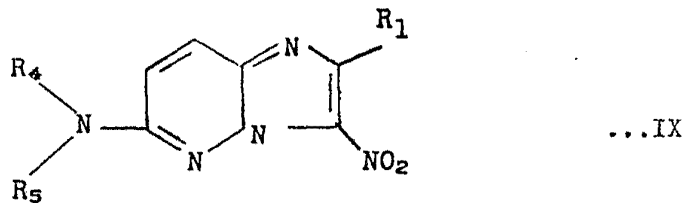


en donde  $R_1$  es como se definió anteriormente y T es un metal alcalino con un compuesto de la fórmula:



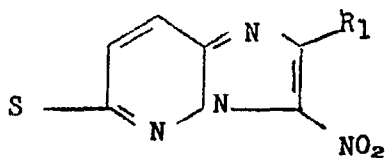
en donde  $R_3$  es como se definió anteriormente e Y es halógeno, seguido por reacción con un agente nitrante capaz de introducir un grupo  $\text{NO}_2$  en la posición 3 y recuperar dicho compuesto.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar un compuesto de la fórmula:



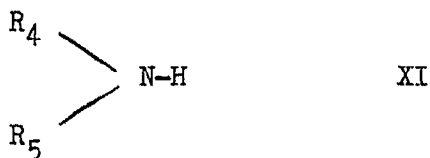
- en donde  $R_4$  y  $R_5$  son iguales o diferentes, y son hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ ), hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior, alqueno inferior, fenilalquilo inferior, piridilalquilo inferior, cicloalquilo ( $\text{C}_3$  a  $\text{C}_6$ ) o dialquilo inferior aminoalquilo inferior, alquilo inferior carbonamido, alquilo inferior carbon (alquilo inferior)amido, y cuando  $\begin{matrix} R_4 \\ R_5 \end{matrix} \text{N}$  se toma juntamente es piperidinilo, pirrolidinilo, alquilpiperazinilo inferior, alcoxifenilpiperazinilo inferior, morfolino, imidazolilo, carboalcoxi inferior piperazinilo o dialquiloamino inferior alquilo inferior piperazinilo y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende calentar un compuesto de la fórmula:

R/



...X

en donde  $R_1$  es como se definió anteriormente y S es halógeno con un compuesto de la fórmula:

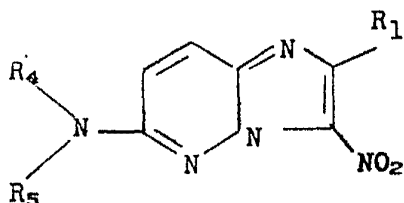


XI

en donde  $R_4$  y  $R_5$  son como se definió anteriormente y recuperar dicho compuesto.

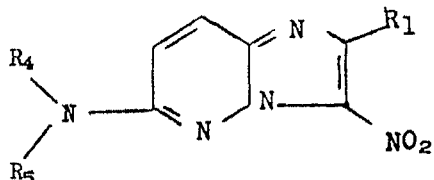
5.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar un compuesto de la fórmula



...IX

que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



...X

en donde  $R_1$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son como se definió anteriormente, con un agente nitrante capaz de introducir un grupo  $\text{NO}_2$  en

10.

400 141

- 48 -

24 FEB. 1972



la posición 3, y recuperar dicho compuesto.

6ª.- Procedimiento para la obtención de 3-nitroimidazo[1,2-b]piridazinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 48 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

24 FEB. 1972

AMERICAN CYANAMID COMPANY

L. GÓMEZ ACEBO Y MODEY  
n. n. Firmado: F. Hernández Ruiz