



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

PATENTE DE INVENCION

Ref: H 12357 bis-Cas 1.

403998

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de piri-
dazina.

=====

Solicitante CENTRE D'ETUDES EXPERIMENTALES ET CLINIQUES DE PHYSIO-
BIOLOGIE DE PHARMACOLOGIE ET D'EUTONOLOGIE (C.E.P.B.E.
P.E.), entidad francesa, residente en 78 rue de la Con-
vention, 75-Paris 15ème, Francia.

=====

Int. Cl. ² C 07 D

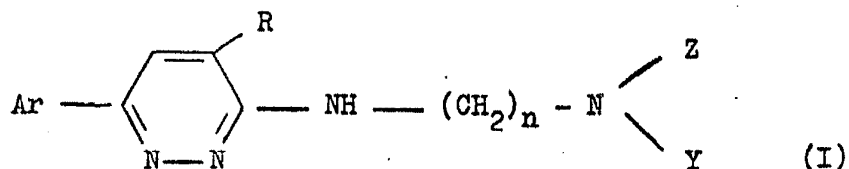
La presente invención se refiere a un procedi-
miento para la preparación de una nueva familia de
compuestos químicos cuyos miembros se distinguen por
su acción psicotropa y, principalmente, antidepressiva.

5.

Esta familia es la de las aminoalquilamino-3 al



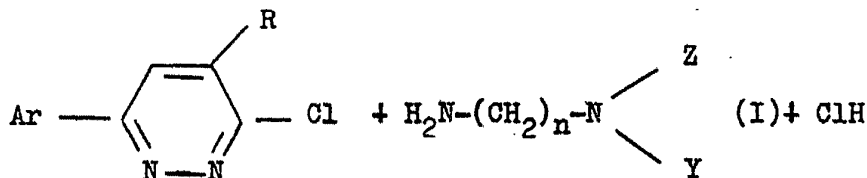
quil-4 aril-5 piridazinas, de fórmula general:



5. en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno con un radical alquilo inferior que tenga de 1 a 3 átomos de carbono, principalmente, el resto metilo; Ar significa un resto aromático tal como fenilo, fenilo sustituido o naftilo; n significa 2 ó 3; Y y Z representan cada uno un grupo alquilo inferior que tenga de 1 a 3 átomos de carbono, N $\begin{array}{l} / \quad \text{Y} \\ \backslash \quad \text{Z} \end{array}$ representa opcionalmente un radical heterocíclico tal como morfolino, piperidino, pirrolidino, etc.

10. En la tabla I siguiente se han reunido las características de un cierto número de compuestos de esta familia.

15. El procedimiento mejorado, que constituye el objeto de la presente invención, para la preparación de estos compuestos se caracteriza porque comprende hacer reaccionar una cloropiridazina con una amina, según el esquema de principio:



donde Ar, R, n, Y y Z tienen los significados anteriormente indicados.

20. Según una característica subsidiaria, la reacción

403998



- 3 -

se efectúa preferentemente en el seno de un disolvente tal como el butanol, a la temperatura de ebullición de este último y en presencia de pequeñas cantidades de cobre metálico que sirve de catalizador.

5. El procedimiento de la invención se ilustra por medio de los ejemplos siguientes, con relación a los ocho compuestos numerados en la tabla I.

EJEMPLO 1

10. Síntesis del diclorhidrato de la morfolinoetil-3-metil-4-fenil-6-piridazina (compuesto nº 1).

a) Formación de la base libre:

15. Se calienta al reflujo durante doce horas una mezcla de 0,1 moles (20,4 g) de cloro-3-metil-4 fenil-6-piridazina, 0,2 moles (26,2 g) de N-(2-aminoetil)-morfolina en 100 ml de n-butanol y en presencia de una pizca de polvo de cobre.

20. Después de este tiempo, se vierte la solución caliente en 250 ml de agua fría. Se filtra la solución obtenida sobre vidrio fritado, se lava el precipitado con éter. Se pone el filtrado y el éter de lavado en una ampoya de decantación. Se extrae un éter (2 x 150 ml). Se extrae a continuación la fase etérea con H₂SO₄-N (aproximadamente 250 ml). La solución ácida se alcaliniza entonces con una solución al 10 % de carbonato sódico. Se deja cristalizar durante una noche.

25. Por filtración de la solución, se recojen finas agujas beige que se recrystalizan en isopropanol. El rendimiento es de 15 g, es decir del 53 %.

b) Formación del clorhidrato

30. Se disuelve la base obtenida en un mínimo de aceto

403998

- 4 -



na anhidra. Se añade el doble de volumen de éter anhidro y se hace pasar una corriente de HCl gaseoso. La recristalización del clorhidrato se efectúa en alcohol absoluto.

5. El rendimiento, tras recristalización, es de 17 g, es decir del 90 %.

EJEMPLO 2

Síntesis del diclorhidrato de la morfolinopropil amino-3 metil-4-fenil-6-piridazina (compuesto nº 2).

10. Se opera como en el ejemplo 1; partiendo de 20,4 g (0,1 moles) de cloro-3-metil-4-fenil-6-piridazina y de 28,9 g (0,2 moles) de N-(3-aminopropil)-morfolina, se obtienen 15 g de base en forma de finas agujas beigeas, es decir 48 % de producto. Rendimiento en clorhidrato: 16 g, es decir 86 %.

15.

EJEMPLO 3

Síntesis del diclorhidrato de la (morfolinoetil-amino-3) metil-4 (2'-naftil)-6-piridazina (compuesto nº 3).

20. Se opera como en el ejemplo 1; partiendo de 25,4 g (0,1 moles) de cloro-3-metil-4-naftil-6 piridazina y de 26,2 g (0,2 moles) de N-(2-aminoetil)-morfolina, se obtienen 14 g de base, en forma de agujas, es decir un rendimiento del 40 %.

25. Rendimiento en clorhidrato: 8 g, es decir, 48 %.

EJEMPLO 4

Síntesis del diclorhidrato de la (β -dietilamino-etilamino)-3-metil-4-fenil-6-piridazina (compuesto nº 4).

30. Se opera como en el ejemplo 1, partiendo de 22,5 g (0,11 moles) de cloro-3-metil-4-fenil-6-piridazina y

403998



- 5 -

de 25,6 g (0,22 moles) de dietilaminoetilamino, se obtienen 14 g de base líquida, es decir 45 % del rendimiento.

Rendimiento en clorhidrato: 13 g, es decir 74 %.

5. EJEMPLO 5

Síntesis del tartrato de la (β -dimetilaminoetilamino)-3 metil-4-fenil-6-piridazina (compuesto nº 5).

Se opera como en el ejemplo 1; partiendo de 24,6 g (0,12 moles) de cloro-3-metil-4-fenil-6-piridazina y de 21,2 g (0,24 moles) de dimetilaminoetilamino, se obtienen 8 g de base líquida, es decir un rendimiento del 26%.

Rendimiento en tartrato: 7 g, es decir 55 %.

EJEMPLO 6

15. Síntesis del diclorhidrato de la (morfolinoetilamino)-3-fenil-6-piridazina (compuesto nº 6).

Se opera como en el ejemplo 1; partiendo de 10 g (0,05 moles) de cloro-3-fenil-6-piridazina y de 13 g (0,1 moles) de N-(2-aminoetil)-morfolina, se obtienen 13,5 g de base cristalina, es decir 94 %.

20. Rendimiento en clorhidrato: 14 g, es decir 83 %.

EJEMPLO 7

Síntesis del diclorhidrato de la (morfolinoetilamino)-3 metil-4-(parametoxifenil)-6-piridazina (compuesto nº 7).

25. Se opera como en el ejemplo 1, partiendo de 17,4 g (0,074 moles) de cloro-3-metil-4-(p-metoxi)-fenil-6-piridazina y de 19,8 g (0,15 moles) de N-(2-aminoetil)-morfolina. Se obtienen 11 gramos de base líquida, es decir un rendimiento del 47 %.

30. Rendimiento en clorhidrato: 6 g, es decir 43 %.

403998

- 6 -



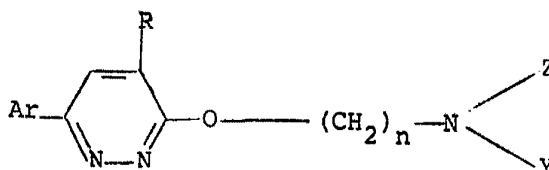
EJEMPLO 8

Síntesis del diclorhidrato de la (morfolinoetil-amino)-3 etil-4-fenil-6-piridazina (compuesto nº 8).

5. Se opera como en el ejemplo 1; partiendo de 21,8 g (0,1 moles) de cloro-3-etil-4-fenil-6-piridazina y de 26,2 g (0,2 moles) de N-(2-aminoetilmorfolina), se obtienen 15 g de base, es decir 48 %. Rendimiento en clorhidrato: 12 g, es decir 67 %.

10. Los estudios experimentales y clínicos hechos sobre estos compuestos han conducido a las conclusiones siguientes:

Si se toma a título de ejemplo el compuesto nº 1, se ve que, con relación a los compuestos ya conocidos, y que responden a la fórmula (II)



15. en la que los sustituyentes tienen los mismos significados que en la fórmula (I), la nueva molécula según la invención se comporta metabólicamente de forma muy diferente de las precedentes y que su actividad farmacológica es igualmente muy diferente.

20. Se pueden resumir de la manera siguiente las particularidades de esta nueva molécula:

1^a) Parece que no interviene directamente, como lo hacen los restantes antidepresores, sobre el metabolismo de las catecolaminas. No es inhibidora de la MAO en particular.

25.

403998

- 7 -



2º) Se presenta también como un antineurológico depresor del sistema límbico y de la excitación de la formación reticular a partir de los receptores periféricos.

5. 3º) Por el contrario podría facilitar la atención debido a una acción estimulante sobre los núcleos intralaminares del tálamo.

10. 4º) Su acción activadora central aparece también en relación con sus propiedades de inhibición del hipotálamo anterior y de excitación del hipotálamo posterior.

Este aspecto neurofisiológico concuerda con sus mecanismos de actividad biológica.

15. 1º) Es un activador de los metabolismos oxidantes no desdoblantes (acrecentamiento de la síntesis ATP y disminución del fósforo inorgánico, acrecentamiento del consumo de O_2).

20. 2º) Pero esta acción parece ser secundaria a una acción membranal del tipo del de la uabaina que podría ser una inhibición de la $Na^+K^+ATPasa$ (trabajos en curso) que actúa sobre el metabolismo por intermedio de intercambios iónicos transmembranales y una activación secundaria de la bomba con Na^+ .

25. 3º) La síntesis proteica cerebral acrecentada comprobada bajo su acción parece ser un fenómeno fundamental. Se puede pensar que es secundaria con respecto a la actividad metabólica acrecentada. Es, se sabe, indispensable a la memoria, a largo plazo, que podría mejorarse de este modo, así como para el aprendizaje.

30. 4º) Finalmente, la pequeña acción antagonista con relación a la acción sobre la actividad funcional de órga

403998



- 8 -

- nos aislados de sustancias mediadoras (catecolaminas, efecto muscarínico de la acetilcolina), hace suponer una inactividad con relación a los mismos neuromoduladores al nivel de los centros. Por el contrario, esta molécula presenta sobre el órgano aislado (ileon del conejo) acciones antinicotínicas y antianfetamínicas, lo que permite eliminar sin duda una actividad anfetaminélica central con el origen de su acción antidepressora. Por otra parte, la molécula muestra actividades antihistámicas y antiserotonina periféricas que, si se encuentran al nivel de los centros, podrían ayudar a la interpretación de su acción neuropsicofarmacológica.

- Los comentarios precedentes, que tratan de identificar las singularidades de los productos según la invención, comparativamente a los medicamentos antidepressores anteriores, serán ilustrados por el grupo de la tabla siguiente, en la que están agrupados el conjunto de los resultados de un estudio clínico que contempla toda una serie de estados de depresión, a saber los estados de depresión sintomáticos de las psicastenias, de las neurosis de angustia, de las neurosis obsesivas, de las psicosis paranoicas, de las esquizofrenias, de las enfermedades psicósomáticas que sobrevienen de los períodos de fatiga y de cansancio, y las psicosis hipocondriacas.

- En estas tablas, la posología está expresada en número de comprimidos de 50 mg administrados por día. La primera tabla enumera los resultados obtenidos sobre sujetos ambulatorios y la segunda tabla numera los resultados obtenidos sobre sujetos hospitalizados.

- El reagrupamiento del conjunto de estos resultados

403998



- 9 -

hace que aparezcan 12 resultados "muy positivos" y 8 resultados "positivos" sobre 24 sujetos.

Sujetos ambulato <u>ri</u> os	Sexo	Poso- logía Media	Duración	Categorías nosográficas	Resultados
6.M.M. 30 años	F	2	10	estado de depresión-can- sancio ansiedad	+
7.N.G. 32 años	F	2	8	fatiga-hipocondria es- tructura obsesiva	+++
8.J.O. 48 años	M	1	6	estado fatiga cansancio	+++
9.BG. 45 años	F	1	10	Psicostenia estructura obsesiva	+
2º ensayo		2	21		
10.H.O. 49 años	F	1/2	6	Estado de depresión reaccional	++
11.Y.O. 14 años	F	1/2	10	Fatigabilidad escolar	0
12.N.O. 10 años	F	1/4	1	Ningún transtorno	++
13.G.M. 37 años	F	1/2	10	Ningún transtorno	+++
14.P.M. 30 años	M	1	10	Ningún transtorno	0
15.F.G. 43 años	M	1	2	Estado fatiga reaccio- nal	+++
16.E.D. 47 años	M	2	15	Estado de depresión que antecede infarto-ansie- dad	+++
17.C.H. 25 años	M	3	10	Cansancio periodo exáme- nes estrectura psicasté- nica	+++
18.P.F. 45 años	M	2	10	Estado de depresión se- cundaria, transtornos psicosomáticos y toxico manía tabáquica	+
19.J.N. 26 años	F	2	6	Neurosis histérica	+++
20.R.P. 33 años	M	1	10	Estado de depresión reaccional, agitación ansiosa, anorexia	+++
21.H.R. 38 años	M	1	10	Ningún transtorno	++



Sujetos hospitalizados	Sexo	Posología Media	Duración	Categorías nosográficas	Resultados
1.E.P. 38 años	M	3	30	Psicastenia	+++
2.P.C. 25 años	M	2	8	Psicastenia desencadenada por estupefacientes	0
3.F.M. 26 años	F	2	20	Psiconeurosis tipo "Borde-línea"	+++
4.A.B. 31 años	M	2	8	Esquizofrenia paranoide	+
5.L.H. 32 años	F	2	15	Psiconeurosis obsesiva	++
22.M.P. 52 años	M	3	2	Estado melancólico	0
23.D.R. 41 años	M	2	15	Psicosis paranoica	++
24.L.P. 59 años	F	2	10	Estado de depresión in volución-arterosclerosis cerebral	+++

Finalmente, la tabla siguiente reúne los resultados sintomáticos que resultan de una experimentación clínica hecha sobre mas de cien sujetos.



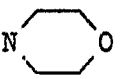
403998

- 11 -



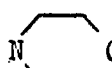


Tabla de los resultados sintomáticos (1)	Número de casos
Aumento del rendimiento intelectual y mejor disponibilidad al trabajo	16
Despejamiento y mejor organización del pensamiento y de la ideación	15
Mejorado de la memoria	12
Despertado de la energía y desaparición de la fatiga	17
Mejora de la actividad sexual	6
Desaparición de trastornos psicósomáticos	10
Cedimiento de la angustia y de la ansiedad	11
Mejora de los trastornos del sueño	4
Mejora de las relaciones con el prójimo	13

(1) No se ha tenido en cuenta la nomenclatura nosográfica clásica sino únicamente expresiones verbales de los sujetos que han sufrido la experimentación.

Compuesto	Nº	R	AR	n	N $\begin{matrix} \swarrow Z \\ \searrow Y \end{matrix}$	Sal	F. (°C)
1240	1	CH ₃	C ₆ H ₅	2	N 	Diclorhidrato	182
1241	2	CH ₃	C ₆ H ₅	3	N 	Diclorhidrato	196
1242	3	CH ₃	Naftil	2	N 	Diclorhidrato	215
1243	4	CH ₃	C ₆ H ₅	2	N $\begin{matrix} \swarrow C_2H_5 \\ \searrow C_2H_5 \end{matrix}$	Diclorhidrato	96



Compuesto	Nº	R	AR	n	N $\begin{matrix} \diagup Z \\ \diagdown Y \end{matrix}$	Sal	F. (°C)
1244	5	CH ₃	C ₆ H ₅	2	N $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	Tartrato	168
1245	6	H	C ₆ H ₅	2	N  O	Diclorhidrato	232
1246	7	CH ₃	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	2	N  O	Diclorhidrato	225
1247	8	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	2	N  O	Diclorhidrato H ₂ O	172

- N O T A -

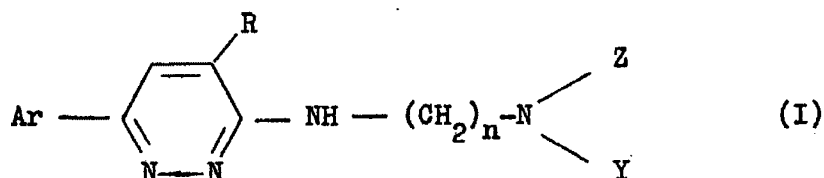
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Inglaterra, con fecha 18 de junio de 1971, bajo el número 28.737, 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 por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE PIRIDAZINA; caracterizándose por lo siguiente:
- 5.
- 10.
- 15.

403998

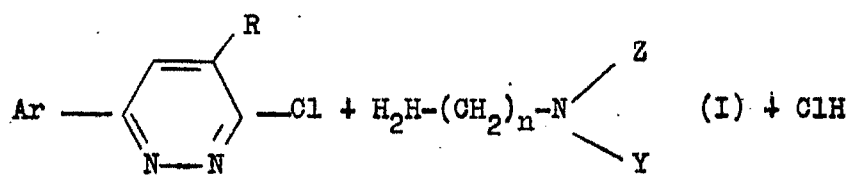


- 13 -

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de piridazina, que presentan acción psicotropa y principalmente antidepresora, de fórmula general:



5. en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior que tenga de 1 a 3 átomos de carbono, principalmente el resto metilo; Ar significa un resto aromático tal como fenilo, fenilo sustituido o naftilo, n significa 2 ó 3; Y y Z representan cada uno un grupo alquilo inferior que tenga de 1 a 3 átomos de carbono,
10. $\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{Z} \\ \diagdown \text{Y} \end{matrix}$ puede representar un radical heterocíclico tal como morfolino, piperidino, caracterizado porque comprende hacer reaccionar una cloropiridazina con una amina, según el esquema siguiente:



15. donde Ar, R, n, Y y Z tienen los significados anteriormente indicados.

20. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende efectuar la reacción preferentemente en el seno de un disolvente tal como el butanol, a la temperatura de ebullición de este último y en presencia de pequeñas cantidades de cobre metálico como catalizador.

403998

- 14 -



3^a.- Procedimiento para la obtención de derivados de piridazina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5.

14 JUL 1972

Madrid

CENTRE D'ETUDES EXPERIMENTALES ET CLINIQUES DE PHYSIO-
BIOLOGIE DE PHARMACOLOGIE ET D'EUTONOLOGIE (C.E.P.B.E.
P.E.).

J. GOMEZ ACEBO Y MORA
Dr. en Ciencias de la Salud Farmacología

