



411710

411710

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BOEHRINGER MANNHEIM GmbH., de nacionali-
dad alemana, domiciliada en Mannheim-
Waldhof, (ALEMANIA); por: "PROCEDIMIENTO
PARA LA PREPARACION DE NITROIMIDAZOLIL-
TRIAZOLO-PIRIDAZINAS".

F.P. 21-3-75

Int. Cl.: L07D//A6/K

ooo000ooo

5

En la bibliografía se han descrito muchos nitroimidazoles activos como antimicrobianos, que son eficaces predominantemente como agentes contra protozoos, por ejemplo Trichomonas y Salmonellas (véase por ejemplo la memoria de publicación alemana 1.920.635).

10

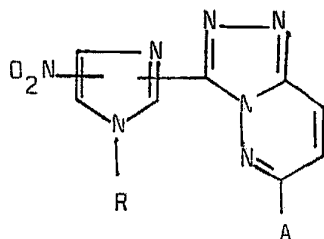
Ahora se ha encontrado una clase de compuestos del nitroimidazol hasta el momento desconocidos, que de modo sorprendente no sólo poseen una elevada actividad antimicrobiana "in vitro" sino que también tienen una eficacia inesperadamente elevada "in vivo", tanto en la orina como también por vía sistémica.

Objeto del presente invento es un procedimiento para



411710

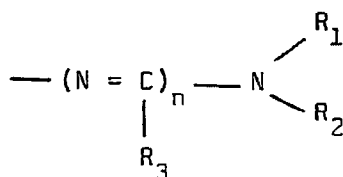
la preparación de nitroimidazolil-s-triazolo[4,3-b]piridazinas de la fórmula general I



(I),

5 en la que R significa hidrógeno o un radical alcohilo inferior, que eventualmente está sustituido en posición 2 por un grupo hidroxilo, aciloxi inferior o alcoxi inferior; A significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo azido, ciano, alcohilo inferior, alcoxi inferior, alcohilitio inferior, alcohilsulfonilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonimidoilo inferior o un grupo hidrazino, carbamoilo, amidino o carboximido-hidrazido eventualmente sustituido por uno o dos grupos acilo inferior, alcohilo inferior o cicloalcohilo inferior, o el radical

10



15

en donde R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, un radical acilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, un radical alcohilo de cadena recta, ramificado o cíclico, que eventualmente contiene un grupo hidroxilo, alcoxi o amino eventualmente sustituido por uno o dos grupos alcohilo o acilo; y R₁ y

20

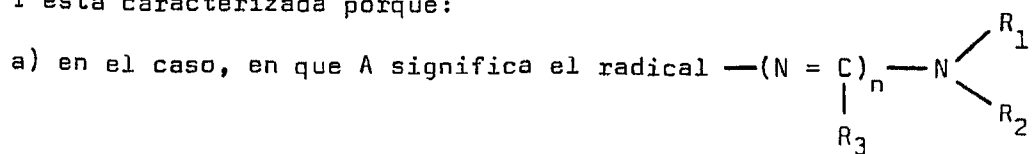


411710

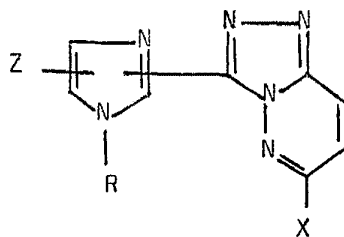
R₂ significan conjuntamente un puente alcoholeno con 3 a 6 átomos de carbono, que puede estar interrumpido por nitrógeno alcoholado eventualmente con un grupo alcohol inferior, oxígeno o azufre, y puede estar sustituido por un grupo hidroxilo o alcohol, o pueden representar conjuntamente un radical dialcohol sulfimino inferior o dialcohol sulfoximino inferior, R₃ significa hidrógeno o un radical alcohol inferior, pudiendo formar R₃ y R₂ también conjuntamente un puente alcoholeno con 3 ó 4 átomos de carbono, y n significa los números 0 ó 1; así como sus sales farmacológicamente compatibles para su utilización en la preparación de medicamentos con efecto antimicrobiano.

Los radicales alcohol de cadena recta y ramificada pueden contener 1 a 6, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, los radicales alcohol cíclicos pueden contener 3 a 8, preferiblemente 5 ó 6, átomos de carbono. Lo mismo ocurre con todos los otros radicales, en los cuales están contenidos grupos alcohol.

La preparación de los compuestos de la fórmula general I está caracterizada porque:



se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II



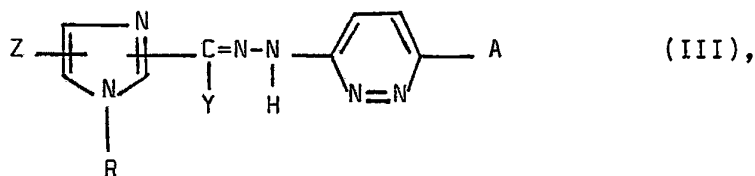
(II)



411710

en la que X representa un grupo reactivo, Z significa un grupo nitro o amino y R tiene los significados anteriores, con una amina eventualmente sustituida de modo adecuado o con un derivado de tal amina y a continuación, de manera de por sí conocida, se introduce, desdoble o transforma un sustituyente del grupo amino; o

b) se someten a ciclización compuestos de la fórmula general III



en la que R, Z y A tienen los significados arriba citados e Y representa hidrógeno, un grupo hidroxilo o amino; y eventualmente a continuación, de manera de por sí conocida, se convierte uno de los radicales A en otro radical A dentro de los significados arriba citados, en el caso en que Z signifique un grupo amino, se transforma éste en un grupo nitro, y los compuestos obtenidos se transforman en caso deseado en sales farmacológicamente compatibles.

20 Como compuestos II reactivos entran en consideración especialmente ésteres reactivos, tales como por ejemplo halogenuros, especialmente cloruros, azidas, imidoésteres, que se preparan convenientemente a partir de la correspondiente amina y un ortoéster, por ejemplo ortoéster de ácido fórmico u ortoéster de ácido acético, ésteres de ácido sulfónico, por ejemplo tosيلاتos o mesilatos, o también el compuesto metilsulfonílico.

25

411710



1073

En calidad de aminas, que pueden ser hechas reaccionar de modo preferente según el procedimiento a), pueden citarse amoníaco, metilamina, etilamina, isopropilamina, ciclohexilamina, 4-hidroxi-ciclohexilamina, 4-metil-ciclohexilamina, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)-amina, 2-metoxi-etilamina, 2-hidroxi-isopropilamina, dimetilamina, dietilamina, metiletilamina, N-acetiletildiamina, N-metiletildiamina, aminas cíclicas tales como piperidina, 4-hidroxi-piperidina, 4-metil-piperidina, piperazina, 4-metil-piperazina, morfolina y tiamorfolina.

En calidad de derivados de amina pueden emplearse acilaminas, tales como dimetilformamida, dietilformamida, dimetilacetamida, dietilacetamida, N-formil-morfolina, N-acetil-morfolina, N-formil-tiamorfolina, N-acetiltiamorfolina, 1-formil-4-metil-piperazina, 1-acetil-4-metil-piperazina, 1-formil-piperidina, 1-acetil-piperidina, N-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-piperidona, ftalimida potásica o hidrazina.

La reacción de los compuestos II con las correspondientes aminas se efectúa preferiblemente a la temperatura ambiente o a temperatura elevada en un disolvente polar, tal como por ejemplo dioxano o alcoholes inferiores, eventualmente en mezcla con agua, o en un exceso de la correspondiente amina. Para recoger el ácido que se libera puede añadirse de modo ventajoso una base, tal como por ejemplo carbonato de sodio o una amina terciaria. La introducción de un grupo amino primario se efectúa o bien por reacción con amoníaco o bien con ftalimida potásica, preferiblemente en dimetilsulfóxido, a temperatura elevada. y subsiguiente hidrólisis del compuesto ftalmídico con ácidos minerales



411710

5 acuosos o con hidrazina. A partir de la amina así obtenida, por
reacción con los aductos de oxiclورو de fósforo y los corres-
pondientes compuestos acíclicos se pueden obtener las aminas se-
cundarias correspondientes, o por reacción con los acetales de
los compuestos acíclicos citados se pueden obtener las correspon-
dientes amidinas. En este caso se trabaja convenientemente en un
disolvente inerte, por ejemplo dioxano, a temperatura ligeramen-
te elevada. Por reacción con dialcohilsulfóxidos en presencia de
cloruros de ácidos, también de modo ventajoso a temperatura li-
geramente elevada, pueden obtenerse compuestos sulfimínicos. Los
10 compuestos sulfoximínicos se preparan convenientemente haciendo
reaccionar a la temperatura de ebullición compuestos II, en que
X representa un grupo azido, con dimetilsulfóxido. Los compues-
tos alcoxicarbonilaminicos de la fórmula general I se obtienen
15 por ejemplo por reacción de la correspondiente amina con fosge-
no para formar el cloruro de ácido carbamídico, descomposición
térmica de éste para formar el isocianato y subsiguiente reac-
ción con el correspondiente alcohol, o por reacción con el co-
rrespondiente éster de ácido clorofórmico.

20 En el caso en que Y represente hidrógeno, compuestos
de la fórmula general III pueden ser ciclizados por oxidación,
por ejemplo con tetraacetato de plomo en ácido acético o en áci-
do trifluoroacético. Cuando Y representa un grupo hidroxilo, la
ciclización puede efectuarse por separación de agua, bien sea
25 térmicamente bien sea con agentes separadores de agua intensos.
Cuando Y representa un grupo amino, la ciclización puede lle-
varse a cabo mediante separación de amoníaco por vía térmica o

411710



por adición de ácidos fuertes. Por adición de disolventes inertes pueden activarse las reacciones arriba citadas.

En la posterior modificación de un radical A por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, alcohilito o alcohilsulfonilo pueden transformarse en un grupo hidrazino o azido, o un átomo de halógeno puede reemplazarse por un grupo alcoxi, alcohilito o alcohilsulfonilo. Las reacciones se llevan a cabo preferiblemente a la temperatura ambiente o a temperatura elevada en disolventes polares o en mezclas de los mismos. En este caso se emplean los componentes preferiblemente en forma reactiva, por ejemplo en forma de alcoholato, tioalcoholato, azida, sulfinato, etc. La transformación de los nitrilos en ésteres de ácido carboxílico puede efectuarse por calentamiento a reflujo con ácido clorhídrico alcohólico. Para la transformación en el ácido carboxílico libre se hidroliza el correspondiente éster, por ejemplo con ácido fórmico acuoso al 90% y ácido metansulfónico a temperatura elevada. El ácido carboxílico puede ser transformado por ejemplo con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido carboxílico. Este puede ser hecho reaccionar a la temperatura ambiente con aminas acuosas para formar carboxamidas. Asimismo, se puede hacer reaccionar el correspondiente nitrilo pasando por el cloruro de imida o con la cantidad calculada de alcohol y cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro en exceso en disolventes orgánicos a temperaturas de aproximadamente 0°C y superiores, hasta un ligero calentamiento para formar imidoésteres, que a su vez pueden ser transformados con aminas o hidrazinas en amidas de ácidos carbimídicos o hidrazidas de ácidos carbimídicos.

411710



En el caso en que Z represente un grupo amino, éste puede ser transformado de manera de por sí conocida en un grupo nitro, por ejemplo por oxidación con peróxido de hidrógeno en ácido sulfúrico o mediante reacción según Sandmeyer de la correspondiente sal de diazonio con nitrito de sodio.


En el sentido de la presente solicitud, aparte de los compuestos citados en los Ejemplos son apropiados y preferidos los siguientes:

- 1.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-ciclohexilamino-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 2.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(4-hidroxiciclohexilamino)-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 3.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(4-metil-ciclohexilamino)-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 4.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(β-metoxi-etilamino)-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 5.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(2-hidroxi-isopropilamino)-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 6.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(2-metoxi-isopropilamino)-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 7.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-etoxicarbonilamino-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 8.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-β-(dimetilamino)-etilamino]-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 9.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-N-metil-N-(β-dimetilamino-etil)-amino]-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 10.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-N-metil-N-(β-hidroxi-etilamino]-s-triazolo/4,3-b]piridazina.

411710



- 11.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6- β -(acetilamino)-etil-amino γ -s-triazolo $\overline{4}$,3-b γ piridazina.
- 12.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-tiamorfolino-s-triazolo $\overline{4}$,3-b γ piridazina.
- 5 13.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-ciclopropilamino-s-triazolo $\overline{4}$,3-b γ piridazina.
- 14.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-ciclopropilamino-metilena-mino-s-triazolo $\overline{4}$,3-b γ piridazina.
- 15.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(4-hidroxiciclohexilamino-metilenamino)-s-triazolo $\overline{4}$,3-b γ piridazina.
- 10 16.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(1-ciclohexilamino-etilidenamino)-s-triazolo $\overline{4}$,3-b γ piridazina.
- 17.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6- $\overline{1}$ -(4-metil-1-piperazinil)-etiliden-amino γ -s-triazolo $\overline{4}$,3-b γ piridazina.
- 15 18.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(1-morfolino-etilidenamino)-s-triazolo $\overline{4}$,3-b γ piridazina.
- 19.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6- $\overline{1}$ -tiamorfolino-etiliden-amino) γ -s-triazolo $\overline{4}$,3-b γ piridazina.
- 20.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(1-ciclopropilamino-etiliden-amino)-s-triazolo $\overline{4}$,3-b γ piridazina.
- 20 21.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(1-metilamino-etilidenamino)-s-triazolo $\overline{4}$,3-b γ piridazina.
- 22.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6- $\overline{1}$ -(4-hidroxi-ciclohexilamino)-etilidenamino γ -s-triazolo $\overline{4}$,3-b γ piridazina.
- 25 23.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6- $\overline{1}$ -(4-hidroxi-piperidino)-etilidenamino γ -s-triazolo $\overline{4}$,3-b γ piridazina.
- 24.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6- $\overline{1}$ -(4-metil-piperidino)-etilidenamino γ -s-triazolo $\overline{4}$,3-b γ piridazina.

411710 

- 25.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6- $\bar{1}$ -(β -dimetilamino-etilamino)-etilidenamino $\bar{7}$ -s-triazolo/ $\bar{4}$,3-b $\bar{7}$ piridazina.
- 26.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6- $\bar{1}$ -(β -hidroxietilamino)-etilidenamino $\bar{7}$ -s-triazolo/ $\bar{4}$,3-b $\bar{7}$ piridazina.
- 5 27.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-metiltio-s-triazolo/ $\bar{4}$,3-b $\bar{7}$ piridazina.
- 28.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-s-triazolo/ $\bar{4}$,3-b $\bar{7}$ piridazin-6-éster metílico de ácido carbimídico.
- 29.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-amidino-s-triazolo/ $\bar{4}$,3-b $\bar{7}$ piridazina.
- 10 30.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(N¹-metil-amidino)-s-triazolo/ $\bar{4}$,3-b $\bar{7}$ piridazina.
- 31.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-ciclohexilcarbamoil-s-triazolo/ $\bar{4}$,3-b $\bar{7}$ piridazina.
- 15 32.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-s-triazolo/ $\bar{4}$,3-b $\bar{7}$ piridazin-6-carbimido-hidrazida.
- 33.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(N,N-dimetil-amidino)-s-triazolo/ $\bar{4}$,3-b $\bar{7}$ piridazina.
- 34.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-s-triazolo/ $\bar{4}$,3-b $\bar{7}$ piridazin-6-morfolida de ácido carboximídico.
- 20 35.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-metil-s-triazolo/ $\bar{4}$,3-b $\bar{7}$ piridazina.
- 36.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-azido-s-triazolo/ $\bar{4}$,3-b $\bar{7}$ piridazina.
- 25 37.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-metoxi-s-triazolo/ $\bar{4}$,3-b $\bar{7}$ piridazina.



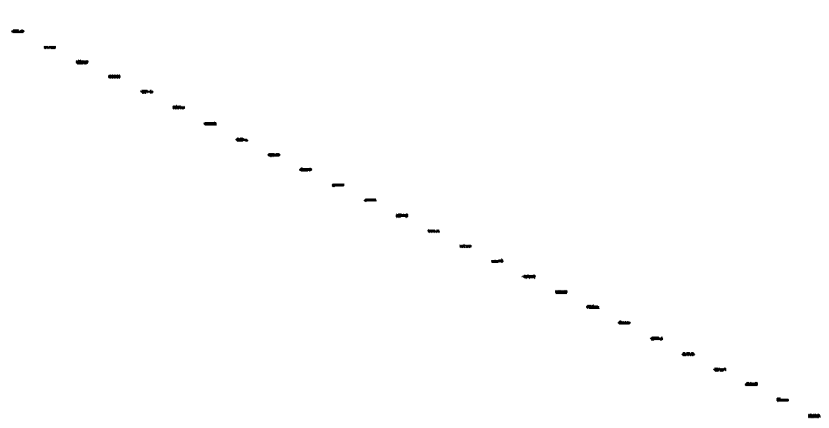
411710

- 38.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-metilsulfonil-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 39.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-carboxi-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 5 40.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-metoxicarbonilamino-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 41.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-hidrazino-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 42.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-carbamoil-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 10 43.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-amidino-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 44.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-ciclopropilamino-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 15 45.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-ciclohexilamino-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 46.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-(β -hidroxi-etilamino)-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 47.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-(β -metoksi-etilamino)-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 20 48.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-(β -acetilamino-etilamino)-s-triazolo/4,3-b]piridazina.
- 49.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-tiamorfolino-s-triazolo/4,3-b]piridazina.



411710⁷

- 50.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-metil-s-triazolo
/4,3-b /piridazina.
- 51.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-dimetilsulfimino-s-
triazolo/4,3-b /piridazina.
- 5 52.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-dimetilsulfoximino-
s-triazolo/4,3-b /piridazina.
- 53.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-s-triazolo/4,3-b /pi-
ridazin-6-éster étílico de ácido carboximídico.
- 54.- 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-s-triazolo/4,3-b / pi-
10 ridazin-6-carboxihidrazidoimida.
- 55.- 1-metil-2-/3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-(s-tria-
zolo/4,3-b /piridazinil-imino)/7-pirrolidina.
- 56.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(1-piperazinil-meti
lenamino)-s-triazolo/4,3-b /piridazina.
- 15 57.- 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-isopropilamino-s-
triazolo/4,3-b /piridazina.





411710

Compuestos de fórmula I preferidos son por lo tanto los productos sustituidos en el anillo de imidazolilo en posición 1 por radicales metilo; sin embargo, resulta evidente para el técnico en la materia que también compuestos no sustituidos o sustituidos por ejemplo por grupos etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-propilo, 2-metoxietilo, 2-acetoxietilo, formiloxietilo o grupos similares, tienen los mismos ventajosos efectos.

Las sales farmacológicamente compatibles se preparan por ejemplos por neutralización del grupo amino básico de los compuestos I con ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Para ello son apropiados por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido málico, ácido salicílico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico o ácidos alcohilsulfónicos. En el caso de compuestos en los cuales A representa un radical carboxilo, sales correspondientes pueden obtenerse por tratamiento con bases orgánicas o inorgánicas apropiadas. Como sales fisiológicamente in-
cuanas entran en consideración especialmente sales de metal alcalino, de metal alcalino-térreo y de amonio, que son preparadas de manera de por sí conocida, por ejemplo por reacción con lejía de sosa, lejía de potasa, amoníaco acuoso o los correspondientes carbonatos.

Las sustancias I pueden ser administradas por vía oral y por vía parenteral en forma líquida o sólida. En calidad de medio para inyección se utiliza preferiblemente agua,



la cual puede contener los agentes estabilizadores, favorece-
dores de la disolución y/o tampones usuales en el caso de so-
luciones para inyección. Tales aditivos son, por ejemplo, tam-
pón de tartrato o borato, etanol, dimetilsulfóxido, agentes
5 formadores de complejos (tales como ácido etilendiaminotetraa-
cético), polímeros de alto peso molecular (tales como poli(óxido
de etileno) líquido) con el fin de regular la viscosidad,
o derivados de polioxietileno de hidruros de sorbitán.

Sustancias excipientes sólidas son por ejemplo almi-
10 dón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácido silícico
muy disperso, ácidos grasos de elevado peso molecular (tales
como ácido esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato de calcio,
estearato de magnesio, grasas animales y vegetales o polímeros
sólidos de alto peso molecular (tales como polietilenglicoles).
15 Preparados apropiados para la administración por vía oral pueden
contener en caso deseado agentes saporíferos y edulcorantes.
Para la administración por vía externa pueden utilizarse las
sustancias I de acuerdo con el invento también en forma de polvos
para espolvorear y pomadas; para ello son mezcladas por ejem-
20 plo con agentes diluyentes en forma de polvo fisiológicamente
compatibles o con bases para pomadas usuales.

En los siguientes Ejemplos se explican con más deta-
lle las nuevas sustancias y los procedimientos de acuerdo con
el invento para la preparación de las mismas:

25 EJEMPLO 1

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-morfolino-s-triazolo[4,3-b]7-
piridazina



0,7 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo- $\left[4,3-b\right]$ piridazina bruta, suspendidos en 5 ml de mezcla 1:1 de dioxano-metanol, se agitan con 1,3 g de morfolina durante 1 hora a 60°C, iniciándose casi transitoriamente disolución y separándose a continuación por cristalización el producto de reacción. Después de enfriamiento y algún reposo a la temperatura ambiente se filtra con succión, se lava posteriormente con dioxano-metanol 1:1, finalmente con éter y de este modo se obtienen 0,66 g de sustancia, que después de recristalización en 14 ml de dioxano (con adición de carbón activo) proporciona 0,5 g del producto deseado en forma de material amarillo de p. de f. 240-242°C.

EJEMPLO 2

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-dimetilamino-s-triazolo $\left[4,3-b\right]$ piridazina.

1,4 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo $\left[4,3-b\right]$ piridazina se suspenden en 14 ml de mezcla 1:1 de dioxano-metanol, se añaden 6,7 ml de solución metanólica al 30% de dimetilamina, se agita ulteriormente durante 1 hora a 60°C, luego se enfría en baño de hielo, se filtra con succión, se lava con la citada mezcla de disolventes, finalmente con éter, y el producto así obtenido (0,66 g) se recristaliza en 15 ml de dioxano-dimetilformamida (9:1) (adición de carbón), obteniéndose 0,35 g de producto cristalizado de color amarillo intenso del compuesto deseado de p. de f. 233-236°C.



EJEMPLO 3

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-s-triazolo[4,3-b]piridazina

Análogamente al Ejemplo 1, a partir de 1,4 g de
5 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo[4,3-b]piridazina y 3 g de 4-metil-piperazina se obtienen 0,9 g de producto bruto, a partir del cual, después de recristalización en 25 ml de isopropanol acuoso al 80% (adición de carbón) y concentración de las aguas madres, se obtienen 0,52 g de producto
10 de color blanco amarillento de p. de f. 172-174°C.

EJEMPLO 4

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-ftalimido-s-triazolo[4,3-b]piridazina

3,5 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo[4,3-b]piridazina son pulverizados finamente junto con
15 3,25 g de ftalimida potásica y 0,25 g de yoduro potásico y luego son calentados a 100°C durante 1 1/2 horas con 25 ml de dimetilsulfóxido, después del enfriamiento se mezcla con 100 ml de agua helada después de 30 minutos, se filtra con succión el
20 material precipitado, se lava con agua y se obtienen de este modo 3,8 g de producto bruto, que después de corta puesta en ebullición con 38 ml de una mezcla (2:1) de dimetilformamida y agua y filtración con succión en caliente proporciona 1,9 g de
25 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-ftalimido-s-triazolo[4,3-b]piridazina de p. de f. 307-309°C (con descomposición).



EJEMPLO 5

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-amino-s-triazolo[4,3-b]piridazina

5 1,7 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-ftalimido-s-triazolo[4,3-b]piridazina se calienta durante 1 hora con 17 ml de mezcla 2:3 de agua-ácido clorhídrico concentrado (temperatura del baño 110°C), luego se enfría durante la noche, se filtra con succión el producto cristalizado precipitado, se suspende éste en un poco de agua, se alcaliniza
10 con amoníaco acuoso, se filtra con succión nuevamente, se lava con agua y de este modo se obtienen 0,74 g de producto bruto, que después de recristalización en 9 ml de dimetilformamida acuosa al 80% (con carbón) proporciona 0,6 g de la sustancia deseada en forma de material de color amarillo de p.
15 de f. 275-277°C. (formación de espuma).

EJEMPLO 6

N-[3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-s-triazolo[4,3-b]piridazinil-(6)]-N',N'-dimetil-formamidina.

20 0,4 ml de dimetilformamida son agitados a 30-35°C durante 1 hora con 2 ml de dioxano y 0,45 ml de oxiclورو de fósforo y luego son mezclados con 0,73 g de la amina obtenida según el Ejemplo 5 en calidad de producto bruto. A continuación se añaden 2 ml de dioxano, se agita ulteriormente durante 1 hora a 30-35°C, se mezcla a continuación con 30
25 ml de agua helada, se alcaliniza con amoníaco acuoso (a pH 9-10), después de 30 minutos de reposo se filtra con succión,



se lava con agua, y de esta manera se obtienen 0,6 g de producto bruto. Después de recristalización en isopropanol acuoso al 90% (con carbón) se obtienen 0,3 g de la sustancia deseada en forma de material de color amarillo de p. de f. 246-247°C.

5 EJEMPLO 7

3-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-6-formilamino-s-triazolo[4,3-b]piridazina

10 100 mg de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-amino-s-triazolo[4,3-b]piridazina son suspendidos en 1,3 ml de dimetilformamida y después de añadirse 1,5 ml del anhídrido mixto que se puede obtener a partir de ácido fórmico y anhídrido acético se agita a la temperatura ambiente hasta tanto que ya no puede verse en el cromatograma en capa delgada nada de material de partida. La solución casi transparente así obtenida es
15 concentrada en vacío después de filtrar y el residuo es llevado a cristalización con éter. De este modo se obtienen 72 mg (65% de la teoría) de 3-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-6-formilamino-s-triazolo[4,3-b]piridazina en forma de cristales amarillos [p. de f. 200-204°C (con descomposición)].

20 EJEMPLO 8

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-metilamino-s-triazolo[4,3-b]piridazina

25 1,96 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo[4,3-b]piridazina se disuelven en 20 ml de dioxano caliente, se incorporan a 60°C, bajo agitación, 2,7 ml de una solución acuosa al 35% de metilamina, se mantiene durante 1,5 horas a 60°C, después del enfriamiento y algún reposo se filtra con succión el producto cristalizado, se lava con dioxano y con



411710

5 agua, y se la recristaliza (1,38 g) a partir de 20 ml de mezcla (7:3) de dioxano-dimetilformamida con adición de carbón, obteniéndose 1,04 g de producto cristalizado de color blanco amarilleno de la sustancia deseada de p. de f. 260-262°C (con descomposición).

EJEMPLO 9

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(1-piperidinil-metilenamino)-s-triazolo/4,3-b7piridazina.

10 2,85 ml de N-formil-piperidina en 10 ml de dioxano se agitan con 2,4 ml de oxicloruro de fósforo, que se incorpora en porciones a 35-40°C, durante 30 minutos a esta temperatura, luego se añaden 1,5 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-amino-s-triazolo/4,3-b7piridazina en forma de producto bruto y se agita ulteriormente a 35-40°C durante 1,5 horas, Luego
15 la solución obtenida se vierte en 75 ml de agua helada, se filtra con succión, se alcaliniza claramente (aproximadamente pH 10) el producto filtrado transparente con amoníaco acuoso concentrado, se enfría, y después de algún reposo se filtra con succión el producto cristalizado resultante (1,28 g) y se
20 recristaliza en 25 ml de isopropanol con adición de carbón, obteniéndose 0,82 g de la sustancia deseada en forma de producto cristalizado de color blanco amarillento de p. de f. 187-189°C.

EJEMPLO 10

25 3-(5-nitro-1-metil-2-imidezolil)-6-(morfolino-metilen-amino)-s-triazolo/4,3-b7piridazina.



5 Análogamente al Ejemplo 9, a partir de 1,35 ml de N-formilmorfolina en 6 ml de dioxano, 1,2 ml de oxocloruro de fósforo y 1,5 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-amino-s-triazolo[4,3-b]piridazina después de un tiempo de reacción de dos horas a 35-40°C y de verter en 75 ml de agua helada se obtienen 0,76 g de producto bruto, que después de recristalización en 12 ml de una mezcla (3:2) de isopropanol-dioxano con adición de carbón proporciona 0,4 g de la sustancia deseada de p. de f. 215-216°C (modificación a partir de 197°C)

10 en forma de producto cristalizado de color blanco amarillo.

EJEMPLO 11

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-acetamido-s-triazolo[4,3-b]piridazina

15 1,45 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-amino-s-triazolo[4,3-b]piridazina se ponen en ebullición a reflujo a una temperatura del baño de 160°C durante 1,5 horas con 22 ml de anhídrido acético, luego la solución obtenida se mezcla con carbón, se filtra con succión en caliente, se hace cristalizar el producto filtrado a la temperatura ambiente, se filtra con succión, se lava con un poco de anhídrido acético y

20 luego con éter, y se seca durante tres horas a 120°C. De esta manera se obtienen 0,79 g de la sustancia deseada de p. de f. 238-239°C (modificación a partir de 230°C) en forma de producto cristalizado de color blanco amarillo.



EJEMPLO 12

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-etilamino-s-triazolo/4,3-b7
piridazina

Se disuelven 1,12 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo/4,3-b7piridazina en 16 ml de dioxano hirviendo, se filtra con succión en caliente de un poco de material no disuelto, se mezcla el producto filtrado transparente con 3,3 ml de solución acuosa al 33% de etilamina, se mantiene durante dos horas a 60°C, después del enfriamiento se filtra con succión después de algún reposo el producto cristalizado resultante, se lava con dioxano y con agua, y se seca en vacío a 120°C, resultando 0,73 g de la sustancia deseada de p. de f. 258-263°C.

EJEMPLO 13

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(4-metil-piperazin-1-il-metilen-amino)-s-triazolo/4,3-b7piridazina

1,15 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-amino-s-triazolo/4,3-b7piridazina se agitan con 15 ml de ortoéster etílico de ácido fórmico y 7,5 ml de anhídrido acético a una temperatura del baño de 130°C, luego se concentra por evaporación en vacío a 70°C y de este modo se obtiene como residuo 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-etoximetilen-amino-s-triazolo/4,3-b7piridazina bruta. Una muestra de ésta, triturada con etanol, funde a 134-135°C. El residuo así obtenido se disuelve en 20 ml de una mezcla de isopropanol-dioxano (7:3), se añaden a 20°C, con agitación, 2,3 ml de 4-metilpiperazina,

411710



se filtra con succión el producto cristalizado resultante después de haber agitado ulteriormente durante alrededor de 15 minutos, se lava con isopropanol y con agua, y se seca durante dos horas a 120°C en vacío. De esta manera se obtienen 1,22 g de la sustancia deseada; p. de f.: 219-222°C.

EJEMPLO 14

3-(5-nitro-1-β-hidroxi-etil-2-imidazolil)-6-dimetilamino-s-triazolo[4,3-b]piridazina

5 g de 3-(5-nitro-1-β-acetoxietil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo[4,3-b]piridazina bruta se disuelven en 50 ml de una mezcla (1:1) de dioxano-metanol, se añaden 5,4 ml de dimetilamina acuosa al 40%, se agita durante una hora a 60°C, se concentra casi totalmente, se tritura el residuo con 20 ml de isopropanol, obteniéndose 1,6 g de sustancia sólida de p. de f. 164-167°C, que después de recristalización en 55 ml de isopropanol (adición de carbón!) proporciona 1 g de 3-(5-nitro-1-β-acetoxietil-2-imidazolil)-6-dimetilamino-s-triazolo[4,3-b]piridazina de p. de f. 172-174°C en forma de cristales de color amarillo verde. Por hidrólisis de 0,4 g de esta sustancia con 8 ml de ácido clorhídrico 2 N (durante 90 minutos a 50°C) puede obtenerse el compuesto deseado, concentrando por evaporación en vacío a 50°C la solución en ácido clorhídrico, recogiendo el residuo con 5 ml de agua, ajustando a pH 8 hasta 9 con amoníaco acuoso concentrado, filtrando con succión el producto cristalizado obtenido, lavando con agua y secando en vacío a 120°C durante dos horas. Rendimiento: 0,32 g; p. de f. 220-222°C.



La 3-(5-nitro-1- β -acetoxietil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo/4,3-b/7piridazina empleada como material de partida es preparada del siguiente modo:

5 5,4 g de 5-nitro-1- β -acetoxietil-imidazol-2-aldehido oleoso bruto se disuelven en 54 ml de metanol y esta solución se incorpora inmediatamente en una solución caliente a 40°C de 3,8 g de 3-hidrazino-6-cloro-piridazina en 50 ml de agua y 3,6 ml de ácido acético glacial, se mantiene durante 10 dos minutos a 40°C, luego se agita ulteriormente a la temperatura ambiente durante una hora, se filtra con succión, se lava de modo ulterior con metanol acuoso al 50% y finalmente con éter y de esta manera se obtienen 4,5 g de 5-nitro-1- β -acetoxietil-imidazol-2-aldehido-6-cloro-piridazinil-hidrazona de p. de f. 232-234°C. Esta sustancia se suspende en 15 67 ml de ácido acético glacial se añaden bajo agitación, en porciones 7,5 g de tetraacetato de plomo, se agita ulteriormente a 50°C durante 30 minutos, luego se concentra por evaporación la solución transparente, se tritura el residuo con agua helada, luego se extrae por agitación con cloroformo y se concentran por evaporación los extractos en cloroformo reunidos, 20 quedando como residuo 5 g de 3-(5-nitro-1- β -acetoxietil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo/4,3-b/7piridazina oleosa bruta.

EJEMPLO 15

25 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(aminometilen-amino)-s-triazolo/4,3-b/7piridazina.

La 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-etoximetilen-

411710



amino-s-triazolo/4,3-b/ piridazina bruta, preparada a partir de 1,5 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-amino-s-triazolo/4,3-b/ piridazina de acuerdo con el Ejemplo 13, se disuelve en 20 ml de una mezcla (7:3) de isopropanol-dioxano, se mezcla con agitación con 2 ml de amoníaco concentrado, se agita posteriormente a la temperatura ambiente durante 30 minutos se filtra con succión, se lava con isopropanol y con agua, y el producto obtenido (1,27 g) se recristaliza en 10 ml de dimetilformamida acuosa con adición de carbón, obteniéndose después de secar en vacío (durante dos horas a 120°C) 0,75 g de N-[3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-s-triazolo/4,3-b/ piridazinil-(6)]-formamidina. P. de f. 200-202°C (con descomposición).

EJEMPLO 16

15 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-propionamido-s-triazolo/4,3-b/ piridazina.

Análogamente al Ejemplo 11, a partir de 1,5 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-amino-s-triazolo/4,3-b/ piridazina, 22 ml de anhídrido de ácido propiónico y 0,05 g de ácido paratoluensulfónico (durante 1,5 horas a 130°C de temperatura del baño) se obtiene 1 g de la sustancia deseada de p. de f. 211-213°C.

EJEMPLO 17

25 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(acetamido-metilenamino)-s-triazolo/4,3-b/ piridazina



1 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(aminometilén-amino)-s-triazolo[4,3-b]piridazina (para su preparación véase el Ejemplo 15) se agita durante dos horas a 60°C con 20 ml de anhídrido acético, después de esto se filtra con succión el producto cristalizado precipitado, se lava con anhídrido de ácido acético y con éter, se seca durante dos horas en vacío a 120°C y de esta manera se obtiene 1 g de la sustancia deseada de p. de f. 237-241°C.

EJEMPLO 18

10 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(dietilamino-metilenamino)-s-triazolo[4,3-b]piridazina.

Análogamente al Ejemplo 13, a partir de 1 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-amino-s-triazolo[4,3-b]piridazina y 10 ml de ortoéster de ácido fórmico, se prepara 15 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-etoximetilenamino-s-triazolo[4,3-b]piridazina bruta, que con 13 ml de mezcla (7:3) de disolventes de isopropano-dioxano y 1,1 ml de dietilamina, después de un tiempo de reacción de 30 minutos a 20°C, subsiguientemente concentración por evaporación de la solución en vacío a una 20 temperatura del baño de 80°C, trituración del residuo con un poco de isopropanol y con agua, y secado (durante dos horas a 120°C en vacío) proporciona 0,84 g de la sustancia deseada. P. de f. 155-156°C.



411710

EJEMPLO 19

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(metilamino-metilenamino)-s-triazolo/4,3-b/piridazina.

5 Análogamente al Ejemplo 13, a partir de 1 g de
3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-amino-s-triazolo/4,3-b/piri-
dazina y 10 ml de ortoéster etílico de ácido fórmico se obtie-
ne 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-etoximetilenamino-s-
triazolo/4,3-b/piridazina bruta, que con 1,4 ml de metilamina
acuosa al 35%, después de un tiempo de reacción de 30 minutos
10 a 20°C proporciona 1,03 g de la sustancia deseada de p. de f.
253-255°C.

EJEMPLO 20

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-piperidino-s-triazolo/4,3-b/
piridazina

15 Análogamente al Ejemplo 12, a partir de 1,4 g de
3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo/4,3-b/piri-
dazina y 2,55 ml de piperidina se obtienen 1,55 g del compuesto
deseado de p. de f. 215-217°C.

EJEMPLO 21

20 3-(5-nitro-1-β-acetoxietil-2-imidazolil)-6-metilamino-s-
triazolo/4,3-b/piridazina

0,42 g de 3-(5-nitro-1-β-acetoxietil-2-imidazolil)-
6-cloro-s-triazolo/4,3-b/piridazina bruta (para su preparación
véase el ejemplo 14), disueltos en 3 ml de dioxano, se mezclan
25 con 0,36 ml de solución acuosa al 35% de metilamina, se mantie-



ne durante una hora a 60°C, luego se concentra por evaporación en vacío a una temperatura del baño de 50°C, se disuelve el residuo en 2 ml de isopropanol, después de aproximadamente una hora de reposar a la temperatura ambiente se filtra con succión el producto cristalizado resultante, se lava con isopropanol y con éter, y se le recrystaliza (0,1 g) en aproximadamente 5 ml de isopropanol con adición de carbón, obteniéndose 0,054 g de la sustancia deseada de p. de f. 221-223°C.

EJEMPLO 22

3-(5-nitro-1-β-hidroxietil-2-imidazolil)-6-metilamino-s-triazolo/4,3-b/7piridazina.

1,2 g del compuesto acetílico bruto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 21 se hidrolizan con 24 ml de ácido clorhídrico 2 N durante una hora a 50°C, luego la solución se concentra por evaporación, se disuelve el residuo en 4 ml de agua, se ajusta a pH 8 hasta 9 en frío con amoníaco acuoso concentrado, se filtra con succión después de reposar durante una hora, se lava con agua y de esta manera se obtienen 0,88 g de la sustancia deseada de p. de f. 242-244°C (aproximadamente 0,5 moles de agua de cristalización por mol de sustancia).

EJEMPLO 23

3-(5-nitro-1-β-acetoxietil-2-imidazolil)-6-(4-metil-1-piperazinil)-s-triazolo/4,3-b/7piridazina.

Análogamente al Ejemplo 21 se hacen reaccionar 4,22 g de 3-(5-nitro-1-β-acetoxietil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo



5 $\overline{4,3-b}$ piridazina bruta con 4 g de 4-metilpiperazina en 20 ml de dioxano; en este caso, después de concentrar por evaporación la carga de reacción, el residuo remanente es digerido repetidamente con éter de petróleo y luego es recristalizado en 15 ml de isopropanol, filtrándose con succión sólo después de haber reposado durante la noche; los 3,1 g de sustancia así obtenidos son triturados a continuación con 15 ml de agua, son filtrados con succión y lavados con agua; de este modo se obtienen 2,4 g de 3-(5-nitro-1- β -acetoxietil-2-imidazolil)-6-10 (4-metil-1-piperazinil)-s-triazolo $\overline{4,3-b}$ piridazina (p. de f. 168-170°C).

EJEMPLO 24

3-(5-nitro-1- β -hidroxietil-2-imidazolil)-6-(4-metil-1-piperazinil)-s-triazolo $\overline{4,3-b}$ piridazina.

15 1,8 g de la 3-(5-nitro-1- β -acetoxietil-2-imidazolil)-6-(4-metil-1-piperazinil)-s-triazolo $\overline{4,3-b}$ piridazina obtenida de acuerdo con el Ejemplo 23 se hacen reaccionar durante 1,5 horas a 50°C con 36 ml de ácido clorhídrico 2 N, la solución, después de tratamiento con carbón, se concentra por evapora-20 ción en vacío, el residuo se disuelve en 10 ml de agua, se ajusta a aproximadamente pH 9 con amoníaco acuoso concentrado, después de aproximadamente 30 minutos de reposo se filtra con succión el producto cristalizado precipitado, se lava con agua y con éter, y de esta manera se obtienen 1,1 g de la sustancia
25 deseada. Después de secar en vacío durante 1,5 días a 70°C el punto de fusión es de 98-100°C (formación de espuma).



411710

EJEMPLO 25

3-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil)-6-dimetilamino-s-triazolo/4,3-b7
piridazina

5 A partir de 1,5 g de 3-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil)-
6-cloro-s-triazolo/4,3-b7piridazina bruta y 3,5 ml de dimetila
mina acuosa al 4%, después de agitar durante una hora a 60°C
en 25 ml de mezcla (1:1), de dioxano-metanol, concentrar la so-
lución por evaporación en vacío, triturar el residuo con agua
y secar el producto cristalizado así obtenido a 120°C en va-
10 cío, se obtienen 1,53 g del compuesto deseado de p. de f.
191-193°C.

EJEMPLO 26

3-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo/4,3-b7pirida
zina

15 A partir de 20,15 g de 5-nitro-1-etil-imidazolil-2-
aldehído y 18 g de 3-hidrazino-6-cloro-piridazina en 400 ml de
metanol acuoso al 50%, al cual se añaden además 8 ml de ácido
acético glacial, se obtienen después de aproximadamente 15 minu-
tos a 60°C 16,15 g de hidrazona bruta, que es incorporada en
20 porciones a 50°C en una suspensión de 35 g de tetraacetato de
plomo en 318 ml de ácido acético glacial. La solución resultan-
te es agitada ulteriormente durante 15 minutos más a esta tem-
peratura, luego se concentra por evaporación en vacío, se tri-
tura el residuo con agua, se filtra con succión y el producto
25 secado se extrae por ebullición con 200 ml de dioxano, se fil-
tra con succión en caliente del material inorgánico no disuelto,



el producto filtrado se concentra por evaporación en vacío, el residuo se tritura con agua, la sustancia orgánica no disuelta se filtra con succión, se seca, y de este modo se obtienen 12,32 g de 3-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo /4,3-b/ piridazina bruta de p. de f. 164-166°C.

EJEMPLO 27

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-dimetilsulfimino-s-triazolo /4,3-b/ piridazina

0,52 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-amino-s-triazolo /4,3-b/ piridazina se disuelven en 7 ml de dimetilsulf6-
 xido, 2 ml de piridina y 0,55 ml de trietilamina; a 50°C se añaden gota a gota con agitación 0,35 ml de cloruro de metan sulfonilo disueltos en 2 ml de dioxano, se agita ulteriormente durante 1 hora a 50°C, luego se concentra la solución por eva-
 poración en vacío, se trata el residuo 3 veces con éter, se tritura a continuación con agua, se alcaliniza bien con amoní-
 co concentrado, se enfría durante algún tiempo, luego se fil- tra con succión el producto resultante, se lava con agua, se
 seca durante 2 horas a 120°C en vacío y de esta manera se ob-
 tienen 0,35 g de la sustancia deseada de p. de f. 224-225°C.

EJEMPLO 28

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(β-hidroxi-etil-amino-metilenami- no)-s-triazolo /4,3-b/ piridazina.

1,2 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-etoximeti- lenamino-s-triazolo /4,3-b/ piridazina bruta se disuelven en 13 ml



de mezcla (7:3) de isopropanol-dioxano, se añade a 20°C bajo
agitación, 1 ml de amino-etanol, se agita ulteriormente duran-
te 30 minutos, se filtra con succión el producto cristalizado
precipitado, se lava con isopropanol y con agua y se seca du-
rante 2 horas a 120°C en vacío. Se obtienen 1,07 g de la sus-
tancia deseada de p. de f. 191-192°C.

EJEMPLO 29

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(S,S-dimetilsulfoximino)-s-
triazolo[4,3-b]piridazina.

2 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-azido-s-
triazolo[4,3-b]piridazina se calientan con agitación con 20
ml de dimetilsulfóxido durante una hora a 200°C (temperatura
del baño), la solución se concentra por evaporación en el va-
cío de bomba de aceite a 90°C (temperatura del baño), el resi-
duo se tritura con agua, se filtra con succión, se seca, y
de este modo se obtienen 1,96 g del compuesto deseado como
producto bruto. Después de extraer por ebullición con 30 ml
de una mezcla (3:1) de dioxano-tolueno, filtrar con succión
del material no disuelto, enfriar el producto filtrado, separar
los cristales precipitados de este modo y después de secar a
éstos a 120°C en vacío resultan 0,67 g de la sustancia desea-
da de p. de f. 218-219°C.

EJEMPLO 30

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(N-metil-N-β-hidroxi-etil)-
amino-metilenamino)-s-triazolo[4,3-b]piridazina.



1,2 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-etoxime
tilenamino-s-triazolo/4,3-b/ piridazina bruta se disuelven en 13
ml de mezcla (7:3) de isopropanol-dioxano, se añaden con agita
ción a 20°C 1,15 ml de β-metilenamino-etanol, después de 30
5 minutos de agitación se filtra con succión el producto crista-
lizado obtenido, se lava con isopropanol y con agua y se seca
durante dos horas a 120°C en vacío. De esta manera se obtiene
1 g de la sustancia deseada de p. de f. 183-186°C.

EJEMPLO 31

10 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(ciclohexilaminometilenamino)-
s-triazolo/4,3-b/ piridazina:

1,2 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-etoxime
tilenamino-s-triazolo/4,3-b/ piridazina bruta, disueltos en 13
ml de mezcla (7:3) de isopropanol-dioxano, se mezclan a 20°C
15 con 1,5 ml de ciclohexilamina, después de 30 minutos se filtra
con succión el producto cristalizado precipitado, se lava con
isopropanol y con agua, y se seca en vacío a 120°C durante dos
horas, obteniéndose 0,8 g de la sustancia deseada con un p. de
f. de 198-200°C.

20 EJEMPLO 32

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(4-hidroxi-1-piperidinil-
metilenamino)-s-triazolo/4,3-b/ piridazina.

1,2 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-etoxime
tilenamino-s-triazolo/4,3-b/ piridazina bruta, disueltos en 13
25 ml de mezcla (7:3) de isopropanol-dioxano, se mezclan con agi-



tación a 20°C con 4-hidroxi-piperidina, después de agitar ul-
teriormente durante 30 minutos se filtra con succión el pro-
ducto cristalizado precipitado, se lava con isopropanol y con
agua, se seca a 120°C en vacío y de este modo se obtienen
5 0,6 g de la sustancia deseada de p. de f. 188-190°C.

De manera análoga:

a partir de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-etoximetilenamino-
s-triazolo/4,3-b/ piridazina y 4-metilpiperidina se obtiene la
3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(4-metil-piperidino-metile
10 namino)-s-triazolo/4,3-b/ piridazina.

EJEMPLO 33

1-metil-2-3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(s-triazolo/4,3-b/
piridazinil)-imino-7-pirrolidina.

A 1,5 ml de N-metilpirrolidóna en 7 ml de dioxano
15 se añaden con agitación a 30-35°C 1,4 ml de oxiclورو de fós-
foro, se agita ulteriormente durante 1 hora, se añaden 2 g de
3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-amino-s-triazolo/4,3-b/ piri-
dazina, se agita ulteriormente durante 1,5 horas a 35-40°C, se
vierte en 100 ml de agua helada, se filtra con succión de un pg
20 co de material no disuelto, se alcaliniza claramente el produc-
to filtrado transparente con amoníaco acuoso concentrado, el
producto cristalizado que precipita de este modo se filtra con
succión, se lava con agua y con etanol, y de esta manera, des-
pués de secar a 100°C en vacío, se obtienen 1,72 g de producto
25 bruto, que después de recristalización en 25 ml de mezcla (7:3)
de dioxano-isopropanol (adición de carbón !) proporciona 1 g
de la sustancia deseada de p. de f. 228-231°C.



EJEMPLO 34

N-3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-s-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il-N'-dietil-acetamidina.

5 A 2 ml de dietilacetamida en 7 ml de dioxano se añaden con agitación 1,4 ml de oxiclورو de fósforo a 35-40°C, se mantiene durante 2 horas a esta temperatura, luego se agregan 2 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-amino-s-triazolo [4,3-b]piridazina, se agita posteriormente a 35-40°C nuevamente durante 2 horas, se vierte a continuación en 100 ml de agua
10 helada, se filtra con succión de un poco de subproductos, se ajusta a aproximadamente pH 10 con amoníaco acuoso concentrado, se filtra con succión el material precipitado, el producto filtrado se deja reposar a la temperatura ambiente durante la noche, se filtra con succión el producto cristalizado de
15 la sustancia deseada que resulta de este modo, se le seca en vacío después de lavar con agua. Rendimiento: 0,26 g, p. de f. 203-205°C.

EJEMPLO 35

20 1-metil-2-3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(s-triazolo [4,3-b]piridazinil)-imino-piperidina.

A una mezcla de 1,8 ml de N-metil-2-piperidona en 7 ml de dioxano se añaden con agitación a 35-40°C 1,6 ml de oxiclورو de fósforo, se agita ulteriormente durante una hora, se mezcla con 2 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-amino-s-triazolo[4,3-b]piridazina, se agita ulteriormente
25



durante 1,5 horas a 35-40°C, luego se vierte en 100 ml de agua helada, se filtra con succión un poco de material no disuelto, se ajusta el producto filtrado a aproximadamente pH 10 con amoníaco concentrado, se enfría, se filtra con succión el producto cristalizado precipitado, se lava con agua, se le disuelve en ácido clorhídrico acuoso diluido, se separa de nuevo de un poco de material de partida no disuelto, se alcaliniza con amoníaco acuoso concentrado, se filtra con succión el producto cristalizado resultante después de haber enfriado, se lava con agua, se seca y se le recrystaliza (1,05 g) en 13 ml de dioxano (con carbón !), obteniéndose 0,83 g del compuesto deseado de p. de f. 231-232°C.

EJEMPLO 36

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-s-triazolo[4,3-b]piridazina.

4 g de tetraacetato de plomo se suspende en 40 ml de ácido acético glacial, se añaden con agitación a 50-60°C 1,5 g de hidrazona obtenida a partir de 1,55 g de 5-nitro-1-metilimidazol-2-aldehído y 1,1 g de clorhidrato de 3-hidrazinopiridazina (preparado por calentamiento durante 30 minutos en 20 ml de metanol acuoso al 50% a 50°C y subsiguiente neutralización con acetato de sodio), se agite ulteriormente durante 15 minutos, se concentra fuertemente en vacío, el producto cristalizado resultante se filtra con succión, se tritura con agua y se seca durante dos horas a 120°C en vacío, obteniéndose 1,05 g del compuesto deseado de p. de f. 235-237°C.



De manera análoga;

a partir de 10 g de 5-nitro-1-metil-imidazol-2-aldehído y 10,2 g de 3-hidrazino-6-cloro-piridazina se obtienen 9,7 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo[4,3-b]piridazina; p. de f. después de recristalización en dioxano (con carbón !) 213-214°C.

EJEMPLO 37

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-metoxi-s-triazolo[4,3-b]piridazina.

1,96 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo[4,3-b]piridazina bruta se disuelven en 35 ml de mezcla (1:1) de dioxano-metanol, se añaden 0,84 g de metilato de sodio, se calienta durante una hora a reflujo, luego la solución se concentra por evaporación en vacío, se tritura el residuo con agua, se filtra con succión, se seca a 120°C en vacío, y de esta manera se obtienen 0,64 g del compuesto deseado de p. de f. 193-198°C.

EJEMPLO 38

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-azido-s-triazolo[4,3-b]piridazina

0,56 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo[4,3-b]piridazina se disuelven en 12 ml de dimetil sulfóxido acuoso al 90% en caliente, se añaden 0,46 g de azida sólida y luego 1 ml de ácido clorhídrico 2 N y se agita durante alrededor de 60 minutos a aproximadamente 95°C, resul-

411710



tando después de aproximadamente 3 minutos una solución transparente, a partir de la cual después de 5 minutos más se inicia cristalización. Luego se deja enfriar y después de reposar durante una hora se filtra con succión, se lava con agua, con etanol y con éter, y después de secar a aproximadamente 110°C en vacío se obtienen 0,5 g de producto cristalizado bruto (p. de f. 208-212°C; formación de espuma). Después de recristalización en 11 ml de dioxano resultan 0,35 g del compuesto deseado de p. de f. 208-210°C (formación de espuma).

De manera análoga, a partir de 2,1 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo/4,3-b/ piridazina y 1,13 g de metansulfonato sódico, se obtienen 1,8 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-metil-sulfonil-s-triazolo/4,3-d/ piridazina; p. de f. 202-204°C.

EJEMPLO 39

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-ciano-s-triazolo/4,3-b/ piridazina

15,8 g de hidrazona, obtenida a partir de 5-nitro-1-metil-imidazol-2-aldehído y 3-hidrazino-6-ciano-piridazina (p. de f. 246-252°C) se suspenden en 290 ml de ácido acético glacal, se incorporan a 50°C, en porciones, bajo agitación, 33,5 g de tetraacetato de plomo, se mantiene durante 30 minutos más a 50°C, luego se concentra la solución por evaporación en vacío a 50°C de temperatura del baño, se tritura el residuo con agua helada, se filtra con succión, y de este modo después de secar se obtienen 12,8 g de producto bruto (p. de f. 182-190°C),



que son disueltos en 320 ml de cloruro de etileno caliente y son tratados con carbón. El producto filtrado transparente es concentrado en vacío a un volumen de alrededor de 30 ml; de este modo se obtienen 7 g del compuesto deseado de p. de f. 212-216°C.

La hidrazona empleada como material de partida es preparada del siguiente modo:

10,9 g de 5-nitro-1-metil-imidazol-2-aldehído se suspenden en 156 ml de agua, se añaden 47 ml de ácido clorhídrico 2 N y se calienta a 50°C. Se separa de un poco de material no disuelto, al producto filtrado transparente se añade en chorro fino la solución de 12,5 g de 3-hidrazino-6-ciano-piridazina en 203 ml de metanol y se agita durante 5 minutos a 50°C. Después de enfriar y de dejar reposar durante 30 minutos a la temperatura ambiente se lleva la suspensión a pH 6 hasta 7 con amoníaco metanólico, se filtra con succión, y el producto cristalizado se lava con metanol acuoso al 50% y con éter. De este modo se obtienen 15,8 g de la hidrazona deseada.

EJEMPLO 40

20 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-carboetoxi-s-triazolo[4,3-b]piridazina

7,5 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-ciano-s-triazolo[4,3-b]piridazina se ponen en ebullición con 225 ml de ácido clorhídrico etanólico al 17% durante tres horas a reflujo, se deja reposar a la temperatura ambiente durante la noche, luego se filtra con succión de un poco de producto cristalizado,



el producto filtrado transparente se concentra por evaporación en vacío, el residuo de concentración por evaporación se tritura con solución acuosa de carbonato de sodio, y de este modo después de filtrar con succión se obtienen 7,08 g de producto
5 cristalizado bruto; 0,8 g de éstos se recrystalizan en 8 ml de mezcla (6:4) de dioxano-etanol (adición de carbón !) y de esta manera se obtienen 0,42 g del compuesto deseado de p. de f. 180-182°C.

EJEMPLO 41

10 3-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil)-6-hidrazino-s-triazolo/4,3-b/
piridazina

3 g de 3-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo/4,3-b/ piridazina se disuelven en 30 ml de mezcla (1:1) de dioxano-metanol, se añaden con agitación a 20-25°C
15 3 ml de hidrato de hidrazina, después de agitar ulteriormente durante 45 minutos se filtra con succión el producto cristalizado resultante, se lava ulteriormente con la citada mezcla de disolvente y se seca a 120°C en vacío; se obtienen 0,66 g de la sustancia deseada de p. de f. 216-223°C (formación de espuma).
20

EJEMPLO 42

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-carboxi-s-triazolo/4,3-b/
piridazina

5,8 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-carboetoxi-s-triazolo/4,3-b/ piridazina se calientan con 18,3 ml de ácido
25

411710



173

fórmico acuoso al 90% y 2,75 ml de ácido metansulfónico duran-
te tres horas a 130°C (temperatura del baño, refrigerador a
reflujo !); luego se añaden a esto 80 ml de agua, el producto
cristalizado precipitado se filtra con succión después de haber
5 reposado durante una hora, se lava con agua y se obtienen
4,85 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-carboxi-s-triazolo/4,3-b/piridazina. P. de f. 257-260°C. 1 g de éstos recrís-
talizado en 15 ml de dioxano (con carbon !) proporciona 0,6
g de p. de f. 260-262°C (formación de espuma).

10

EJEMPLO 43

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-carbamoil-s-triazolo/4,3-b/
piridazina

15

1,54 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-carboxi-
s-triazolo/4,3-b/piridazina bruta de p. de f. 257-260°C se po-
nen en ebullición a reflujo durante una hora con 16 ml de clo-
ruro de tionilo, la solución se concentra por evaporación, el
residuo se tritura con tricloroetileno, se filtra con succión
el material no disuelto y el cloruro de ácido bruto así obteni-
do se tritura inmediatamente con 10 ml de amoníaco acuoso con-
20 centrado, luego se agita ulteriormente durante 1,5 horas más a
la temperatura ambiente, y después de filtrar con succión y la-
var con agua se obtiene 1 g de la sustancia deseada. Después
de recristalización en 15 ml de dimetilformamida acuosa al 80%
(adición de carbón !) el p. de f. es de 272-275°C (formación de
25 espuma), rendimiento 0,7 g.



De manera análoga:

5 a partir de 1 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-carboxi-
s-triazolo/4,3-b/ piridazina, cloruro de tionilo y 10,5 ml de
metilamina acuosa al 3% se obtienen 0,48 g de 3-(5-nitro-1-
metil-2-imidazolil-6-(N-metil-carbamoil-s-triazolo/4,3-b/ pirida
zina; p. de f. 268-270°C (formación de espuma).

EJEMPLO 44

3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(N-n-butyl-carbamoil)-s-
triazolo/4,3-b/ piridazina.

10 La preparación se efectúa se modo análogo a las
prescripciones del Ejemplo 43. A partir de 1,4 g de 3-(5-nitro-
1-metil-2-imidazolil)-s-triazolo/4,3-b/ piridazin-6-cloruro de
ácido carboxílico bruto y 16,4 ml de solución acuosa al 6% de
n-butilamina, después de agitar bien a fondo durante una hora
15 a la temperatura ambiente se obtienen 0,5 g de 3-(5-nitro-1-
metil-2-imidazolil)-6-(N-n-butyl-carbamoil)-s-triazolo/4,3-b/
piridazina. P. de f. 136-138°C.

EJEMPLO 45

20 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-morfolino-s-triazolo/4,3-b/
piridazina

Método I

25 A una solución de 1,4 g de 1-metil-2-nitroimidazol-5-
carbaldehido-(6-morfolino-3-piridazinil)-hidrazona en 9 ml de
ácido trifluoracético y 9 ml de ácido acético glacial se añaden
a la temperatura ambiente 2,8 g de tetraacetato de plomo. La



temperatura interna sube de este modo a 38°C. A continuación se agita ulteriormente durante 30 minutos a 55-60°C y luego se concentra en vacío. A partir del residuo de color pardo negro se separa por cristalización un producto de color amarillo, que es lavado con agua helada. De este modo se obtienen 0,7 g (50% de la teoría) del compuesto deseado, que es idéntico a un producto preparado de otro modo.

La 1-metil-2-nitroimidazol-5-carbaldehído-(6-morfolino-3-piridazinil)-hidrazona utilizada como material de partida es preparada del siguiente modo:

5,5 g de 1,5-dimetil-2-nitro-imidazol (J. Med. Chem. 12, 779, 1969) son disueltos en 61 ml de ácido acético glacial y 60,5 ml de anhídrido acético, se añaden gota a gota, con agitación y enfriamiento con hielo, 9,1 ml de ácido sulfúrico concentrado y a continuación se añaden en porciones 10,7 g de trióxido de cromo, observándose un ligero desprendimiento de calor. Después de agitar ulteriormente durante 30 minutos a 30°C se vierte sobre hielo, se neutraliza y se extrae con cloroformo. El extracto es lavado con agua, secado y concentrado por evaporación. De esta manera se obtienen 7,8 g (78% de la teoría) de un aceite, que cristaliza a fondo gradualmente. De acuerdo con el peso molecular determinado por espectrometría de masas, se trata del diacetato del 1-metil-2-nitro-imidazol-5-carbaldehído; 2,8 g de este compuesto son agitados a reflujo durante 30 minutos en 28 ml de metanol y 2,8 ml de ácido clorhídrico concentrado con 1,95 g de 3-hidrazino-6-morfolino-piridazina (C. A. 68, 59598 h, 1968). Luego se neutraliza con ace-

411710



tato de sodio, resultando una suspensión de color amarillo naranja. Se filtra con succión, se lava con agua y con metanol. Rendimiento: 0,95 g (29% de la teoría) de 1-metil-2-nitro-imidazol-5-carbaldehído-(6-morfolino-3-piridazinil)-hidrazona, p. de f. 268-271°C (con descomposición).

Método II

1 g de 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil-6-cloro-s-triazolo/4,3-b/7piridazina son suspendidos en 10 ml de morfina y son agitados a la temperatura ambiente durante una hora. Luego, después de controlar por cromatografía en capa delgada el completamiento de la reacción, se mezcla con 40 ml de agua, se filtra con succión, se lava con agua y con metanol. De este modo se obtiene 1 g (85% de la teoría) del producto deseado de p. de f. 242-244°C. El punto de fusión mezclado con el producto preparado según el método I no tiene depresión.

Método III

0,55 g de 3-(1-metil-2-amino-5-imidazolil)-6-morfolino-s-triazolo/4,3-b/7piridazina son diazotados en ácido tetrafluorobórico y son hechos reaccionar con nitrito de sodio en presencia de polvo de cobre (prescripción análoga a la preparación de 1,5-dimetil-2-nitro-imidazol a partir del correspondiente compuesto amínico en J. Med. Chem. 12, 779, 1969). Se obtiene el producto deseado en forma de cristales amarillos,



cuya identidad con el compuesto preparado según el método I es demostrada por cromatografía en capa delgada y por espectro de masas.

5 De manera análoga, a partir de 1,6 g de clorhidrato de 3-(1-metil-2-amino-5-imidazolil)-s-triazolo/4,3-b7piridazina se obtienen 0,5 g de 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-s-triazolo/4,3-b7piridazina que son purificados por cromatografía en columna. Los cristales de color amarillo naranja funden a 222-225°C (con descomposición).

10 EJEMPLO 46

3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo/4,3-b7piridazina.

15 0,8 g del diacetato de 1-metil-2-nitro-imidazol-5-carbaldehído son agitados a reflujo en 6,5 ml de metanol y 0,65 ml de ácido clorhídrico concentrado con 0,4 g de 3-hidrazino-6-cloro-piridazina. Después de 5 minutos se enfría, se filtra con succión, se neutraliza con solución de bicarbonato y se lava con agua y metanol.

20 De este modo se obtienen 0,5 g (64% de la teoría) de 1-metil-2-nitro-imidazol-5-carbaldehído-(6-cloro-3-piridazil)-hidrazona. 3,5 g de esta hidrazona son hechos reaccionar en 56 ml de ácido acético glacial con 7,2 g de tetraacetato de plomo y de este modo se obtienen 1,65 g (47% de la teoría) de 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo/4,3-b7piridazina de p. de f. 192-195°C. El peso molecular es confirmado.
25 por el espectro de masas.

411710



73

EJEMPLO 47

3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-dimetilamino-s-triazolo/4,3-b/
piridazina

5 0,5 g de 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-cloro-s-
triazolo/4,3-b/piridazina son disueltos con calentamiento en
10 ml de dimetilformamida y se introduce dimetilamina gaseosa
a 60°C durante 15 minutos. Luego la suspensión resultante es
diluida con 6 ml de agua, se filtra con succión, se lava pri-
mero con dimetilformamida acuosa, luego con agua y finalmente
10 con metanol. De esta manera se obtienen 0,4 g (78% de la
teoría) del producto deseado en forma de cristales de color
amarillo de p. de f. 261-263°C (con descomposición).

EJEMPLO 48

15 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-N-metil-N-(β-dimetilaminoe
til)-amino-7-s-triazolo/4,3-b/piridazina.

20 0,65 g de 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-cloro-s-
triazolo/4,3-b/piridazina son hechos reaccionar durante 15
minutos a 60°C en 13 ml de dimetilformamida con 0,5 g de trime-
til-etilendiamina. Con un tratamiento análogo a como se des-
cribe en el Ejemplo 47 se obtienen 0,6 g (75% de la teoría) del
compuesto deseado en forma de cristales de color amarillo de
p. de f. 196-198°C.

EJEMPLO 49

25 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-amino-s-triazolo/4,3-b/
piridazina

411710



1,3 g de 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo/4,3-b/ piridazina son disueltos en 10 ml de dimetilsulfóxido, se añaden 0,7 g de sal sódica del ácido metansulfínico y se agita a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Luego, la suspensión se diluye con agua, se filtra con succión, se lava con agua, con metanol y finalmente con éter. De este modo se obtienen 1,4 g (93% de la teoría) de 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-metil-s-triazolo/4,3-b/ piridazina de p. de f. 245-249°C (con descomposición). 4,9 g de esta sustancia son disueltos en 120 ml de dimetilsulfóxido y a la temperatura ambiente se introduce amoníaco gaseoso durante 45 minutos. La suspensión resultante es filtrada con succión y los cristales de color amarillo son lavados con agua, con metanol y finalmente con éter. De este modo se obtienen 3,8 g (97% de la teoría) del compuesto deseado, que al calentar a 315°C comienza a sinterizar y se descompone lentamente a 325°C.

EJEMPLO 50

3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-(dimetilamino-metilenamino)-s-triazolo/4,3-b/ piridazina.

0,3 g de 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-amino-s-triazolo/4,3-b/ piridazina son calentados a 100°C durante dos horas con agitación en una mezcla de 0,5 ml de dimetilformamida-diethyl acetal y 0,3 ml de dimetilformamida. Luego la suspensión es enfriada, diluida con alcohol, filtrada con succión y lavada con alcohol. De este modo se obtienen 0,3 g (83% de la teoría) del compuesto deseado en forma de cristales de color amarillo de p. de f. 233-235°C.

411710



EJEMPLO 51

3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-formilamino-s-triazolo/4,3-b/
piridazina

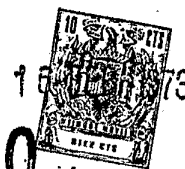
1 g de 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-amino-s-
5 triazolo/4,3-b/piridazina son suspendidos en 20 ml de anhídri-
do mixto de ácido acético y ácido fórmico y son agitados a una
temperatura del baño de 80°C. Después de 4 horas se enfría, se
filtra con succión y los cristales de color amarillo se lavan
con metanol. Después de recrystalizar en alcohol-dioxano se ob-
10 tienen 0,55 g (50% de la teoría) del compuesto formílico desea-
do de p. de f. 224-226°C (desprendimiento de gases).

EJEMPLO 52

3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-(4-metil-1-piperazinil-metilen-
amino)-s-triazolo/4,3-b/piridazina

15 0,4 g de 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-(etoxime-
tilenamino)-s-triazolo/4,3-b/piridazina (obtenida a partir del
compuesto amínico descrito en el Ejemplo 49 por calentamiento
con ortoéster trietílico de ácido fórmico en presencia de anhí-
drido acético), son disueltos en una mezcla de 3 ml de dioxano,
20 7 ml de isopropanol y 3 ml de dimetilformamida, son mezclados a
40°C con 0,2 g de N-metil-piperazina y son agitados ulterior-
mente durante 30 minutos. Después de un corto tiempo se efectúa
cristalización. Los cristales de color amarillo son filtrados
con succión y lavados con éter. De este modo se obtienen 0,25 g
25 (53% de la teoría) del compuesto deseado de p. de f. 233-235°C.

411710



EJEMPLO 53

3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-(piperidino-metilen-amino)-s-triazolo[4,3-b]piridazina.

5 1,1 g de 3-(1-metil-2-nitro-5-imidazolil)-6-amino-s-triazolo[4,3-b]piridazina son suspendidos en 1,1 ml de dimetilformamida, son mezclados con 2 g de dimetoximetilpiperidina y son agitados a 100°C durante 1,5 horas. Luego se enfría, se mezcla con metanol y se filtra con succión. Después de recristalización en metanol con adición de un poco de dimetilformamida se obtienen 0,75 g (50% de la teoría) del compuesto deseado en forma de cristales de color amarillo de p. de f. 205-208°C.

10

EJEMPLO 54

3-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil)-6-(dimetilaminometilenamino)-s-triazolo[4,3-b]piridazina.

15 A una mezcla de 1,4 ml de dimetilformamida en 7 ml de dioxano se añaden con agitación a 30-35°C 1,6 ml de oxiclórico de fósforo, se agita ulteriormente durante una hora, se añaden 2 g de 3-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil)-6-amino-s-triazolo[4,3-b]piridazina bruta, se agita ulteriormente durante 1,5 horas a 35-40°C, luego se vierte en 100 ml de agua helada, se filtra con succión un poco de material no disuelto, se alcaliniza con amoníaco acuoso concentrado enfriando con hielo, después de algún reposo se filtra con succión el producto cristalizado resultante, se lava con agua, se seca a 120°C en vacío y se

20

25 le recristaliza (1,8 g) en 50 ml de isopropanol (con carbón !), obteniéndose 1,2 g de la sustancia deseada. P. de f. 198-200°C

411710



(a partir de 193°C, modificación).

EJEMPLO 55

3-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil)-6-amino-s-triazolo[4,3-b]piridazina.

5 5 g de 3-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil)-6-cloro-s-triazolo[4,3-b]piridazina, suspendidos en 33 ml de dimetilsulfóxido, se mezclan con 2,6 g de la sal sódica del ácido metan sulfínico, se agita durante 1,5 horas a 20°C, se introduce amoníaco gaseoso con agitación durante 30 minutos a 50°C, después
10 de enfriamiento se diluye con 65 ml de agua, se filtra con succión el material precipitado, se lava con agua y se seca; de este modo se obtienen 4,14 g de 3-(5-nitro-1-etil-imidazolil)-6-amino-s-triazolo[4,3-b]piridazina bruta de p. de f. 218-222°C.

EJEMPLO 56

15 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-(di-n-propilamino-metilenamino)-s-triazolo[4,3-b]piridazina.

 1,2 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-etoximetilenamino-s-triazolo[4,3-b]piridazina bruta disueltos en 13 ml de mezcla (7:3) de isopropanol-dioxano, se mezclan con agi
20 tación a 20°C con 1,6 ml de Di-n-propilamina, se agita ulteriormente durante 30 minutos, se concentra luego por evaporación en vacío, el residuo oleoso se tritura con isopropanol-agua (1:1), se filtra con succión el material no disuelto, se le re-
25 cristaliza en 12 ml de isopropanol-agua (1:1) (con carbón !), y de este modo, después de secar a 100°C en vacío, se obtienen



0,7 g del compuesto deseado de p. de f. 155-157°C.

EJEMPLO 57

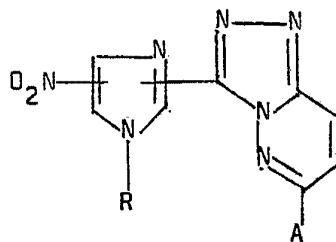
3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-etoximetilenamino-s-triazolo
/4,3-b/piridazina.

5 1,15 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-amino-s-
 triazolo/4,3-b/piridazina se agitan con 15 ml de ortoéster etí
 lico de ácido fórmico y 7,5 ml de anhídrido acético a una tem-
 peratura del baño de 130°C, luego se concentra por evaporación
 en vacío a 70°C, y de este modo se obtiene como residuo 3-(5-
 10 nitro-1-metil-2-imidazolil)-6-etoximetilen-amino-s-triazolo
 /4,3-b/piridazina bruta. Una muestra de ésta, triturada con
 etanol, funde a 134-135°C.

-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

15 1.- Procedimiento para la preparación de nitroimida-
 zolil-triazolo-piridazines de la fórmula general I



(I) ,

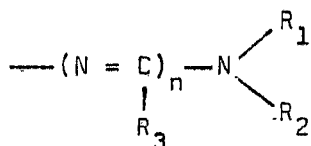
20 en la que R significa hidrógeno o un radical alcoholo inferior,
 que está sustituido eventualmente en posición 2 por un grupo





hidroxi, aciloxi inferior o alcoxi inferior, A significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo azido, ciano, alcoholo inferior, alcoxi, alcoholitio, alcoholisulfonilo, carboxi, alcoxi carbonilo inferior, alcoxycarbonimidoilo inferior o un grupo hidrazino, carbamoilo, amidino o carboximidohidrazido eventualmente sustituido por uno o dos grupos acilo inferior, alcoholo inferior o cicloalcoholo inferior, o el radical

10



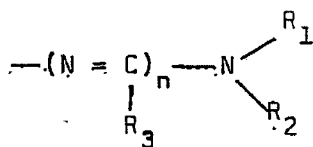
15

20

25

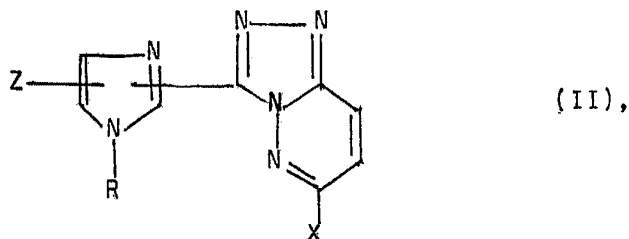
en donde R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, un grupo acilo inferior, alcoxycarbonilo, un radical alcoholo de cadena recta, ramificado o cíclica, que eventualmente contiene un grupo hidroxi, alcoxi o un grupo amino eventualmente sustituido por uno o dos grupos acilo o alcoholo, y R_1 y R_2 significan conjuntamente un puente alcoholeno con 3 a 6 átomos de carbono, que puede estar interrumpido por nitrógeno eventualmente alcoholado por un grupo alcoholo inferior, oxígeno o azufre, y puede estar sustituido por un grupo hidroxilo o alcoxi, o conjuntamente pueden significar un radical dialcoholisulfimino inferior o dialcoholisulfoximino inferior, R_3 significa hidrógeno o un radical alcoholo inferior, pudiendo R_3 y R_2 formar también conjuntamente un puente alcoholeno con 3 ó 4 átomos de carbono y n significa los números 0 ó 1, así como de sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque a) en el caso en que A signifique el radical





se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

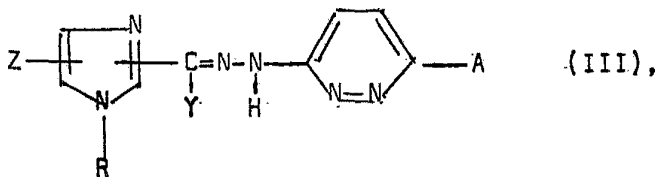
5



en la que X representa un grupo reactivo, Z significa un grupo nitro o amino y R tiene los significados anteriores, con una amina eventualmente sustituida de modo adecuado o con un derivado de dicha amina, y a continuación, de manera de por sí conocida, se introduce, desdobra o transforma un sustituyente del grupo amino; o b) se ciclisan compuestos de la fórmula general III

10

15



en la que R, Z y A tienen los significados arriba citados e Y representa hidrógeno, un grupo hidroxilo o amino, y eventualmente a continuación, de manera de por sí conocida, se transforma uno de los radicales A en otro radical A con los significados arriba citados, en el caso en que Z signifique un grupo amino, se transforma éste en un grupo nitro y los compues-

20

411710



tos obtenidos se transforman en caso deseado en sales farmacológicamente compatibles.

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NITROIMIDAZOLIL-TRIAZOLO-PIRIDAZINAS.

5

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de cincuenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 FEB 1973

Grand

(Handwritten mark)