

417609

-6 AGO 1973

P.- 55.007

F-1983 B Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

Cl. Cl.: 007 D / A61K

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

establecida en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UN DERIVADO DE PIRIDO / 3,4-d 7 -
PIRIDAZINA"

(Clase Internacional 007d)

El presente invento se refiere a nuevos derivados de pirido[3,4-d]piridazina que poseen una acción diurética eficaz.

5 Han sido sintetizados muchas clases de diuréticos, y algunos de ellos se han aplicado en la práctica, ejemplos típicos de los cuales son los derivados de clorotiazida, la acetazolamida, el triamtereno, la trifrocina, la furosemida, etc.

10 Sin embargo, los diuréticos conocidos no son muy satisfactorios, debido a una o más desventajas tales como favorecer la excreción de potasio así como de sodio, causando efectos secundarios (por ejemplo, aumento del nivel de glucosa en la sangre y del nivel de ácido úrico en la sangre) con administración prolongada durante largos periodos, y mostrando
15 una actividad diurética bastante baja y una toxicidad bastante elevada.

Los autores del presente invento han efectuado investigaciones para crear un diurético eficaz que no esté acompañado por tales desventajas.

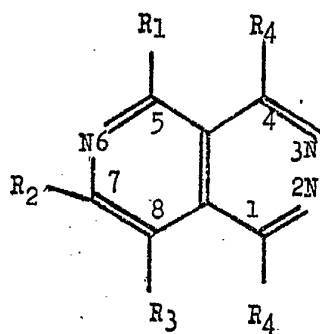
20 En consecuencia los autores del presente invento han sintetizado nuevos derivados de pirido[3,4-d]piridazina, y han encontrado que estos compuestos son útiles como diuréticos eficaces y mejorados.

25 El presente invento ha sido conseguido sobre la base de este descubrimiento.

Por consiguiente, el principal objeto del presente invento es crear nuevos derivados de pirido/3,4-d/piridazina, así como sus sales, que son útiles como diuréticos eficaces y mejorados. Otro objeto es crear un método industrialmente practicable para la producción de estos nuevos compuestos.

Los derivados de pirido/3,4-d/piridazina del presente invento son los representados por la siguiente fórmula general (I):

10



(I)

15

(en donde R₁ es hidrógeno o un grupo alcoholo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; R₂ es un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralcoholo de 7 a 8 átomos de carbono o un grupo fenilo, naftilo, furilo o piridilo sustituido o no sustituido, siendo el sustituyente un grupo alcoxi inferior de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoholo inferior de 1 a 3 átomos de carbono, halógeno o nitro; R₃ es hidrógeno o un grupo alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono; y R₄ es un

grupo morfolino, piperidino o pirrolidino sustituido o no sustituido, siendo el sustituyente metilo o etilo) y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

5 El grupo alcohol de 1 a 4 átomos de carbono representado por R_1 y R_2 se ilustra por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.

El grupo aralcohol representado por R_2 se ilustra por bencilo o fenetilo.

10 El grupo alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono representado por R_3 se ilustra por metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi.

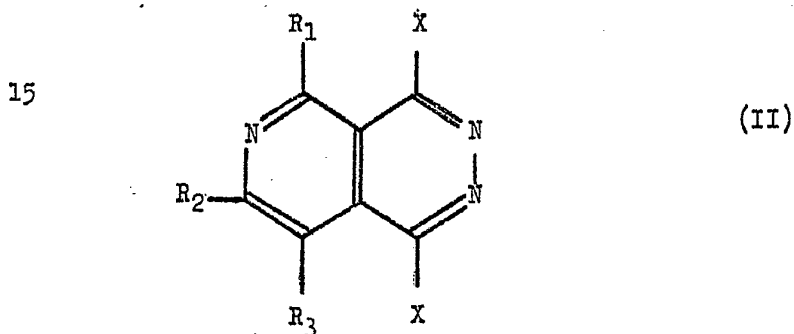
15 Con relación al sustituyente del resto R_2 , el grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono se ilustra por metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi; el grupo alcohol de 1 a 3 átomos de carbono se ilustra por metilo, etilo, n-propilo o isopropilo; y el halógeno se ilustra por cloro, bromo, flúor o yodo.

20 El resto R_2 y el resto R_4 pueden estar sustituidos como se ha mencionado anteriormente por uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes. Cuando el resto R_2 ó R_4 está sustituido por no menos de dos sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de
25 otros.

Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) incluyen las sales inorgánicas correspondientes, tales como la sal del ácido clorhídrico, la sal del ácido sulfúrico, la sal del ácido nítrico, la sal del ácido fosfórico o las análogas, así como las sales de ácidos orgánicos correspondientes, tales como la sal del ácido oxálico, la sal del ácido fumárico, la sal del ácido tartárico, la sal del ácido málico o similares.

El compuesto de la fórmula general (I) o su sal farmacéuticamente aceptable se prepara por el siguiente método (A) ó (B):

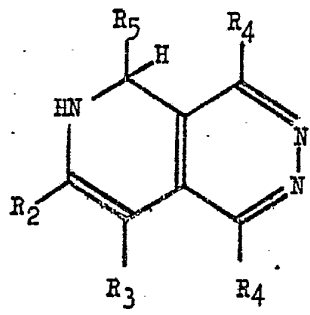
El método (A) que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II):



(en donde cada uno de R_1 , R_2 y R_3 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; y X es halógeno o un grupo tio) con una morfolina, piperidina o pirrolidina sustituida o

no sustituida, siendo el sustituyente metilo o etilo; y el método (B) que comprende oxidar un compuesto representado por la fórmula general (III):

5



(III)

10

(en donde cada uno de R₂, R₃ y R₄ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; y R₅ es un resto hidrocarbonado fácilmente separable.

El grupo tío que se ha de eliminar mediante la reacción anterior es usualmente un resto representado por la fórmula general: -S(O)_mR, en la que m es cero, uno o dos y R es un grupo alcohilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo aralcohilo de 7 a 8 átomos de carbono tal como bencilo o fenetilo o un grupo aromático tal como fenilo o tolilo.

20

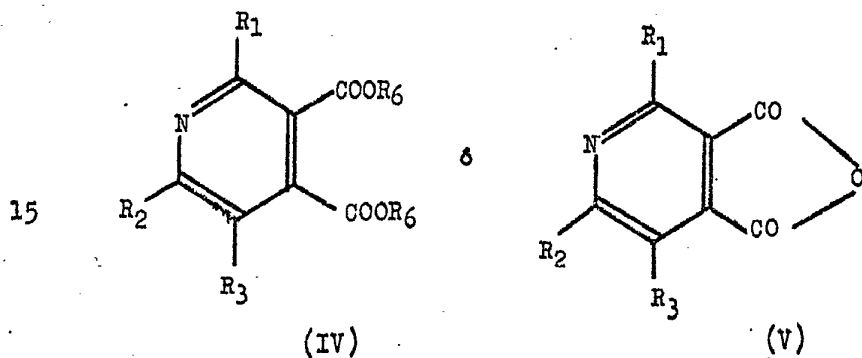
El resto hidrocarbonado fácilmente separable es usualmente un grupo aralcohilo de 7 a 8 átomos de carbono tal como bencilo o fenetilo, o un grupo alcohilo o alqueno de 1 a 4 átomos de carbono tal como isopropilo, terc-

-butilo, sec-butilo, alilo o similares. Es preferible que el grupo alcoholilo o alquenilo sea ramificado.

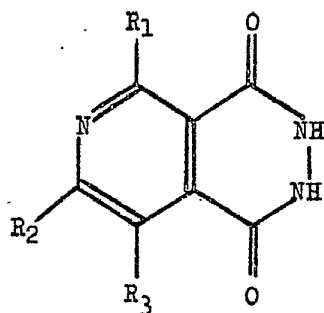
El halógeno representado por X se ilustra por cloro, bromo, flúor o yodo.

5 Cualquiera de los compuestos de partida (II) y (III) puede ser preparado por un método conocido o un método análogo.

El compuesto de partida de la fórmula general (II) en la cual X es halógeno se prepara por ejemplo mediante un método que comprende hacer reaccionar un
10 compuesto representado por la fórmula general (IV) ó (V):



(en donde cada uno de R₁, R₂ y R₃ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y R₆ es un grupo alcoholilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono) con hidrazina para producir un compuesto representado por la fórmula general (VI):
20

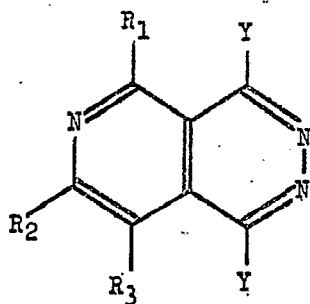


5

(VI)

(en donde cada uno de R_1 , R_2 y R_3 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), hacer reaccionar el compuesto (VI) así producido con oxihaluro de fósforo para producir un compuesto representado por la fórmula general (VII);

10

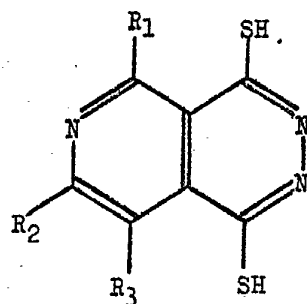


15

(VII)

(en donde cada uno de R_1 , R_2 y R_3 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente e Y es halógeno).

El compuesto de partida (II) en donde X es un grupo tio se produce por un método que comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (VII) con un hidrogenosulfuro metálico tal como hidrogenosulfuro de sodio para producir un compuesto representado por la fórmula general (VIII):



(VIII)

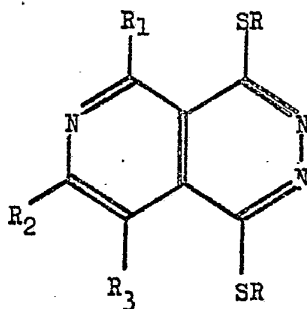
(en donde cada uno de R₁, R₂ y R₃ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) y hacer reaccionar el compuesto (VIII) así producido con un compuesto representado por la fórmula general (IX)

RZ

(IX)

(en donde R tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y Z es halógeno o un grupo sulfoniloxi aromático tal como un grupo p-toluensulfoniloxi) para producir un compuesto representado por la fórmula general (X):

5

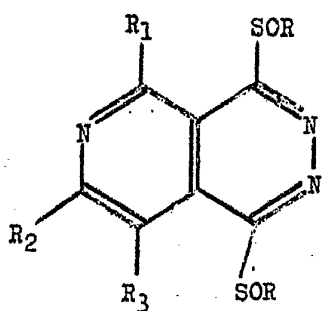


(X)

10 (en donde cada uno de R₁, R₂, R₃ y R tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), y opcionalmente hacer reaccionar el compuesto (X) así producido con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético o similar para producir un compuesto

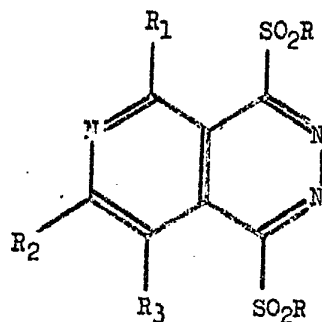
15 representado por la fórmula general (XI) y/o (XII):

5



(XI)

y/o



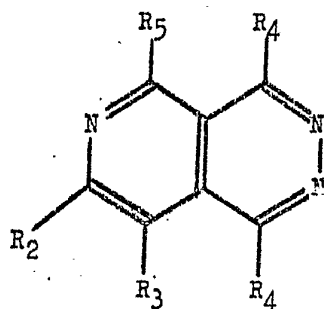
(XII)

(en donde cada uno de R₁, R₂, R₃ y R tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

10

El compuesto de partida de la fórmula general (III) se prepara por ejemplo, mediante un método que comprende producir un compuesto representado por la fórmula general (XIII):

15



(XIII)

(en donde cada uno de R₂, R₃, R₄ y R₅ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) de acuerdo con los mismos medios que se han descrito en el método (A) antes mencionado e hidrogenar el compuesto de la fórmula general (XIII) así
5 producido en presencia de un catalizador tal como paladio-carbono.

Con relación al método (A) partiendo del compuesto (II) en donde X es halógeno, la reacción se efectúa en presencia o ausencia de un disolvente de reacción. Puede emplearse cualquier disolvente que no interfiera la reacción y
10 tal disolvente se ilustra por alcoholes tales como alcohol metílico, alcohol etílico, etc.; éteres tales como tetrahydrofurano, éter etílico, etc.; hidrocarburos e hidrocarburos halogenados tales como benceno, cloroformo, etc.; y ésteres tales
15 como acetato de etilo, etc. Además, para eliminar el haluro de hidrógeno que se forma como subproducto en el transcurso de la reacción, se puede añadir al sistema de reacción un reactivo básico adecuado (por ejemplo, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.) en calidad de aceptor de ácido.

20 La cantidad de morfolina, piperidina o pirrolidina sustituida o no sustituida con respecto al compuesto de la fórmula general (II) usualmente no es menor de 2 moles por cada mol del compuesto (II). Cuando se emplea una cantidad de amina cíclica en exceso, la amina cíclica puede servir también
25 como disolvente de reacción así como aceptor de ácido.

La temperatura de reacción está comprendida usualmente en un margen de -20°C a 300°C , preferiblemente de 15°C a 150°C . La reacción se completa usualmente en un período de tiempo de reacción de 1 a 5 horas.

5 Con relación al método (A) partiendo del compuesto (II) en donde X es un grupo tio, las condiciones de reacción pueden ser las mismas que en el método (A) en donde X es halógeno. Pero en este caso, es aconsejable con el fin de obtener rendimientos más elevados que la reacción se efectúe bajo una presión elevada de 1 atm. a 100 atm. a una temperatura de 20°C a 300°C , y más preferiblemente de 50°C a 250°C .

En el método (B), la reacción se efectúa usualmente poniendo en contacto el compuesto de la fórmula general (III) con un agente oxidante. El agente oxidante puede ser un agente oxidante convencional, y tal agente oxidante se ilustra por ácido permangánico o permanganato; ácido nítrico; halógeno (por ejemplo, cloro, bromo); peróxido (por ejemplo, peróxido de hidrógeno); compuesto de ácido sulfúrico (por ejemplo, ácido de Caro); ácido oxácido (por ejemplo, ácido clórico, ácido bromico) o su sal; complejo de metal (por ejemplo, ferricianuro potásico) sal metálica (por ejemplo, cloruro férrico, sulfato cúprico); oxígeno o un gas que contiene oxígeno (por ejemplo aire); óxido metálico; nitrobenoeno; compuesto de yoduro u otros agentes oxidantes conocidos. Entre estos se pre-

fiere el ferricianuro potásico, el oxígeno, el aire o el nitrobenzeno.

5 Cuando se emplea ferricianuro potásico se recomienda que la mezcla de reacción se mantenga alcalina.

De modo conveniente puede emplearse cualquier disolvente que no moleste o interfiera la reacción, y tal disolvente se ilustra por agua, un disolvente hidrocarbonado tal como benceno, tolueno, xileno o similares, un disolvente hidrocarbonado halogenado tal como cloroformo, tetracloruro de carbono, diclorometano o similares, un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano, éter dietílico o similares, o sus mezclas, etc.

15 Usualmente la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre -10°C a 150°C , preferiblemente de 20°C a 100°C . La reacción se completa usualmente dentro de un período de tiempo de reacción de 1 a 10 horas.

20 La cantidad de agente oxidante con relación al material de partida de fórmula (III) está comprendida usualmente en el margen de un mol a 50 moles, preferiblemente de 1,2 moles a 20 moles por cada mol del compuesto (III).

Después de la reacción del método (A) o (B), el producto de reacción se recupera normalmente de la mezcla de reacción en la forma de una base libre de acuerdo con 25 medios convencionales, tales como concentración, cristalización,

cromatografía o similares. Naturalmente, el producto de reacción en la forma de la base libre puede ser convertido en la sal farmacéuticamente aceptable anteriormente mencionada por medios conocidos per se. Los compuestos objeto de la fórmula general

5

(I) así como sus sales farmacéuticamente aceptables tienen una acción diurética eficaz. En más detalles, los compuestos presentes tienen las siguientes propiedades.

(1) Los compuestos de este invento tienen una acción diurética eficaz y potente.

10

(2) Muestran una toxicidad extremadamente baja.

(3) Inducen la excreción por la orina de una gran cantidad de ion sodio, pero inducen la excreción por la orina de una cantidad relativamente pequeña de ion potasio, que es un elemento esencial para el cuerpo humano. Por lo tanto, la proporción de excreción Na^+/K^+ por la orina es relativamente elevada en los presentes compuestos.

15

(4) Los presentes compuestos pueden producir una respuesta diurética adicional muy marcada en los animales que sufren la diuresis máxima con los diuréticos conocidos. Este hecho sugiere que el mecanismo de la acción diurética de los presentes compuestos sea diferente del de los diuréticos conocidos. Así pues, la combinación de los presentes compuestos con otros diuréticos conocidos puede producir un efecto diurético aumentado.

20

25

Por lo tanto, los compuestos del presente in-

vento pueden ser usados como diuréticos y se administran pa
ra el fin per se o en la forma de una composición farmacéu-
ticamente aceptable en mezcla con un excipiente o coadyuvan-
te convencional y adecuado.

5 La composición farmacéutica puede tomar la
forma de tabletas, gránulos, polvos, cápsulas, inyecciones
y puede ser administrada por vía oral o parenteral.

La dosis diaria usual de los compuestos es-
tá comprendida en el margen de aproximadamente 10 a aproxi-
10 madamente 200 miligramos para hombres adultos en administra-
ción oral o de aproximadamente 5 a 100 miligramos en la ad-
ministración parenteral.

Para una explicación adicional del presen-
te invento, se dan los siguientes Ejemplos en los que la
15 expresión "parte(s) en peso" tiene la misma relación con
"parte(s) en volumen" que "gramo(s)" con "mililitro(s)".

Preparación de los materiales de partida

(1) Producción de 1,4-dicloro-7-(p-metoxife-
nil)-5-metil-pirido[3,4-d]piridazina
20 10 partes en peso de 3,4-dietoxicarbonil-6-
-(p-metoxifenil)-2-metilpiridina se incorporan en 40 partes
en volumen de hidrato de hidrazina, y la mezcla resultante
se lleva a reflujo durante tres horas. Los cristales preci-
pitados se recogen por filtración, se lavan con etanol y se
25 ponen en suspensión en 100 partes en volumen de agua. La mez

cla se acidifica mediante la adición de ácido acético para obtener 1,2,3,4,-tetrahidro-7-(p-metoxifenil)-5-metil-1,4-dioxopirido[3,4-d]piridazina en forma de finos cristales incoloros. Se prepara una mezcla de 3,0 partes en peso
5 de los cristales finos, 45 partes en volumen de oxiclóruo de fósforo y 4,5 partes en volumen de N,N-dimetilanilina. La mezcla se calienta a una temperatura del orden de 90 a 100°C durante tres horas. Luego, la mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Los cristales
10 precipitados se recogen por filtración, se lavan con éter, se recrystalizan en cloroformo para obtener el compuesto deseado que funde a 214-219°C (descomposición) en forma de agujas de color amarillo pálido.

(2) Producción de 1,4-dimetilmercapto-7--
15 -fenil-pirido[3,4-d]piridazina.

Se prepara una solución metanólica de hidrogenosulfuro de potasio, haciendo reaccionar 7 partes en peso de hidróxido de potasio, 150 partes en volumen de metanol y sulfuro de hidrógeno de acuerdo con métodos conocidos.
20 A la solución de hidrogenosulfuro de potasio se añaden 4,2 partes en peso de 1,4-dicloro-7--fenil-pirido[3,4-d]piridazina, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante tres horas. El metanol se evapora a presión reducida, y el residuo se añade a 50 partes en volumen de agua para
25 tener una solución. La solución se acidifica mediante adición

de ácido acético para precipitar cristales amarillos. Los cristales se recogen por filtración, se lavan con agua y se secan para obtener la 1,4-dimercapto-7-fenil-pirido[3,4-d]piridazina que funde a 212-215°C (con descomposición).

5 3,0 partes en peso del compuesto así preparado se añaden a 220 partes en volumen de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10%, seguido por la adición de 3,7 partes en peso de yoduro de metilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante tres horas para precipitar
10 cristales. Los cristales se recrystalizan en etanol para obtener 1,4-dimetilmercapto-7-fenilpirido[3,4-d]piridazina en forma de agujas incoloras que funden a 155°C.

(3) Producción de 1,4-dimorfolino-5-bencil-5,6-dihidro-7-fenilpirido[3,4-d]piridazina.

15 7,6 partes en peso de 2-amino-2-bencilacrilato de etilo y 8,1 partes en peso de 2-benzoilacetato de etilo se disuelven en 10 partes en volumen de metanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante cuatro días. El metanol se elimina por evaporación a presión reducida. Al residuo
20 se añaden 50 partes en volumen de hidrato de hidrazina y 10 partes en volumen de agua, y la mezcla resultante se lleva a reflujo durante 7,5 horas. Después de enfriar, los cristales precipitados se recogen por filtración y se lavan con metanol para obtener 9,0 partes en peso de la sal de hidrazinio de 1,4-
25 dihidroxi-5-bencil-7-fenil-pirido[3,4-d]piridazina.

9,0 partes en peso del producto se ponen en suspensión en ácido clorhídrico al 2,5%, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Los cristales precipitados se recogen por filtración y se lavan con metanol para obtener 7,3 partes en peso de 1,4-dihidroxi-5-bencil-7-fenilpirido[3,4-d]piridazina.

7,3 partes en peso del producto se añaden a una mezcla de 70 partes en volumen de oxiclورو de fósforo y 14 partes en volumen de dimetilanilina. La mezcla resultante se calienta a 100°C durante 1 hora, seguida por evaporación de la cantidad en exceso de oxiclورو de fósforo a presión reducida. El residuo se añade a agua helada, y los cristales precipitados se recogen por filtración y se recristalizan en cloroformo-éter para obtener 8,0 partes en peso 1,4-dicloro-5-bencil-7-fenilpirido[3,4-d]piridazina.

8,0 partes en peso del producto se disuelven en 60 partes en volumen de morfolina. La mezcla se calienta a 150°C durante dos horas, y la cantidad en exceso de morfolina se elimina por evaporación a presión reducida. Al residuo se añade etanol, y la mezcla se deja en reposo a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se reúnen y se lavan con etanol para obtener 8,0 partes en peso de 1,4-dimorfolino-5-bencil-7-fenil-pirido[3,4-d]piridazina que funde a 165-168°C.

3,0 partes en peso del producto se disuelven en 30 partes en volumen de ácido acético, seguido por la adición de

paladio-carbono. La hidrogenación catalítica se efectúa a presión atmosférica. Después de una hidrogenación de 21 horas, el catalizador se separa por filtración, y el filtrado se concentra para precipitar cristales amarillos. Los cristales se lavan con éter para obtener 1 parte en peso de 1,4-dimorfolino-5,6-dihidro-7-fenilpirido[3,4-d]piridazina, que funde a 168-170°C.

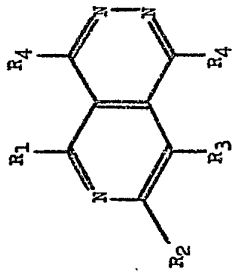
EJEMPLO 1

0,5 partes en peso de 1,4-dicloro-7-metil-8-metoxi-pirido[3,4-d]piridazina y 3,6 partes en peso de morfolina se calientan conjuntamente a 80°C durante 1,5 horas y, luego, se separa por destilación el exceso de morfolina. Al residuo se añade agua, con lo que se obtiene un precipitado aceitoso. El aceite se tritura con una pequeña cantidad de metanol para obtener cristales de 7-metil-8-metoxi-1,4-dimorfolino-pirido[3,4-d]piridazina. La recristalización en una mezcla de metanol y agua (1:3) proporciona cristales que funden a 145^o-146°C. Rendimiento 0,5 partes en peso.

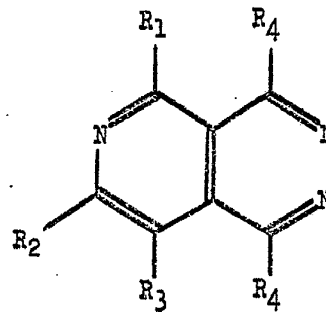
Análisis elemental para C₁₇H₂₄O₃N₅


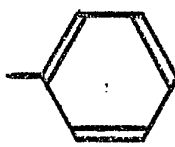
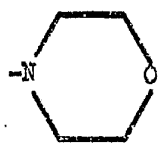
| | | |
|----|------------|--------------------------|
| 20 | Calculado | C 59,11; H 6,71; N 20,28 |
| | Encontrado | C 59,10; H 6,81; N 20,09 |

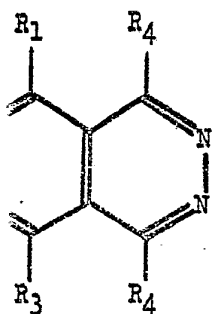
De acuerdo con una manera similar que la descrita en el Ejemplo 1, se obtienen los siguientes compuestos.



| R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Punto de fusión (°C) y aspecto | Análisis elemental (%) | Rendimiento (%) |
|----------------|------------------|-------------------|----------------|--|--|-----------------|
| H | -CH ₃ | -OCH ₃ | | 109 a 110°C agujas de color amarillo claro | Calo. C,66,83;H,7,97; N,20,51 Encont. C,66,58;H,7,75; N,20,31 | 62 |
| H | | H | | 158 a 172°C gránulos finos par- do claro | Calo. C,66,82;H,6,14; N,18,56 Encont. C,66,64;H,5,74; N,17,53 | 80 |






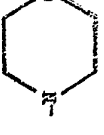
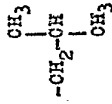
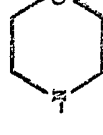


| R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Pun y a |
|----------------|---|-------------------|---|-------------------|
| H | -CH ₃ | -OCH ₃ |  | 109 agu ama |
| H |  | H |  | 158 grá do |

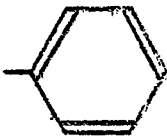
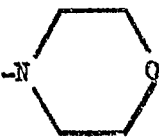
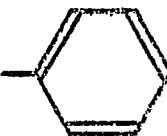

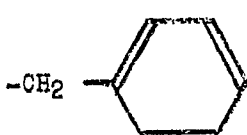
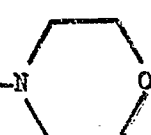
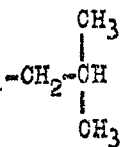



| R ₄ | Punto de fusión (°C) y aspecto | Análisis elemental (%) | Rendimiento (%) |
|--------------------|--|--|--------------------|
| H ₃ | 109 a 110°C agujas de color amarillo claro | Calo. C, 66,83; H, 7,97; N, 20,51 Encont. C, 66,58; H, 7,75; N, 20,31 | 62 |
| | 158 a 172°C gránulos finos par- do claro | Calo. C, 66,82; H, 6,14; N, 18,56 Encont. C, 66,64; H, 5,74; N, 17,53 | 80 |

(continuación)




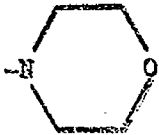
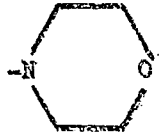
| R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Punto de fusión (°C) y aspecto | Análisis elemental (%) | Rendimiento (%) |
|----------------|---|-------------------|---|---|--|--------------------|
| H |  | H |  | 183°C gránulos finos amarillo claro | Calc. C, 67,50; H, 6,44; N, 17,89 Encont. C, 67,38; H, 6,43; N, 17,61 | 82 |
| H |  | H |  | 149 a 150°C placas amarillas | Calc. C, 73,96; H, 7,29; N, 18,75 Encont. C, 73,85; H, 7,31; N, 19,00 | 80 |
| H |  | -OCH ₃ |  | 174 a 175°C escamas de color amarillo claro | Calc. C, 65,65; H, 6,46; N, 16,62 Encont. C, 65,32; H, 6,22; N, 16,68 | 72 |
| H |  | -OCH ₃ |  | 123°C | Calc. C, 61,99; H, 7,54; N, 18,08 Encont. C, 61,99; H, 7,51; N, 18,02 | 80 |

(continuación)

| R_1 | R_2 | R_3 | R_4 | Punto y aspe |
|-------|---|-------------------|---|---------------------------|
| H |  | H |  | 183°C gránul amaril |
| H |  | H |  | 149 a placas |
| H |  | -OCH ₃ |  | 174 a escama amaril |
| H |  | -OCH ₃ |  | 123°C |

18.2.73
FC

(continuación)

| R ₃ | R ₄ | Punto de fusión (°C) y aspecto | Análisis elemental (%) | Rendimiento (%) |
|--|---|---|--|--------------------|
| H |  | 183°C gránulos finos amarillo claro | Calc. C, 67,50; H, 6,44; N, 17,89 Encont. C, 67,38; H, 6,43; N, 17,61 | 82 |
| H |  | 149 a 150°C placas amarillas | Calc. C, 73,96; H, 7,29; N, 18,75 Encont. C, 73,85; H, 7,31; N, 19,00 | 80 |
|  -OCH ₃ |  | 174 a 175°C escamas de color amarillo claro | Calc. C, 65,65; H, 6,46; N, 16,62 Encont. C, 65,32; H, 6,22; N, 16,68 | 72 |
| -OCH ₃ |  | 123°C | Calc. C, 61,99; H, 7,54; N, 18,08 Encont. C, 61,99; H, 7,51; N, 18,02 | 80 |

Ejemplo 2

2,0 partes en peso de 1,4-dicloro-7-fenil
pirido[3,4-d]piridazina se añaden a 20 partes en volumen
de 2-metilmorfolina, y la mezcla resultante se calienta a
5 130-140°C durante cuatro horas. La cantidad en exceso de 2-
metilmorfolina se elimina por evaporación a presión reduci-
da. Al residuo se añade agua para obtener cristales crudos,
que se recristalizan en n-hexano para obtener la 1,4-bis(2'-
-metilmorfolino)-7-fenilpirido[3,4-d]piridazina en forma de
10 prismas amarillos que funden a 75-81°C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{27}O_2N_5$

Calculado C 68,12; H 6,71; N 17,27

Encontrado C 68,26; H 6,95; N 16,49

En el método anterior, se emplea la misma
15 cantidad de 2,6-dimetilmorfolina en lugar de la 2-metilmor-
folina para obtener la 1,4-bis(2',6'-dimetilmorfolino)-7-
-fenilpirido[3,4-d]piridazina que funde a 248-250°C en for-
ma de agujas finas amarillas.

Análisis elemental para $C_{25}H_{31}O_2N_5$

20 Calculado C 69,25; H 7,21; N 16,16

Encontrado C 69,25; H 7,17; N 16,19

Ejemplo 3

1,0 parte en peso de 1,4-dicloro-7-(p-meto-
xifenil)-5-metilpirido[3,4-d]piridazina se añade a 10 par-
25 tes en volumen de morfolina, y la mezcla resultante se calien

ta a 130°C durante 3 horas. La cantidad en exceso de morfolina se elimina por evaporación a presión reducida, y se añade agua al residuo. Los cristales brutos se recogen por filtración y se recrystalizan en etanol para obtener 7-(p-metoxifenil)-5-metil-1,4-dimorfolinopirido[3,4-d]piridazina en forma de prismas de color gris, que funden a 206-209°C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{27}O_3N_5$

Calculado C 65,54; H 6,46; N 16,42

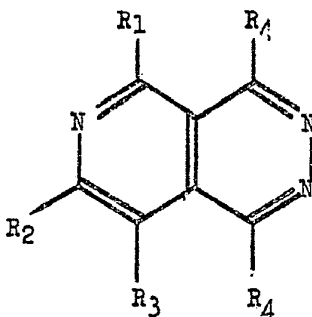
Encontrado C 65,42; H 6,26; N 16,55

10

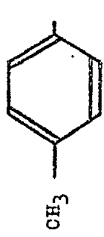
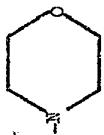
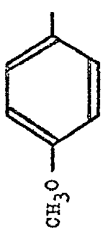
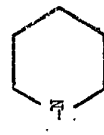
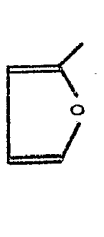
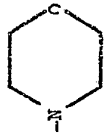
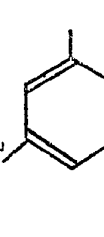
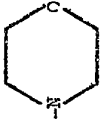
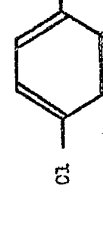
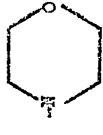
Los siguientes compuestos de la fórmula ge

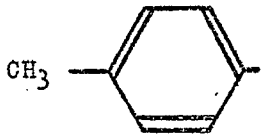
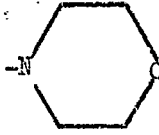
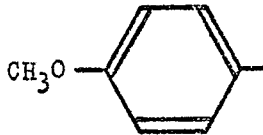

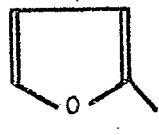
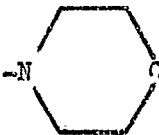
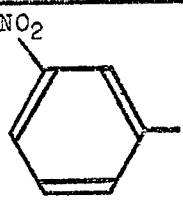
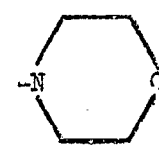
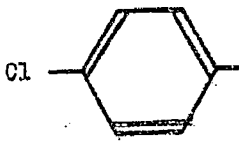
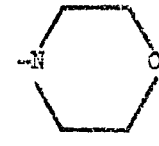
neral:

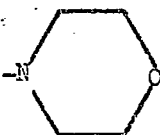
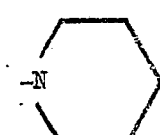
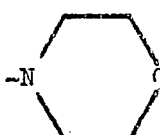
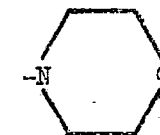

15



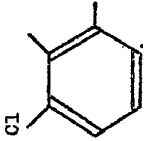
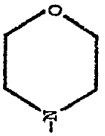
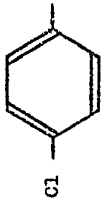
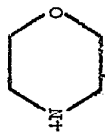
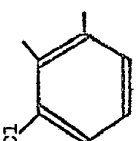
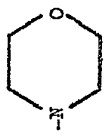
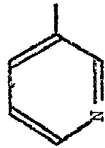
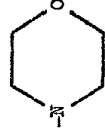
se preparan por una manera similar a la del procedimiento anterior.

| R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Punto de fusión (°C) y aspecto | Análisis elemental (%) |
|------------------|---|----------------|---|--|--|
| -CH ₃ |  | H |  | 222 a 224°C agujas de color amarillento claro | Calc. C, 68,12; H, 6,71; N, 17,27 Encont. C, 67,83; H, 6,75; N, 17,49 |
| -CH ₃ |  | H |  | 174 a 176°C agujas de color naranja-amarillento | Calc. C, 71,91; H, 7,48; N, 16,77 Encont. C, 71,95; H, 7,22; N, 16,54 |
| -CH ₃ |  | H |  | 163 a 164°C gránulos amarillos | Calc. C, 62,98; H, 6,08; N, 18,16 Encont. C, 63,52; H, 6,00; N, 18,03 |
| -CH ₃ |  | H |  | 218°C cristales pardos | Calc. C, 60,54; H, 5,54; N, 19,26 Encont. C, 60,12; H, 5,39; N, 18,70 |
| -CH ₃ |  | H |  | 246 a 247°C agujas amarillas | Calc. C, 62,04; H, 5,68; N, 16,44; Cl, 8,32 Encont. C, 62,14; H, 5,68; N, 16,24; Cl, 8,93 |

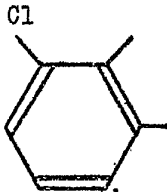
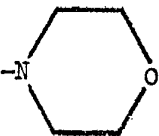
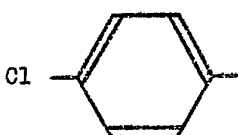

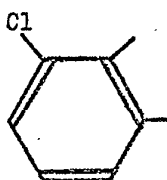
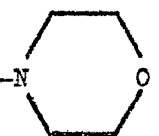
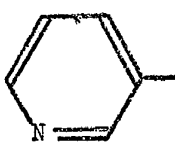

| R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Punto y as |
|------------------|---|----------------|---|-----------------------|
| -CH ₃ |  | H |  | 222 aguja rillo |
| -CH ₃ |  | H |  | 174 aguja ranja |
| -CH ₃ |  | H |  | 163 grana |
| -CH ₃ |  | H |  | 218 pardo |
| -CH ₃ |  | H |  | 246 aguja |

| 3 | R ₄ | Punto de fusión (°C) y aspecto | Análisis elemental (%) |
|---|---|--|---|
| |  | 222 a 224°C agujas de color amarillo claro | Calc. C,68,12;H,6,71;N,17,27 Encont.C,67,83;H,6,75;N,17,49 |
| |  | 174 a 176°C agujas de color naranja-amarillento | Calc. C,71,91;H,7,48;N,16,77 Encont.C,71,95;H,7,22;N,16,54 |
| I |  | 163 a 164°C gránulos amarillos | Calc. C,62,98;H,6,08;N,18,36 Encont.C,63,52;H,6,00;N,18,03 |
| H |  | 218°C cristales pardos | Calc. C,60,54;H,5,54;N,19,26 Encont.C,60,12;H,5,39;N,18,70 |
| H |  | 246 a 247°C agujas amarillas | Calc. C,62,04;H,5,68;N,16,44; Cl,8,32 Encont.C,62,14;H,5,68;N,16,24; Cl,8,93 |

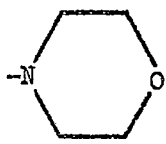
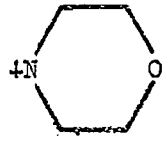
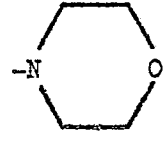
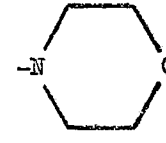
(Continuación)

| R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Punto de fusión (°C) y aspecto | Análisis elemental (%) |
|------------------|---|----------------|---|-----------------------------------|--|
| -CH ₃ |  | H |  | 184 a 186°C agujas amarillas | Calc. C, 62,04; H, 5,68; N, 16,44; Cl, 8,32 Encont. C, 62,10; H, 5,66; N, 16,43; Cl, 8,33 |
| H |  | H |  | 217 a 221°C | Calc. C, 61,23; H, 5,38; N, 17,01; Cl, 8,61 Encont. C, 61,15; H, 5,54; N, 16,81; Cl, 8,68 |
| H |  | H |  | 179 a 180°C agujas amarillas | Calc. C, 61,23; H, 5,38; N, 17,01; Cl, 8,61 Encont. C, 61,12; H, 5,50; N, 16,85; Cl, 8,55 |
| -CH ₃ |  | H |  | 221 a 224°C agujas amarillas | Calc. C, 64,27; H, 6,16; N, 21,42 Encont. C, 64,15; H, 6,00; N, 21,33 |

(Continuación)

| R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | P y |
|------------------|---|----------------|---|------------|
| -CH ₃ |  | H |  | 18. agu |
| H |  | H |  | 217 |
| H |  | H |  | 179 agu |
| -CH ₃ |  | H |  | 221 agu |

(Continuación)

| R ₄ | Punto de fusión (°C) y aspecto. | Análisis elemental (%) |
|---|------------------------------------|--|
|  | 184 a 186°C agujas amarillas | Calc. C,62,04;H,5,68;N,16,44; Cl,8,32 Encont. C,62,10;H,5,66;N,16,43; Cl,8,33 |
|  | 217 a 221°C | Calc. C,61,23;H,5,38;N,17,01; Cl,8,61 Encont. C,61,15;H,5,54;N,16,81; Cl,8,68 |
|  | 179 a 180°C agujas amarillas | Calc. C,61,23;H,5,38;N,17,01; Cl,8,61 Encont. C,61,12;H,5,50;N,16,85; Cl,8,55 |
|  | 221 a 224°C agujas amarillas | Calc. C,64,27;H,6,16;N,21,42 Encont. C,64,15;H,6,00;N,21,33 |

Ejemplo 4

1 parte en peso de 1,4-dimetilmercapto-7-
-fenilpirido[3,4-d]piridazina y 10 partes en volumen de mor-
folina se colocan en un tubo de vidrio, y el tubo se cierra
5 herméticamente. El sistema de reacción se calienta a 180°C du-
rante 8 horas. La cantidad en exceso de morfolina se elimi-
na por evaporación a presión reducida, y se añade agua al re-
siduo. Los cristales crudos precipitados se recogen por fil-
tración. Los cristales crudos se adsorben en una columna relle-
10 na con gel de sílice, seguido por elución con una mezcla de ace-
tona y benceno (1:4). El eluato se concentra a presión reducida
y se recrystaliza en metanol para obtener 1,4-dimorfolino-7-
-fenilpirido[3,4-d]piridazina, en forma de agujas de color
amarillo pálido.

15 Ejemplo 5

0,47 partes en peso de 1,4-dimorfolino-5-ben-
zil-5,6-dihidro-7-fenilpirido[3,4-d]piridazina se disuelven
en 20 partes en volumen de benceno con calentamiento suave, y
3 partes en peso de ferricianuro de potasio disueltas en 20
20 partes en volumen de agua se añaden a la solución anteriormen-
te preparada. 1,5 partes en peso de hidróxido de potasio disuel-
tas en 3,5 partes en volumen de agua se añaden a la mezcla con
agitación, y se continúa la agitación durante 1,5 horas más. La
capa bencénica se separa y se lava con 10 partes en volumen de
25 solución acuosa de hidróxido sódico al 10% y dos veces con 50

partes en volumen de agua. La capa bencénica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra por evaporación del benceno a presión reducida. El residuo se recristaliza en éter para obtener 0,25 partes en peso de 1,4-dimorfolino-7-
5 -fenilpirido[3,4-d]piridazina que funde a 175-176°C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{23}N_5O_2 \cdot 1/2H_2O$

Calculado C 65,26; H 6,26; N 18,12

Encontrado C 65,26; H 6,28; N 18,18

Ejemplo 6

10 Una parte en peso de 1,4-dimorfolino-7-
-fenilpirido[3,4-d]piridazina se disuelve en 50 partes en volumen de etanol con calentamiento suave. A la solución se añaden 10 partes en volumen de una solución etanólica de cloruro de hidrógeno al 10% y la mezcla resultante se enfría para precipitar el clorhidrato de 1,4-dimorfolino-7-fenilpirido[3,4-d]piridazina. El producto (una parte en peso) se recoge por filtración y se recristaliza en 50 partes en volumen de etanol para obtener clorhidrato de 1,4-dimorfolino-7-fenilpirido[3,4-d]piridazina altamente purificado, que funde a
15 176-181°C en forma de agujas de color naranja.
20

Análisis elemental para $C_{21}H_{24}O_2N_5Cl$

Calculado C 60,93; H 5,84; N 16,92

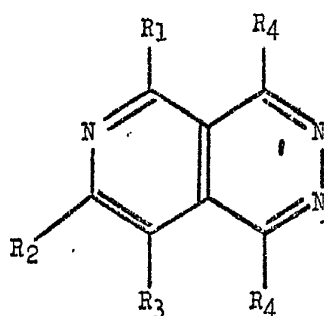
Encontrado C 60,74; H 5,70; N 16,72

Ejemplo 7

25 De una manera similar a la descrita en el

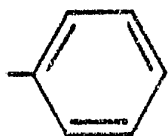

Ejemplo 1, se obtienen los siguientes derivados de pirido-
/3,4-d/piridazina de la fórmula general:

5

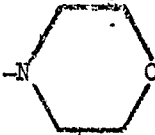


10

15

| R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Punto de fusión (°C) y aspecto | Análisis elemental (%) |
|----------------|---|----------------|---|---|---|
| H |  | H |  | 130 a 131° C placas de color na ranja | Calc. C,73,01; H,6,71; N,20,28; Encont. C,72,90; H,6,62; N,19,96 |

(continuación)

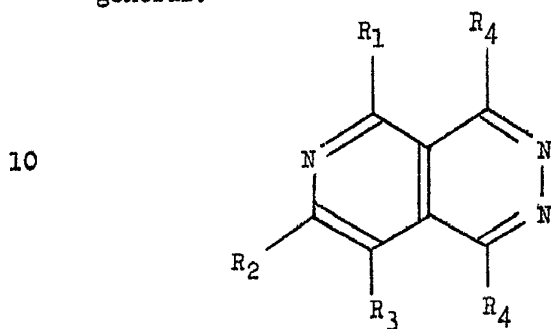
| 5 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Punto de fusión (°C) y aspecto | Análisis elemental (%) |
|----|----------------|------------------|--|---|--|--|
| 10 | H | -CH ₃ | -OC ₄ H ₉ (n) |  | 108-a 110°C agujas de color pardo claro | Calc. C, 61,99; H, 7,54; N, 18,08 Encont. C, 61,85; H, 7,58; N, 17,95 |

La presente solicitud que corresponde a las presentadas en Japón, el 28 de diciembre de 1.971, bajo el número 1.253/1.972; el 9 de agosto de 1.972, bajo el número 79.758/1.972; el 18 de noviembre de 1.972, bajo el número 115.762/1.972; y el 20 de noviembre de 1.972, bajo el número 116.468/1.972 y el número 116.469/1.972, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

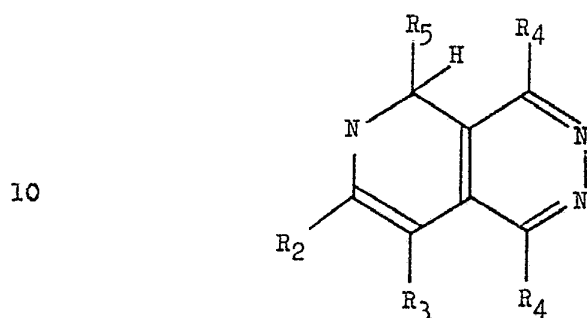
1ª.- Un procedimiento para producir un derivado de pirido/3,4-d_/piridazina representado por la fórmula general:



(en donde R₁ es hidrógeno o un grupo alcoholo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; R₂ es un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos, un grupo aralcoholo de 7 a 8 átomos de carbono o un grupo fenilo, naftilo, furilo o piridilo, sustituido o no sustituido, siendo el sustituyente un grupo alcoxi inferior de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoholo inferior de 1 a 3

15

átomos, halógeno o nitro; R_3 es hidrógeno o un grupo alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono; y R_4 es un grupo morfolino, piperidino o pirrolidino, sustituido o no sustituido, siendo el sustituyente metilo o etilo) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende oxidar un compuesto representado por la fórmula general:



15 (en donde cada uno de R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; y R_5 es un residuo hidrocarbonado fácilmente separable.

2ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UN DERIVADO DE PIRIDO[3,4-d]PIRIDAZINA.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

6 531 1873