



F.C. 4-12-75

423950

CASE II

423950

Int. Cl.: C07D

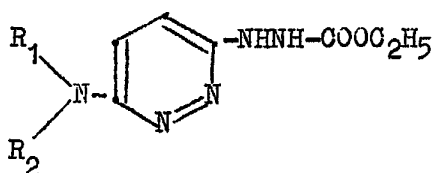
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-CARBETOXIHIDRAZINO-PIRIDAZINAS-6-SUBSTITUIDAS", a favor de la firma italiana I.S.F. S.p.A., residente en MILAN (Italia)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piridazina dotados de notables propiedades farmacodinámicas. Más concretamente, el invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas 3-carbetoxihidrazinopiridazinas 6-substituidas de la fórmula general I:



(I)



423950

en la que

- $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo alquílico inferior con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alílico un grupo 2-hidroxietílico o un grupo 2-hidroxipropílico, así como sus sales aceptables en farmacia con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, etc., o con ácidos orgánicos, como el ácido acético succínico, benzoico, p-toluensulfónico, etc.
- 5.
10. Sabido es que algunos derivados de 3-hidrazinopiridazina 6-substituida poseen una notable actividad anti-hipertensora. Sin embargo, las aplicaciones terapéuticas de dichos fármacos están limitadas por el hecho de que provocan taquicardia, cefalalgia, vértigo, etc., debido a la rapidez con que se desarrolla el efecto hipotensor; por otra parte, se requieren repetidas administraciones diarias para mantener dicho efecto.
15. La peticionaria ha descubierto ahora que en la clase de los derivados I que contienen en la molécula un grupo 2-carbetoxihidrazínico, el efecto anti-hipertensor se desarrolla con una lenta progresión y resulta netamente más prolongado en comparación con fármacos análogos, tales como la Hidralazina y la Binazina, tomados como referencia, que son los nombres genéricos de la 1-hidrazinofthalazina y del éster etílico del ácido N'-(1-ftalazinil)-hidrazino-
20. -carbónico, respectivamente.

En la tabla I se exponen algunos resultados



423950

5. ilustrativos obtenidos en la rata despierta hipertensa renal según el método de A: Grollman (Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 57, 102, 1944). Los productos se administraron por vía oral, a grupos de 4 ratas para cada nivel de dosificación. Se midió la presión arterial, con el método incruento, inmediatamente antes de la administración y después de haber transcurrido 1, 3, 5, 7, 12, 24, 36, 48, 60 horas.

10. La evaluación de la toxicidad aguda en el ratón se llevó a cabo administrándole los productos por vía intraperitoneal a 6 niveles distintos de dosificación. A continuación se determinó la DL<sub>50</sub> aproximada.

TABLA

15. Compuesto	Ratón DL <sub>50</sub> mg/kg i.p.	Rata despierta hipertensa renal		
		DE <sub>20</sub> x Mg/kg - oral	Tiempo de aparición del efecto máximo horas	Tiempo de aparición del efecto medio horas
20. Ejemplo 3	700	1	5	36
Ejemplo 5	300	1	5	48
Binazina	500	7	3	20
Hidralazina	100	3	1	5

x DE<sub>20</sub> = Dosis que produce una caída de la presión del 20% con respecto al valor basal.

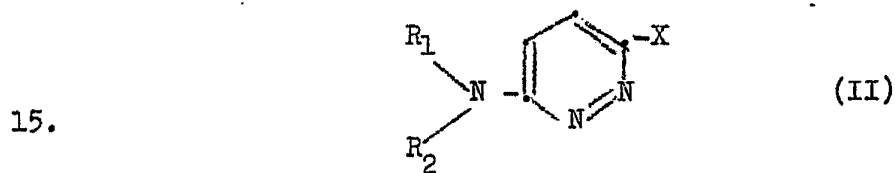
25. Los resultados expuesto en la Tabla anterior evidencian que los compuestos del presente invento están dotados de baja toxicidad, elevada actividad y poseen

423950

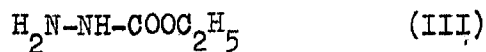


5. la característica de un desarrollo mas gradual del efecto hipotensor, como lo demuestran los valores del tiempo que tarda en aparecer el efecto máximo. Por otra parte, los valores máximos del tiempo de efecto medio demuestran la duración realmente excepcional del efecto hipotensor desarrollado en el animal experimentalmente hipertenso.

10. El presente invento se refiere, además, a un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados piridazínicos I, que comprende la reacción entre un compuesto de la fórmula II



en la que  
20.  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado indicado antes y  
X representa un átomo de cloro o de bromo,  
y la monocarbetoxyhidrazina III:



25. Los derivados de la fórmula II, utilizados como productos de partida, son conocidos, así como la monocarbetoxyhidrazina (III). Se calientan los compuestos de la fórmula II con dos equivalentes de monocarbetoxyhidrazina,



# 423950

- de preferencia en ausencia de disolvente, a una temperatura comprendida entre 140 y 160°C. El exceso de monocarbetoxi-hidrazina sirve para favorecer la reacción, bloqueando el ácido clorhídrico que se forma durante la condensación con II. La duración de la reacción no es crítica, pero la operación se lleva a cabo, de preferencia, durante un corto lapso de tiempo que oscila entre media hora y una hora de calentamiento. Una vez terminado el calentamiento se recoge la masa reaccional con un disolvente
5. prótico, de preferencia acuoso o alcohólico, y se libera la base I mediante alcalinización con agentes básicos apropiados, tales como bicarbonato, carbonatos o alcoholatos de metales alcalinos. El aislamiento del producto final se lleva a cabo mediante precipitación,
10. concentración o extracción siguiendo los métodos usuales y, asimismo, la purificación sucesiva puede llevarse a cabo mediante cristalización o cromatografía.
- 15.

Los ejemplos que siguen, que no son limitativos, sirven para ilustrar el presente invento.

20.

#### EJEMPLO 1

Clorhidrato de 3-(2-carbetoxihidrazino)-6-dimetilamino-piridazina

25. Se calienta a 160°C, durante media hora, una mezcla de 1,57 g (0,01 moles) de 3-cloro-6-dimetilamino-piridazina y 2,08 g (0,02 moles) de monocarbetoxihidrazina. Se enfría la mezcla resultante, se le adiciona agua, se filtra el sólido que se separa y se neutraliza el



423950

- filtrado con  $\text{NaHCO}_3$  hasta un pH final de 7. Luego se extrae la mezcla con cloroformo, se seca el extracto orgánico sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. Se purifica el aceite residual mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyéndolo con una mezcla de cloroformo:metanol 8,5:1,5. Se reúnen las fracciones unitarias en cromatografía de capa delgada con la misma Rf, se evaporan y se trata el residuo en caliente con éter etílico, separándose el residuo por filtración. Con la adición de cloruro de hidrógeno precipita, con buenos rendimientos, el clorhidrato de 3-(2-carbetoxihidrazino)-6-dimetilamino-piridazina, fundente a  $215^\circ - 217^\circ$  (con descomposición). Espectro Infrarrojo (aceite mineral,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3200 (NH), 1715 (C = O carbamato), 1595 (anillo piridazínico), 840 (dos hidrógeno orto-aromáticos).

Análisis

Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ : C 41,30; H 6,16; N 26,76

Cl 13,55

Hallado C 41,59; H 6,20; N 26,77

Cl 13,29

EJEMPLO 2

3-(2-carbetoxihidrazino)-6-N-(2-hidroxi etil)metilamino-7-piridazina

- Se calienta a  $155^\circ\text{C}$  una mezcla de 1,87 g (0,01 moles) de 3-cloro-6-N-(2-hidroxi etil)metilamino-7-piridazina y 2,08 g (0,02 moles) de monocarbeto-hidrazina y se mantiene a esta temperatura durante media hora.



423950

- Se enfría el producto y se disuelve en agua, se alcaliniza con la adición de carbonato potásico sólido y se satura la solución acuosa mediante la adición de cloruro sódico. Se separa un precipitado coposo que se recoge a continuación por filtración y cristalizado en etanol da, con buenos rendimientos, 3-(2-carbetoxihidrazino)-6- $\overline{N}$ -(2-hidroxi etil)-metilamino $\overline{7}$ -piridazina, fundente a 131-133°C. Espectro infrarrojo (aceite mineral,  $\text{cm}^{-1}$ ); 3320-3080 (OH y NH), 1715 (C=O carbamato), 1500 (anillo piridazínico), 840 (dos hidrógeno orto-aromáticos).
- 5.
- 10.

Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ : C 47,05; H 6,71; N 27,43  
Hallado C 46,89; H 6,81; N 27,74

15. EJEMPLO 3

3-(2-carbetoxihidrazino)-6- $\overline{N}$ -(2-hidroxi propil)metilamino $\overline{7}$ -piridazina

- Se calienta a 145°C una mezcla de 6 g (0,029 moles) de 3-cloro-6- $\overline{N}$ -(2-hidroxi propil)-metilamino $\overline{7}$ -piridazina y 6,2 g (0,069 moles) de monocarbetoxihidrazina y se mantiene a esta temperatura durante una hora. Después del enfriamiento, se recoge el residuo en agua y se extrae la solución con cloroformo. Se enfría la fase acuosa y se trata con carbonato potásico hasta que se completa la precipitación. Se recoge el precipitado y se purifica mediante cristalización en etanol, lo que da, con buenos rendimientos, 3-(2-carbetoxihidrazino)-6- $\overline{N}$ -(2-hidroxi propil)-metilamino $\overline{7}$ -piridazina,
- 20.
- 25.



423950

fundente a 150-152°C.

Espectro infrarrojo (aceite mineral,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3450-3150 (OH y NH), 1735 (C=O carbamato), 1500 (Anillo piridazínico), 840 (dos hidrógeno orto-aromáticos).

5.

Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ : C 49,06; H 7,11; N 26,00

Hallado C 49,15; H 7,50; N 26,04

10.

EJEMPLO 4

Clorhidrato de 3-(2-carbetoxihidrazino)-6-di-(2-hidroxi-etil)-amino-piridazina

15.

Se calienta a 140°C una mezcla de 4,34 g (0,02 moles) de 3-cloro-6-bis-(2-hidroxi-etil)-aminopiridazina y 4,16 g (0,04 moles) de monocarbeto-hidrazina y se mantiene a esta temperatura durante una hora. Se enfría la mezcla, se le adiciona metanol hasta solución y se neutraliza con una solución metanólica de metóxido sódico a pH 7.

20.

Se evapora el disolvente y se purifica el aceite residual por cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyéndolo con una mezcla de cloroformo:metanol 8,5:1,5. Se reúnen las fracciones unitarias en cromatografía de capa delgada con la misma  $R_f$ , se evaporan y el residuo, recogido en acetona, se acidifica con cloruro de hidrógeno. Se obtienen

25.

buenos rendimientos de clorhidrato de 3-(2-carbetoxihidrazino)-6-di-(2-hidroxi-etil)-amino-piridazina, fundente a 162-165°C (con descomposición).

Espectro infrarrojo (aceite mineral,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3450-3200



423950

(OH y NH), 1710 (C=O carbamato); 1595 (anillo piridazínico),  
840 (dos hidrógenos orto-aromáticos).

Análisis:

5.	Calculado para $C_{11}H_{19}N_5O_4 \cdot HCl$ :	C 41,06; H 6,26; Cl 11,01;
		N 21,76
	Hallado	C 40,90; H 5,90; Cl 10,50;
		N 22,41.

EJEMPLO 5

10. 3-(2-carbetoxihidrazino)-6-dialilaminopiridazina

15. Se calienta a 140°C una mezcla de 4,18 g (0,02 moles) de 3-cloro-6-dialilamino-piridazina y 4,16 g (0,04 moles) de monocarbetoxihidrazina y se mantiene a esta temperatura durante una hora. Se recoge la mezcla con agua fría y se la adiciona carbonato sódico hasta pH neutro. Luego se extrae con cloruro de metileno, se reunen los extractos orgánicos, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Se purifica el aceite residual

20. por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyéndolo con una mezcla de cloroformo-metanol 9,5:0,5. Se reunen las fracciones unitarias en cromatografía de capa delgada con la misma Rf; se elimina el disolvente por evaporación y se obtiene un aceite de color amarillo formado por 3-(2-

25. -carbetoxihidrazino)-6-dialilaminopiridazina.

Espectro infrarrojo (aceite mineral,  $cm^{-1}$ ); 3350-3100 (NH), 1715 (C=O carbamato), 1645 (-OH = CH<sub>2</sub>), 830-825 (dos hidrógenos orto-aromáticos).



423950

6 MAR

Análisis:

Calculado para  $C_{13}H_{19}N_5O_2$ : C 56,30; H 6,90; N 25,25

Hallado : C 56,01; H 6,80; N 25,48

EJEMPLO 6

- 5. 3-(2-carbetoxihidrazino)-6-N-(2-hidroxiopropil)-etilamino-7-piridazina:

Se procede como se ha descrito en el ejemplo 3 a partir de 3-cloro-6-N-(2-hidroxiopropil)-etilamino-7-piridazina. Se obtiene la 3-(2-carbetoxihidrazino)-6-N-(2-hidroxiopropil)-etilamino-7-piridazina que funde a 160-162°C.

10.

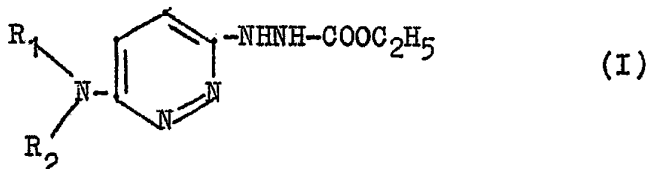
Análisis para  $C_{12}H_{21}N_5O_3$ .

Calculado : C 50,87; H 7,47; N 24,72

Hallado : C 50,95; H 7,57; N 24,81.

REIVINDICACIONES

- 15. 1.- Procedimiento para la preparación de 3-carbetoxihidrazino-piridazinas 6-substituídas de la fórmula general I

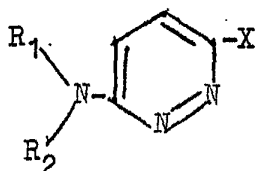


en la que

- 25.  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo alquílico con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alílico, un grupo 2-hidroxietílico o un grupo 2-hidroxiopropílico,

y sus sales aceptables en farmacia, caracterizado porque se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula general II:

423950



(II)

5.

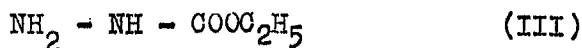
en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado antes

y

X representa cloro o bromo,

10. con monocarbeto-hidrazina (III) :



2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado, porque en su realización se opera en ausencia de disolvente, con una relación molar

15. entre los compuestos reaccionantes II y III de 1:2 aproximadamente.

3.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque en su realización se opera a una temperatura comprendida entre 100° y 180° C, de preferencia entre 140° y 160° C.

20.

4.- Procedimiento para la preparación de 3-carbeto-hidrazino-piridazinas-6-substituidas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y óscritas a máquina por una sola de sus caras.

423950

- 12 -

423950 6 MAR. 1974



Madrid, a 6 de Marzo de 1974

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JOSE F. NIETO