



(10) ES	(11) NUMERO 424.356	(12) A1
(13)	(14) FECHA DE PRESENTACION 16.3.1974	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
88.976 166.565	12.11.1970 27. 7.1971	EE.UU. de A. EE.UU. de A.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PIRIDACINA (Como desglose y con prioridad de la patente principal n° 396.873, presentada el 10 de noviembre de 1971).		
(71) SOLICITANTE (S) SANDOZ A.G., entidad Suiza.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Basilea, Suiza.		
(72) INVENTOR (ES) William Joseph Boulihan		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET		

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6404/II

3700/RA/HW

Int. Cl.:

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
PIRIDACINA.

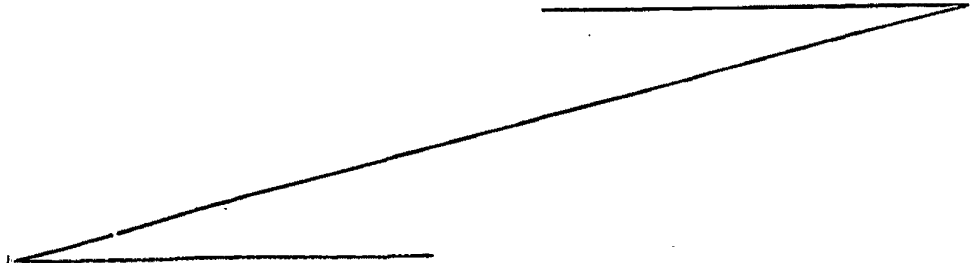
=====

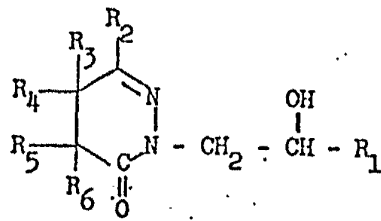
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

=====

Esta invención se relaciona con deri-
vados de piridacina.

Esta invención proporciona más particu-
larmente compuestos de fórmula I,





I

en donde R_1 significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son iguales o diferentes y cada una

significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o

5

cada una de

R_3 y R_6 significa un átomo de hidrógeno y

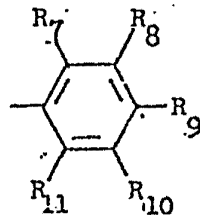
R_4 y R_5 juntas significan un radical $-(CH_2)_n-$,

en donde n significa 2, 3 ó 4, y

R_2 significa un radical tienilo, furilo o piridilo,

10

o un radical de fórmula II,



II

en donde cada una de

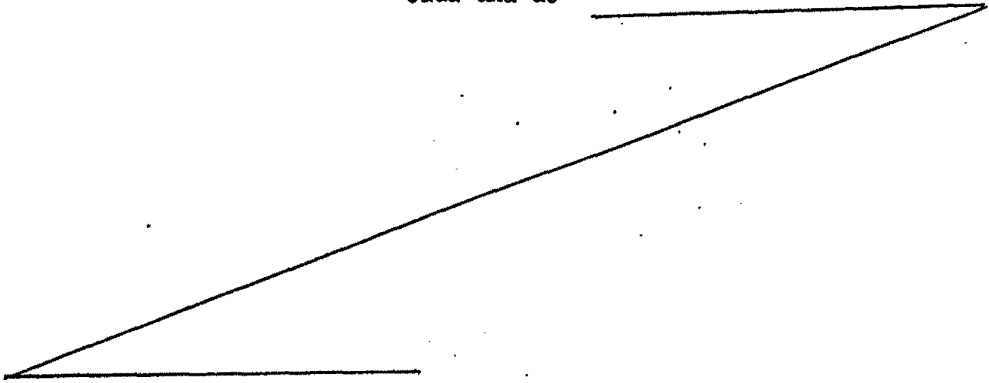
R_7 y R_{11} significa un átomo de hidrógeno, flúor o

cloro, o un radical alquilo de cadena recta

que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

15

cada una de

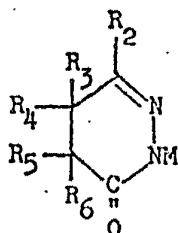


5

10

R_8 , R_9 y R_{10} , que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, un grupo trifluorometilo, o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que por lo menos una de R_7 y R_{11} signifique un átomo de hidrógeno, que por lo menos tres de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} signifiquen un átomo de hidrógeno, y que R_9 no signifique un grupo trifluorometilo cuando R_8 ó R_{10} significa un grupo trifluorometilo.

La invención también proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizados porque se reacciona un compuesto de fórmula V,



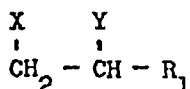
V

15

en donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 tienen los significados arriba indicados, y

M significa un metal alcalino,

con un compuesto de fórmula VI,



VI

20

en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, y

X significa un átomo de cloro o bromo e

Y significa un grupo hidroxilo, o

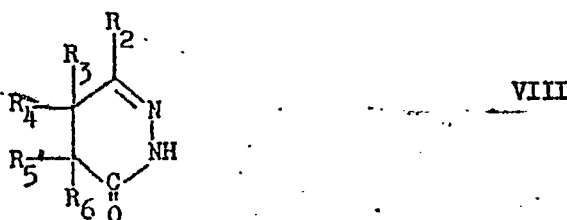
X e Y juntas significan el grupo -O-

El procedimiento se efectua convenientemente a una temperatura de 10 a 50°C, preferentemente 15 a 30°C, y en un disolvente orgánico inerte, p.ej. dimetilformamida, dimetilacetamida, un hidrocarburo alifático, tal como hexano o heptano, o un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, preferentemente dimetilformamida o dimetilacetamida sola o en mezcla con un hidrocarburo aromático. Los periodos de reacción adecuados pueden fluctuar, p.ej., de 6 a 24 horas, preferentemente 6 a 16 horas. El compuesto de fórmula V preferentemente es una sal de litio, de sodio o de potasio, con mayor preferencia una sal de sodio. La reacción se lleva a cabo preferentemente en una atmósfera inerte proporcionada, p.ej., por argón, helio o, de preferencia, nitrógeno.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula I, en donde R₄ y R₅ juntas significan el grupo $-(CH_2)_n-$, existen como isómeros geométricos (isómeros A y B). Estos isómeros pueden separarse por medios convencionales, p.ej. cristalización fraccionada, y todas las formas geométricas quedan incluidas en la presente invención.

Los compuestos de fórmula V, empleados como materiales iniciales en el procedimiento, pueden producirse reaccionando un compuesto de fórmula VIII,



en donde R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen los significados

5

arriba indicados,

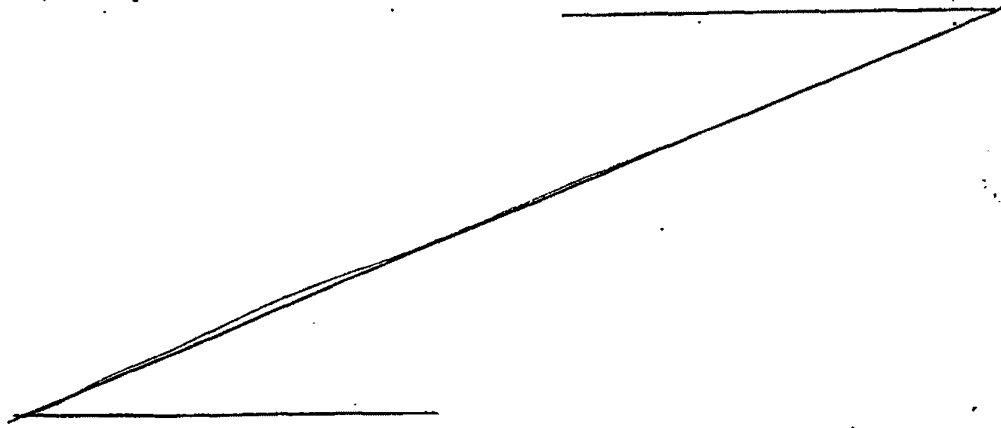
con un hidruro de metal alcalino, en un disolvente inerte.

El hidruro de metal alcalino convenientemente es una sal de litio, de potasio o, preferentemente, de sodio, y los períodos de reacción adecuados fluctúan, p.ej., entre 1 y 6 horas. Por otra parte, el disolvente inerte y las condiciones de la reacción convenientemente son análogas a las arriba descritas para el procedimiento para la producción de compuesto de fórmula I.

10

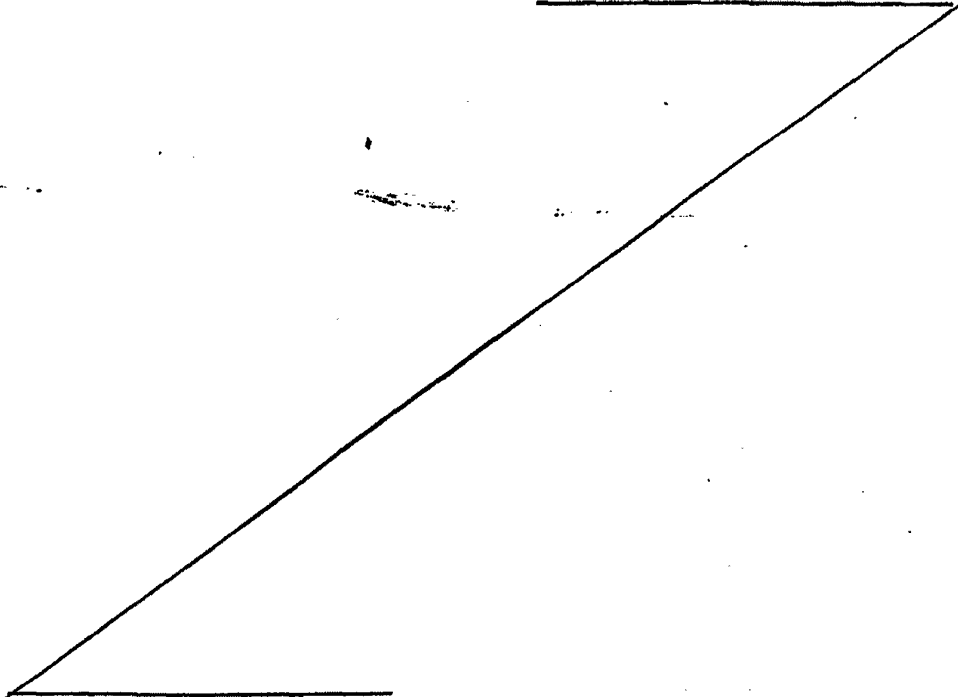
Si se desea, los compuestos resultantes de fórmula V pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales, pero es conveniente reaccionarlos directamente para producir los compuestos I.

15



Los compuestos de fórmulas VI y VIII son conocidos o pueden producirse en la forma convencional a partir de materiales disponibles.

5 Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Particularmente poseen una actividad depresiva del sistema nervioso central, particularmente una actividad calmante menor y/o relajadora de los músculos, demostrada (1) por su capacidad de producir docilidad en experimentos de comportamiento con ratones, sometidos a ensayo de acuerdo con el sistema de hoja de control de
10 30 palabras adjetivas, tal como descrito básicamente por S.Irwin, Gordon Research Conference, Medicinal Chemistry, 1959, y Chen, Symposium on Sedative and Hypnotic Drugs, Williams and Williams, 1954; (2) por el método de Orloff et al., Proc.Soc.Exper.Biol. 70, 254 (1949), en el cual se inducen ataques convulsivos en ratones



con estriquina y cardiazol; (3) por el método de reinducción con hexobarbital de Winter, J.Pharmacol.Exper.Therap. 97, 7 (1948); y (4) por su capacidad de atenuar los reflejos espinales en gatos machos, tal como se han medido por las respuestas flexor y patelar usando transductores de desplazamiento de fuerza.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como depresores del sistema nervioso central, particularmente como calmantes menores y como relajadores de los músculos.

Una dosificación diaria adecuada indicada es de 75 mg a 2000 mg, aplicados preferentemente en dosis divididas de aprox. 19 mg a 1000 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos pueden aplicarse oralmente, p.ej. en forma de tabletas, pólvos para dispersión, gránulos, cápsulas, elixires, suspensiones y jarabes, o parentéricamente en forma de una suspensión o solución inyectable. Tales composiciones pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más de los adyuvantes convencionales, tales como edulcorantes, aromatizantes, colorantes y agentes de conservación, con el fin de proporcionar una preparación de buen aspecto y agradable al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con los excipientes farmacéuticos convencionales, p.ej. diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración,

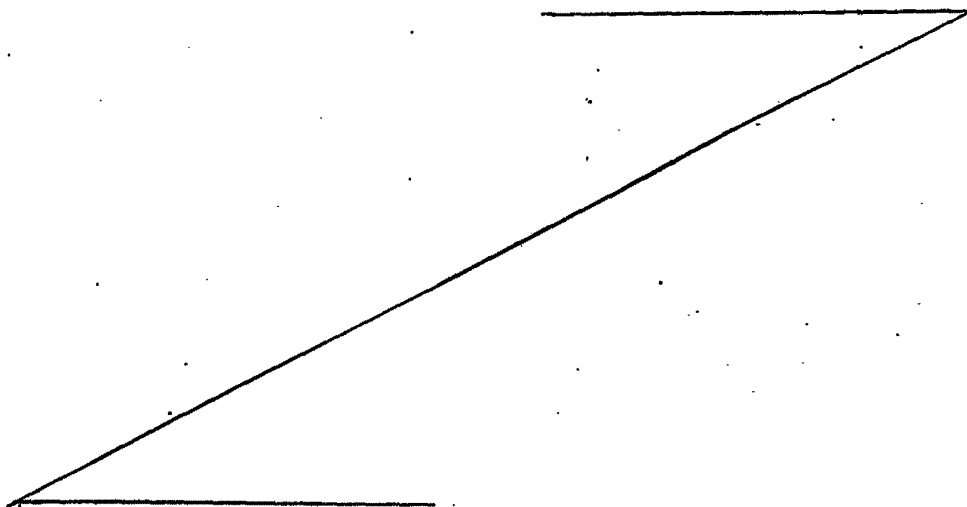
p.ej. almidón y ácido alginico, aglutinantes, p.ej. almidón, gelatina y acacia, y agentes de lubricación, p.ej. estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden elaborarse sin revestimiento o pueden revestirse mediante técnicas conocidas con el fin de

5 retardar la desintegración y adsorción en el conducto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. Semejantemente, las suspensiones, jarabes y elixires pueden contener el ingrediente activo en mezcla con cualquiera de los

10 excipientes convencionales empleados para la preparación de tales composiciones, p.ej. agentes de suspensión (metilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio), agentes de humectación (lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de sorbitana polioxietilénica) y agentes de conservación (etil-p-hidroxibenzoato). Las cápsulas pueden con-

15 tener el ingrediente activo solo o en mezcla con un diluyente sólido inerte, p.ej. carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín. Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el punto de vista de preparación y facilidad de aplicación son composiciones sólidas, particularmente cápsulas de relleno duro y tabletas.

Las siguientes son formulaciones representativas:



Tabletas y cápsulas:

<u>Ingrediente</u>	<u>Peso (mg)</u>	
	Tableta	Cápsula
Compuesto de fórmula I, p.ej. 6-(3-metil-4-clorofenil)-2-(2-hidroxitil)- 4,5-dihidropiridacin (2H)-3-ona	100	100
Tragacanto	10	-
Lactosa	147,5	200
Almidón de maíz	25	-
Talco	15	-
Estearato de magnesio	2,5	-
Total	300	300

Las tabletas y cápsulas pueden prepararse mediante las técnicas convencionales y representan dosis únicas indicadas para aplicación 2 a 4 veces por día.

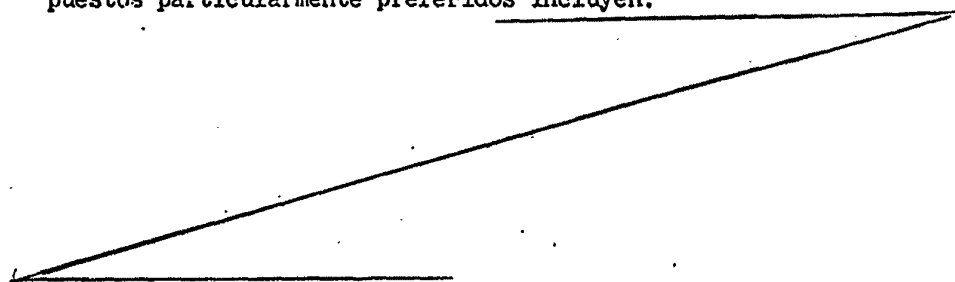
Suspensiones orales e inyectables:

<u>Ingrediente</u>	<u>Peso (mg)</u>	
	Suspensiones inyectables	Suspensiones orales
Compuesto de fórmula I, p.ej. 6-(3,4-diclorofenil)-2-(2-hidroxitil)- 4,5-dihidropiridacin (2H)-3-ona	50	50
Carboximetilcelulosa sódica, USP	1,25	12,5

Metilcelulosa	0,4	-
Polivinilpirrolidona	5	-
Lecitina	3	-
Alcohol bencílico	0,01	-
Silicato de magnesio y de aluminio	-	47,5
Aromatizante	-	cantidad suficiente
Colorante	-	cantidad suficiente
Metilparabeno, USP	-	4,5
Propilparabeno, USP	-	1,0
Polisorbato 80 (p.ej. Tween 80), USP	-	5
Solución de sorbita al 70 %, USP	-	2500
Agente regulador para ajustar el pH a la estabilidad deseada	-	cantidad suficiente
Agua	para inyección cantidad suficiente hasta 1 cc	cantidad suficiente hasta 5 cc

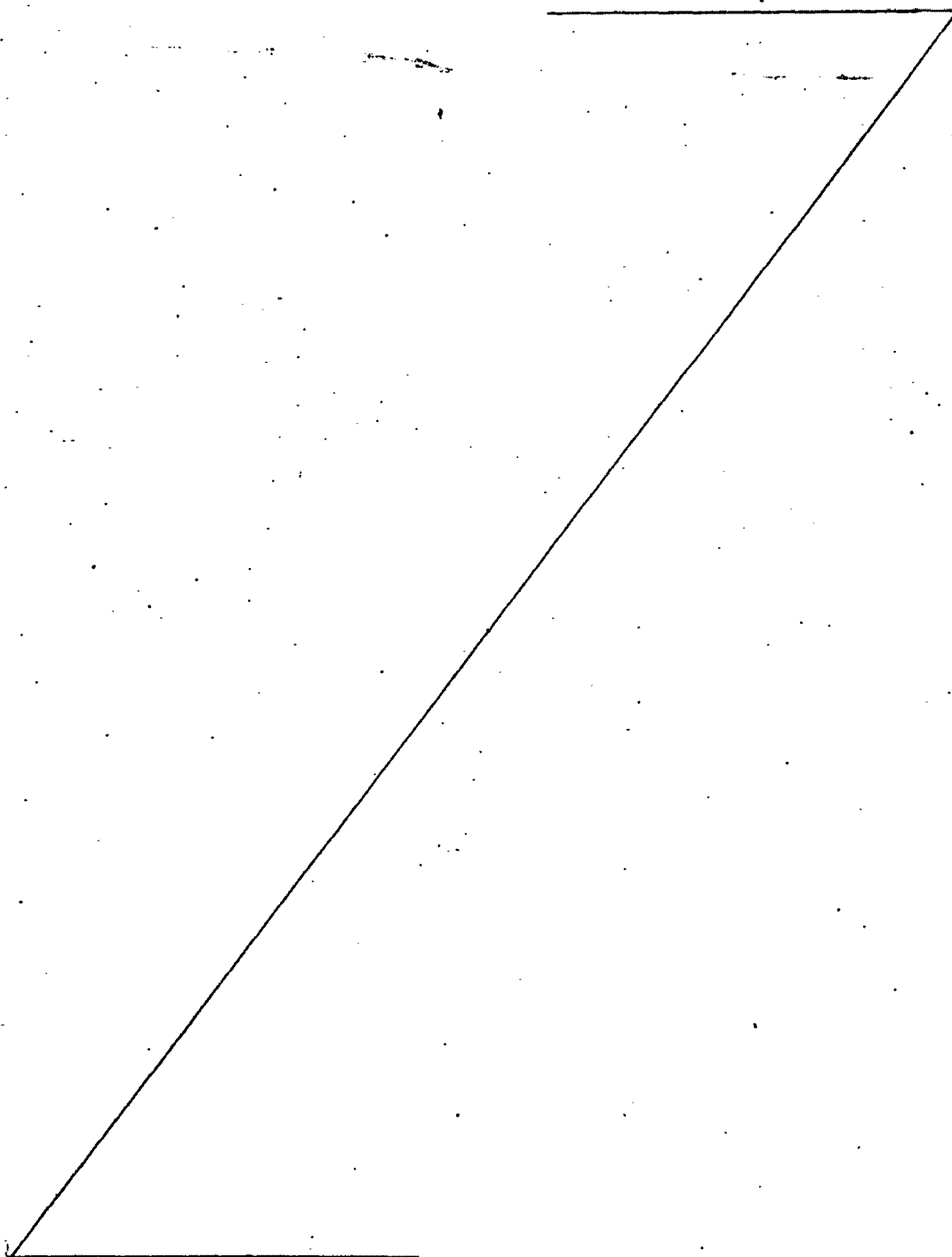
La suspensión inyectable representa una dosis única adecuada para aplicación dos veces al día, y la suspensión oral representa una dosis única adecuada para aplicación 2 a 4 veces por día. Ambas suspensiones pueden prepararse usando las técnicas convencionales.

5 Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en donde R_1 significa un radical etilo, y R_2 significa un radical de fórmula II, en donde R_9 significa un átomo de cloro o flúor. Los compuestos particularmente preferidos incluyen:



6-(3,4-diclorofenil)- , 6-(3-metil-4-clorofenil)- ,
6-(p-clorofenil)- y 6-(p-fluorofenil)-2-(2-hidroxibutil)-
4,5-dihidropiridacin (2H)-3-ona.

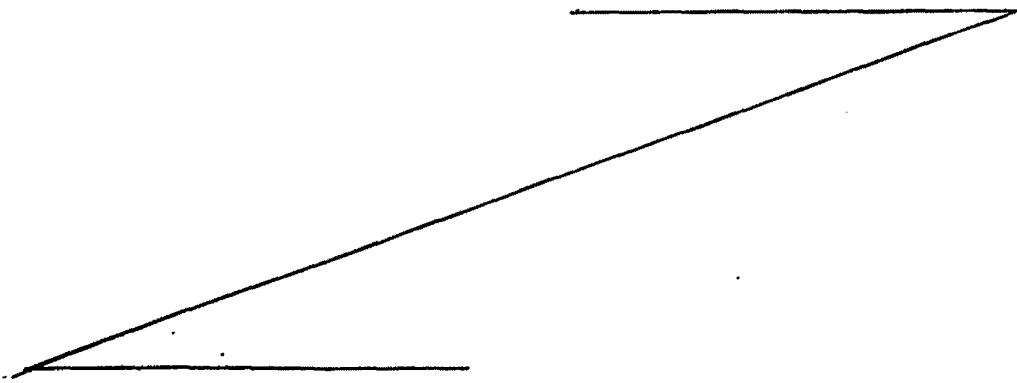
Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.



EJEMPLO 1: 6-(p-Clorofenil)-2-(2-hidroxibutil)-4,5-dihidropiridacin
(2H)-3-ona

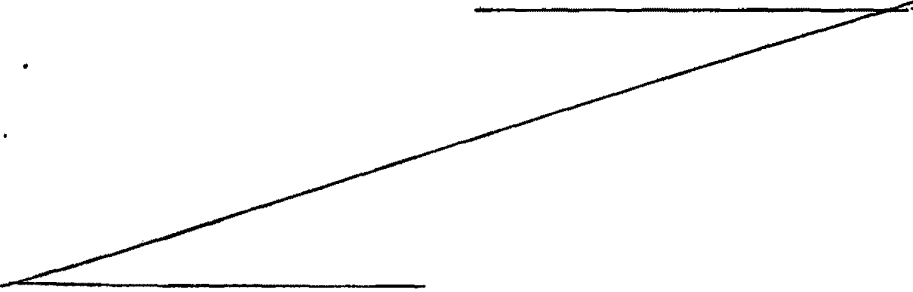
En un matraz provisto de agitador, condensador y termómetro, se colocan 10,5 g (0,05 moléculas-gramo) de
5 6-(p-clorofenil)-4,5-dihidropiridacin(2H)-3-ona y 150 cc de dimetilformamida seca en una atmósfera de gas de nitrógeno. A esta mezcla se le añaden de una vez 1,3 g (0,055 moléculas-gramo) de hidruro de sodio como suspensión al 50 % en aceite mineral (2,6 g). La mezcla se agita durante aprox. 4 horas a temperatura ambiente y
10 luego se añaden por gotas 9,2 g (0,060 moléculas-gramo) de 1-bromo-2-butanol en 50 cc de dimetilformamida seca. La mezcla de la reacción se mantiene a una temperatura interna de 20° ±5°C y se deja reposar durante 15 horas. El disolvente se separa en vacío y el residuo se trata con 100 cc de agua y luego con 100 cc de
15 cloruro de metileno. La capa orgánica se separa y se seca con sulfato de magnesio. Después de filtrar y de separar el disolvente se obtiene 6-(p-clorofenil)-2-(2-hidroxibutil)-4,5-dihidropiridacin(2H)-3-ona. P.F. 95,5-97°C.

20 Cuando se lleva a cabo el procedimiento arriba descrito usando una cantidad equivalente de óxido de 2-etil-etileno en lugar de 1-bromo-2-butanol, se obtiene el mismo producto.



EJEMPLO 2:

Procediendo en forma análoga al Ejemplo 1, y empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, pueden obtenerse los compuestos siguientes:

- 5 (i) 6-(p-fluorofenil)-2-(2-hidroxiutil)-4,5-dihidropiridacín
(2H)-3-ona, P.F. 85-87°C,
- (ii) 6-(p-clorofenil)-2-(2-hidroxiutil)-4,5-dihidropiridacín
(2H)-3-ona, P.F. 95,5-97°C (en forma análoga al Ejemplo 4),
- 10 (iii) 6-(p-trifluorometilfenil)-2-(2-hidroxiutil)-4,5-
dihidropiridacín(2H)-3-ona,
- (iv) 6-(2-metil-4-clorofenil)-2-(2-hidroxiutil)-4,5-
dihidropiridacín(2H)-3-ona,
- (v) 6-(2,4-diclorofenil)-2-(2-hidroxiutil)-4,5-dihidropiridacín
(2H)-3-ona,
- 15 (vi) 6-(2-tienil)-2-(2-hidroxiutil)-4,5-dihidropiridacín
(2H)-3-ona, P.F. 75-78°C,
- (vii) 6-(2-piridil)-2-(2-hidroxiutil)-4,5-dihidropiridacín
(2H)-3-ona,
- (viii) 6-(3,4-diclorofenil)-2-(2-hidroxiutil)-4,5-dihidropiridacín
20 (2H)-3-ona, P.F. 106,5-108°C (en forma análoga al
Ejemplo 3), o
- (ix) 6-(3-metil-4-clorofenil)-2-(2-hidroxiutil)-4,5-
dihidropiridacín(2H)-3-ona, P.F. 92,5-94°C.
- 

EJEMPLO 3:

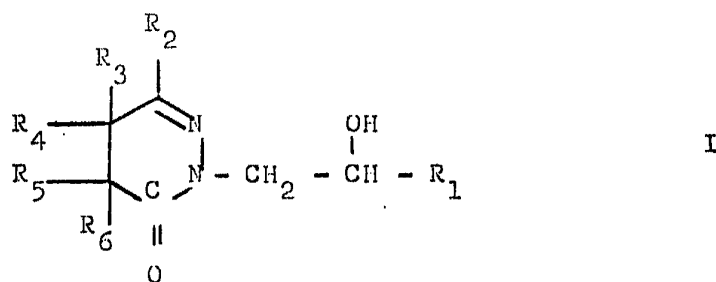
Procediendo en forma análoga al Ejemplo 1 y empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, se obtienen los compuestos siguientes:

- 5 (i) 6-(p-fluorofenil)-2-(2-hidroxihexil)-4,5-dihidropiridacin
(2H)-3-ona, P.F. 75-77°C,
- (ii) 6-(3,4-diclorofenil)-2-(2-hidroxiopropil)-4,5-
dihidropiridacin(2H)-3-ona, P.F. 108,5-110°C,
- (iii) 6-(3,4-diclorofenil)-2-(2-hidroxihexil)-4,5-
10 dihidropiridacin(2H)-3-ona, P.F. 80-81°C,
- (iv) 6-(2-tienil)-2-(2-hidroxiopropil)-4,5-dihidropiridacin
(2H)-3-ona, P.F. 74-77°C,
- (v) 6-(2-tienil)-2-(2-hidroxihexil)-4,5-dihidropiridacin
(2H)-3-ona, P.F. 92-93,5°C,
- 15 (vi) 6-(p-clorofenil)-2-(2-hidroxiutil)-5-metil-4,5-
dihidropiridacin(2H)-3-ona, P.F. 90,5-91,5°C,
- (vii) 6-(p-clorofenil)-2-(2-hidroxiutil)-4,4-dimetil-4,5-
dihidropiridacin(2H)-3-ona, P.F. 75-76°C,
- (viii) 6-(p-clorofenil)-2-(2-hidroxiutil)-4-metil-4,5-
20 dihidropiridacin(2H)-3-ona, P.F. 77-79°C,
- (ix) cis,trans-2-(p-clorofenil)-4-(2-hidroxiutil)-3,4-
diazabicciclo[4,2,0]oct-2-en-5-ona,
isómero B, P.F. 133-135°C; isómero A, P.F. 115-119°C, o
- (x) cis,trans-4-(p-clorofenil)-2-(2-hidroxiutil)-4a,5,6,7,8,8a-
25 hexahidroftalazin-1(2H)-ona, isómero B, P.F. 130,5-134°C;
isómera A, P.F. 102,5-105,5°C.

N O T A .-

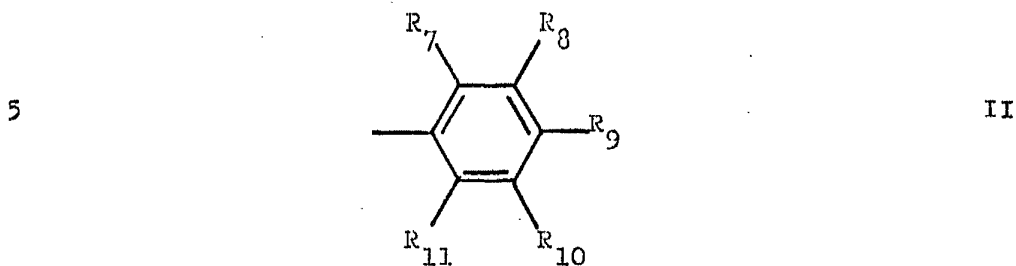
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a solicitudes de patentes presentadas en Morteamérica, número 88.976, de fecha de 12 de noviembre de 1.970 y 166.565, de fecha de 27 de julio de 1.971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PIRIDACINA; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de piridacina, de fórmula I,



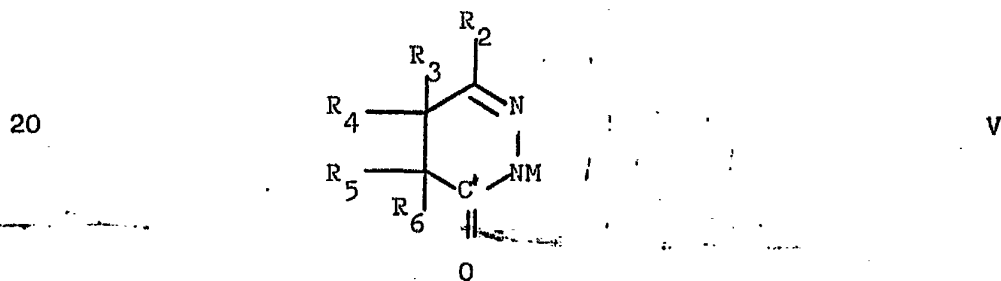
en donde R₁ significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R₃, R₄, R₅ y R₆ son iguales o diferentes y cada una significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cada una de R₃ y R₆ significa un átomo de hidrógeno y R₄ y R₅ juntas significan un radical -(CH₂)_n-, en donde n significa 2, 3 ó 4, y

R_2 significa un radical tienilo, furilo o piridilo, o un radical de fórmula II,

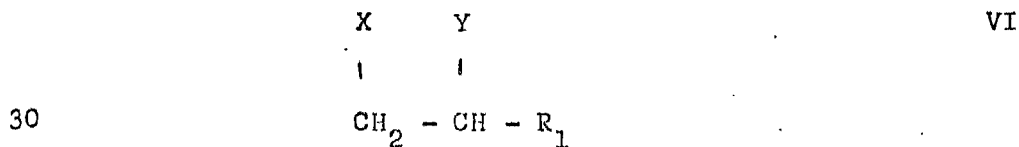


10 en donde cada una de R_7 y R_{11} significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un radical alquilo de cadena recta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y cada una de R_8 , R_9 y R_{10} , que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, que por lo menos tres de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} signifiquen un átomo de hidrógeno, y

15 que R_9 no signifique un grupo trifluorometilo cuando R_8 ó R_{10} significa un grupo trifluorometilo, caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula V,



25 en donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 tienen los significados arriba indicados, y M significa un metal alcalino, con un compuesto de fórmula VI,



5 en donde R_1 tiene el significa arriba indicado, y X signi-
fica un átomo de cloro o bromo e Y significa un grupo hi-
droxi, o X e Y juntas significán el grupo -O-, en un disol-
vente inerte, por ejemplo dimetilformamido, dimetil aceta-
mido, o un hidrocarburo aromático o alifático, y a una tem-
peratura que no exceda 50°C, preferentemente 15 a 30°C.

2ª.- Procedimiento para la obtención de
derivados de piridacina; tal y como queda sustancialmente
descrito en la presente Memoria e ilustrado.

10

Esta Memoria consta de 17 hojas escritas
a máquina por una sola cara.

10 MAR. 1976

Madrid,

SANDOZ, A.G.

L. GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ
p. p. Firmado: L. Geste Fernández

