

431009

Case 18

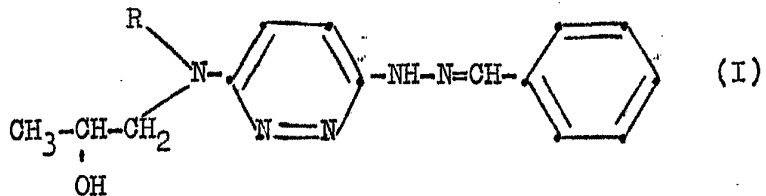
Int. Cl. CO7D; A61K

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-BENCILIDENHIDRACINO-6-AMINOPIRIDACINA", a favor de la firma italiana I.S.F., S.p.A., residente en TREZZANO s/N (Milan) Italia.

MEMORIA DESCRIPTIVA  
El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de intermediarios útiles en la síntesis de sustancias farmacológicamente activas.

Más concretamente, los intermediarios preparados mediante el procedimiento del invento pertenecen a la clase:



en la que

R es un radical alquílico saturado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, eventualmente sustituido por un grupo hidroxílico.

5. Los radicales preferidos son el metilo, etilo, propilo, hidroxietilo y 2-hidroxi-propilo.

Los compuestos de la fórmula (I) se describen en la solicitud de patente española nº 414.820 de la peticionaria y representan una clase de intermediarios útiles para la preparación de 3-hidracinopiridacinas substituidas en la posición 6, que poseen una interesante actividad anti-hipertensiva de efecto prolongado.

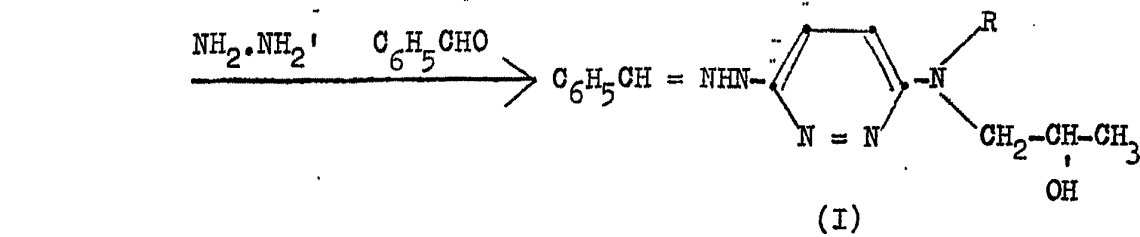
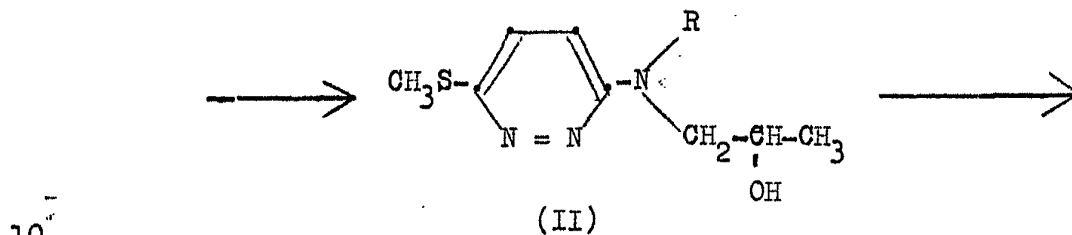
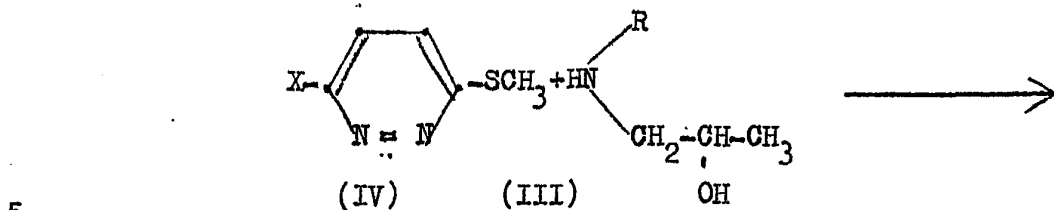
10. Ahora se ha descubierto, y ello constituye el objeto del presente invento, un nuevo procedimiento de simple realización con el que es posible obtener los compuestos intermediarios I con elevados rendimientos.

15. Según este nuevo procedimiento, los compuestos I se preparan a partir de tiopiridazinas substituidas (IV) que se hacen reaccionar en caliente con aminoalcoholes apropiados (III). La reacción puede llevarse a cabo, opcionalmente, en presencia de un disolvente, tal como hidrocarburos aromáticos, por ejemplo tolueno y xileno.

20. Las dialquilamino-3-metil-tiopiridazinas (II) así obtenidas se tratan a continuación, en caliente, con hidracina, de preferencia en presencia de un disolvente aprótico, tal como dimetilformamida, y luego con benzaldehído a un pH de 3-6 para obtener los compuestos I deseados.

25. La síntesis puede representarse esquemáticamente

te como sigue:



en donde

R tiene el significado expuesto anteriormente y

X representa Cl, Br o SCH<sub>3</sub>.

20. Los ejemplos que siguen ilustran el presente invento sin que supongan limitación del mismo.

EJEMPLO 1.

3-bencilidenhidracino-6-(2-hidroxiopropil)-metilaminopiridacina.

25. Se somete a reflujo durante 24 horas una solución de 0,8 g de 3-cloro-6-metiltiopiridacina y 0,9 g de (2-hidroxiopropil)metilamina en 5 cc de tolueno, después de lo cual se separa el disolvente, se disuelve el acei-

te residual en cloroformo y se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se filtra. Después de la evaporación del disolvente se purifica el compuesto así obtenido, la 3-(2-hidroxi-  
5. -propil)-metilamino-6-metiltiopiridacina, mediante cromatografía sobre gel de sílice y se cristaliza en éster isopropílico. Punto de fusión 68-70°C.

Se somete a reflujo una mezcla formada por 2,62 g de 2-hidroxi-  
10. -propilmetilamina y 0,34 g de 3,6-bis-metiltiopiridacina en un baño de aceite a 200°C durante 60 horas. Se enfría la mezcla, se adiciona cloroformo y se lava la solución resultante con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico. Después de separar el disolvente y de proceder a la puri-  
15. ficación mediante cromatografía sobre gel de sílice se cristaliza el producto, la 3-(2-hidroxi-  
-propil)-metilamino-6-metiltiopiridacina, en éster isopropílico. Punto de fusión 67-69°C.

Se somete a reflujo durante 40 horas una solución  
20. formada por 2 g de 3-(2-hidroxi-  
-propil)metilamino-6-metiltiopiridacina en 10 cc de hidrato de hidracina y 5 cc de N,N-  
-dimetilformamida; luego se separa por destilación el disolvente, se le adiciona agua y se ajusta el pH de la solución a 4,5-5 con ácido clorhídrico diluido.

25. Se instilan lentamente 4 cc de benzaldehído y se agita la mezcla resultante durante dos horas a la temperatura del ambiente, manteniendo el pH a 4,5 con una solución de carbonato sódico. La eliminación de la benzaldacina

5. mediante filtración y el subsiguiente tratamiento del filtrado acuoso con bicarbonato sódico sólido da 3-bencilidenhidracino-6-(2-hidroxi-propil)etilaminopiridacina, en forma de un sólido de color amarillo que funde a 167<sup>o</sup>-170<sup>o</sup>C.

EJEMPLO 2

3-bencilidenhidracino-6-(2-hidroxi-propil)-etilaminopiridacina.

10. Procediendo como en el ejemplo I, la 3-cloro-6-metiltiopiridacina y la (2-hidroxi-propil)-etilamina da 3-(2-hidroxi-propil)-etilamino-6-metiltiopiridacina en forma de aceite del que se obtiene 3-bencilidenhidracino-6-(2-hidroxi-propil)-etilaminopiridacina que funde a 155<sup>o</sup>-157<sup>o</sup>C.

15.

EJEMPLO 3

3-bencilidenhidracino-6- $\sphericalangle$ bis(2-hidroxi-propil)amino $\sphericalangle$ -piridacina

20. Procediendo como en el ejemplo 1, la 3-cloro-6-metiltiopiridacina y la di-(2-hidroxi-propil)amina da 3- $\sphericalangle$ bis-(2-hidroxi-propil)-amino $\sphericalangle$ -6-metiltiopiridacina que funde a 110<sup>o</sup>-112<sup>o</sup>C, de la que se obtiene la 3-bencilidenhidracino-6- $\sphericalangle$ bis(2-hidroxi-propil)amino $\sphericalangle$ -piridacina que funde a 184<sup>o</sup>-187<sup>o</sup>C.

= . =

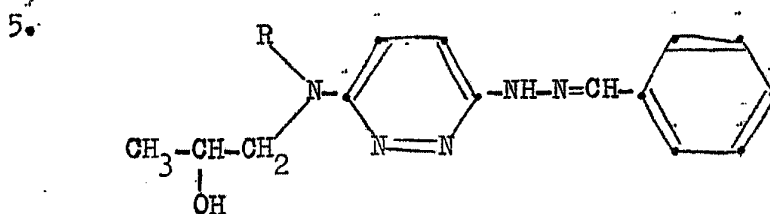
25.

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente ita-

liana nº 22486 A/74 del 9.5.74.

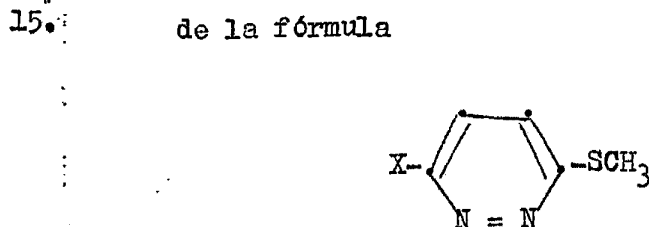
1. Procedimiento para la preparación de derivados de 3-bencilidenuhidracino-6-aminopiridacina, de la fórmula



en la que

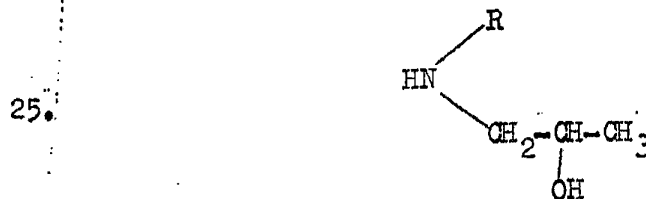
10. R representa metilo, etilo, propilo, hidroxietilo o 2-hidroxipropilo,

que constituyen compuestos intermediarios en la síntesis de sustancias farmacológicamente activas, caracterizado porque se hace reaccionar una tiopiridacina de la fórmula



20. en la que

X representa Cl, Br o S-CH<sub>3</sub> con un aminoalcohol de la fórmula



5. y porque se hace reaccionar la tiometilpiridacina dialquilamino substituida así obtenida con hidracina, de preferencia, en presencia de un disolvente aprótico y se trata a continuación con benzaldehido para obtener los compuestos deseados.

2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente aprótico es dimetilformamida.

10. 3. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el aminoalcohol es (2-hidroxiopropil)metilamina.

4. Procedimiento para la preparación de derivados de 3-bencilidenuhidracino-6-aminopiridacina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 7 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a

15 OCT. 1974

p.a.

JAMME IBERN

p.p.

Firmado: JOSE L. MORA