

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

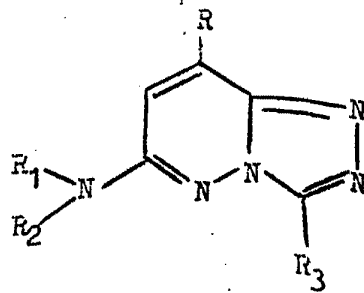


19 ES	(11) NÚMERO	432243	(15) A1
	(21) FECHA DE PRESENTACION		

**PATENTE DE INVENCION**

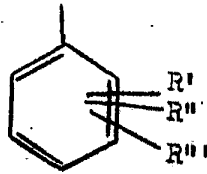
60 PRIORIDADES:		
31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
399.661	21 de septiembre de 1.973	NORTEAMERICA
42 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR S-TRIAZOLPIRIDAZINAS		
71 SOLICITANTE (S)		
GRUPPO LEPETIT S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Via Durando 38, 20158 MILANO, Italia.		
72 INVENTOR (ES)		
Elvio Bellasio, Ambrogio Campi.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME GOMEZ-ACEBO		



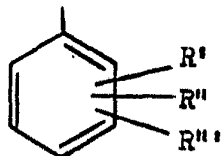


I

en la que R es hidrógeno o alquilo inferior; R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo inferior o un radical fenilo de fórmula:



5 en la que R', R'' y R''' representan, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, fluor, cloro, bromo o nitro; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan grupos hidroxialquilo inferior o tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno representan un anillo heterocíclico  
10 seleccionado entre pirrolidina, piperidina, piperazina, N-alquil(inferior)piperazina y morfolina; con la condición de que por lo menos uno de los radicales R y R<sub>3</sub> sea distinto a hidrógeno y con la condición de que, cuando simultaneamente R es hidrógeno y R<sub>3</sub> es un radical fenilo de fórmula:



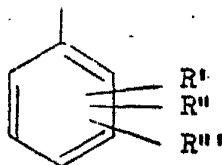
15

como anteriormente se ha definido, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno son diferentes a pirrolidina y piperidina; y sus sales farmacológicamente aceptables.

En la presente memoria y reivindicaciones, los térmi

nos "alquilo inferior" y "alcoxi inferior" representan radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. Los radicales hidroxialquilo inferior tienen de 2 a 4 átomos de carbono.

Un grupo preferido de compuestos comprende aquellos correspondientes a la fórmula I en donde R es metilo, R<sub>3</sub> es hidrógeno o metilo y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo piperidina o morfolina. Un segundo grupo de compuestos preferidos comprende aquellos de fórmula I en donde R es hidrógeno o metilo, R<sub>3</sub> es un radical fenilo de fórmula:



en donde R', R'' y R''' se definen como anteriormente y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo morfolina o N-alquil(inferior)piperazina.

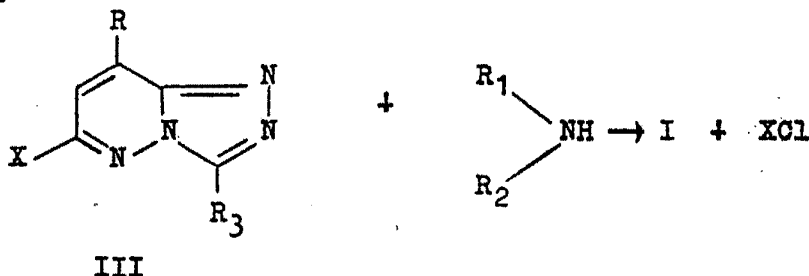
Los compuestos de 3,6,8-sustituída-s-triazol/4,3-b/-piridazina de la fórmula anterior y sus sales farmacológicamente aceptables, tienen una útil actividad biológica al mismo tiempo que poseen una baja toxicidad. En particular, estos compuestos muestran una actividad broncodilatadora notable.

Tal y como aquí se emplea, la frase "sales farmacológicamente aceptables" se refiere a sales de las triazolpiridazinas, cuyos aniones son relativamente no tóxicos e inofensivos hacia los mamíferos, a las dosificaciones consistentes con una buena actividad biológica, de modo que los efectos secundarios atribuibles a los aniones no perjudican a los efectos beneficiosos de los compuestos de triazolpiridazina. Las sales farmacológicamente aceptables, adecuadas, que se pueden emplear en el método y composición de la invención, se pueden preparar por

métodos convencionales.

Se ha encontrado que los compuestos de triazolpiridazina bloquean el espasmo bronquial inducido por histamina y son también eficaces a la hora de bloquear los efectos de serotonina y acetilcolina.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula I, comprende el intercambio entre un átomo de halógeno de una triazolpiridazina predeterminada de fórmula III y una amina de fórmula  $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ NH \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$ , según el siguiente esquema:

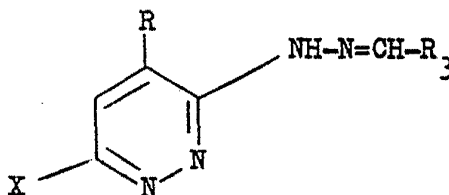


en donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se definen como anteriormente y X es un átomo de halógeno, preferiblemente cloro.

La reacción se efectúa poniendo en contacto la triazolpiridazina con un exceso de amina en presencia de un disolvente, a la temperatura de reflujo de la mezcla. Como disolvente se emplean generalmente alcoholes inferiores, dioxano y piridina. Los productos finales se recuperan por evaporación de la mezcla de reacción y posterior lavado con agua. La cristalización en disolvente proporciona fácilmente compuestos puros.

Los compuestos de partida de fórmula III se obtienen mediante procedimientos conocidos que comprenden la ciclización de 6-halo-3-hidrazinopiridazinas con ácidos, cloruros de ácido o anhídridos de ácido, o alternativamente se pueden ob-

tener por ciclización oxidativa de hidrazonas de 6-halo-3-hidrazinopiridazina de fórmula:



5

10

Agentes adecuados que promueven la oxidación ciclizativa son bromo, tetraacetato de plomo o dióxido de manganeso.

Los compuestos son sólidos blancos, claramente solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos comunes, tales como alcanoles inferiores, dioxano y acetato de etilo.

15

En ciertos casos los compuestos son también muy solubles en agua.

20

Los compuestos se pueden disolver fácilmente también en soluciones ácidas acuosas, debido a la presencia de un sustituyente básico en la posición 6, y se pueden convertir fácilmente, por procesos convencionales, a diversas sales farmacológicamente aceptables.

25

La actividad broncodilatadora de las triazolpiridazinas representativas correspondientes a la fórmula I, se examinan en la preparación del cobayo de Konzett Rössler según los procedimientos aceptados. Véase Konzett y Rössler; Arch.f.exp.Path.u.Pharmakol, 195, 71-74 (1940); y Rosenthale y Dervinis, Arch.Int. Pharmacodyn, 172, 91-94 (1968). Los compuestos del ensayo se evalúan administrando uno de ellos a cobayos anestesiados dos minutos antes de la dosificación con un compuesto agonista (histamina, serotina o acetilcolina) que tras tres dosis de compuesto agonista previas se tra-

30

duce en una broncoconstricción relativamente uniforme ( $\pm 10\%$ ).

Las triazolpiridazinas representativas se emplean como compuestos de ensayo en este procedimiento, en una proporción de dosis de 10 mg por kg, intravenosamente; cuando la base libre tiene una baja solubilidad, se añade un equivalente de HCl.

La actividad broncodilatadora, indicada por la capacidad de un compuesto del ensayo para bloquear la respuesta del compuesto agonista, se expresa en términos de porcentaje, calculado diluyendo la respuesta del compuesto agonista después de la droga del ensayo por la media de las tres respuestas de compuesto agonista que preceden al compuesto del ensayo, multiplicando por 100 y restando este valor de 100 %. La aminofilina (es decir, un compuesto de adición de dos moléculas de teofilina con una molécula de etilendiamina), un broncodilatador conocido, se emplea también como un control comparativo. Por consiguiente, los resultados se pueden expresar también de otro modo en forma de un porcentaje de actividad de aminofilina. En el transcurso de un experimento, el procedimiento usual consiste en determinar primeramente el porcentaje de bloqueo del compuesto agonista por 10 mg/kg de aminofilina; entonces por el compuesto de ensayo también a 10 mg/kg; y finalmente por otra dosis de aminofilina (10 mg/kg). De este modo, los resultados con el compuesto del ensayo son precedidos y seguidos por un control. El "porcentaje de aminofilina" se calcula expresando el % de bloqueo conocido por el compuesto como un porcentaje de la media del % de bloqueo producido por las dosis de aminofilina que proceden y siguen al mismo.

Los resultados obtenidos se indican en la siguiente

te tabla:

T A B L A 1

Compuesto del ejemplo	Agonista	% de bloqueo	% de ami- nofilina	LD <sub>50</sub> mg/kg	
				i.p.	p.o.
3	acetilcolina	65 <sup>(a)</sup>	131	>562	>562

(a): La dosis se redujo a 3 mg/kg.

Los valores LD<sub>50</sub> se obtienen en el ratón macho Harlan ICR y se calcularon según el método de H.J. Horn: Biometrics, 12, 311 (1956). Los correspondientes valores LD<sub>50</sub> para la aminofilina son, respectivamente, de 261 mg/kg i.p. y 464 mg/kg p.o.

La siguiente tabla 2 registra los resultados de la actividad broncodilatadora en gatos. Los experimentos se realizaron según un procedimiento sustancialmente análogo al descrito para el cobayo, empleando serotonina como compuesto agonista.

T A B L A 2

Compuesto del ejemplo	Dosis mg/kg i.v.	% de bloqueo	% de aminofilina
3	5	80	199

Los compuestos se pueden administrar por vía oral o parenteral. Se pueden combinar en formas de dosificación farmacéuticas, tales como tabletas, cápsulas, supositorios o soluciones, añadiendo los excipientes usuales, tales como almidones, gomas, azúcares, ácidos grasos, etc., o disolviendo

o dispersando los mismos en un líquido parenteralmente aceptable tal como, por ejemplo, agua destilada libre de pirógenos o propilenglicol o mezclas de los mismos.

En general se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos se administran a los animales en una proporción de dosificación de 0,5 a 50 mg aproximadamente por kg de peso corporal por día, preferiblemente en dosis divididas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

6-(4-metil-1-piperazinil)-3-fenil-s-triazol/4,3-b/ piridazina

Se refluje durante 4 horas una suspensión de 9,2 g de 6-cloro-3-fenil-s-triazol/4,3-b/ piridazina y 12 g de N-metilpiperazina en 80 ml de etanol. La solución se evapora entonces hasta sequedad y el residuo se lava con agua y se cristaliza en acetato de etilo. P.f. 178-179°C.

EJEMPLO 2

6-morfolino-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-s-triazol/4,3-b/ piridazina

El compuesto se prepara según el procedimiento del ejemplo 11 haciendo reaccionar 6-cloro-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-s-triazol/4,3-b/ piridazina con morfolina. P.f. 233-235°C.

EJEMPLOS 3-26

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se preparan las siguientes triazolpiridazinas:

- |   |               |
|---|---------------|
| 3 - 6-morfolino-3-fenil-s-triazol/4,3-b/ piridazina                   | P.f. 195-6 °C |
| 4 - 3-(p-clorofenil)-8-metil-6-piperidino-s-triazol/4,3-b/ piridazina | P.f. 206-7 °C |

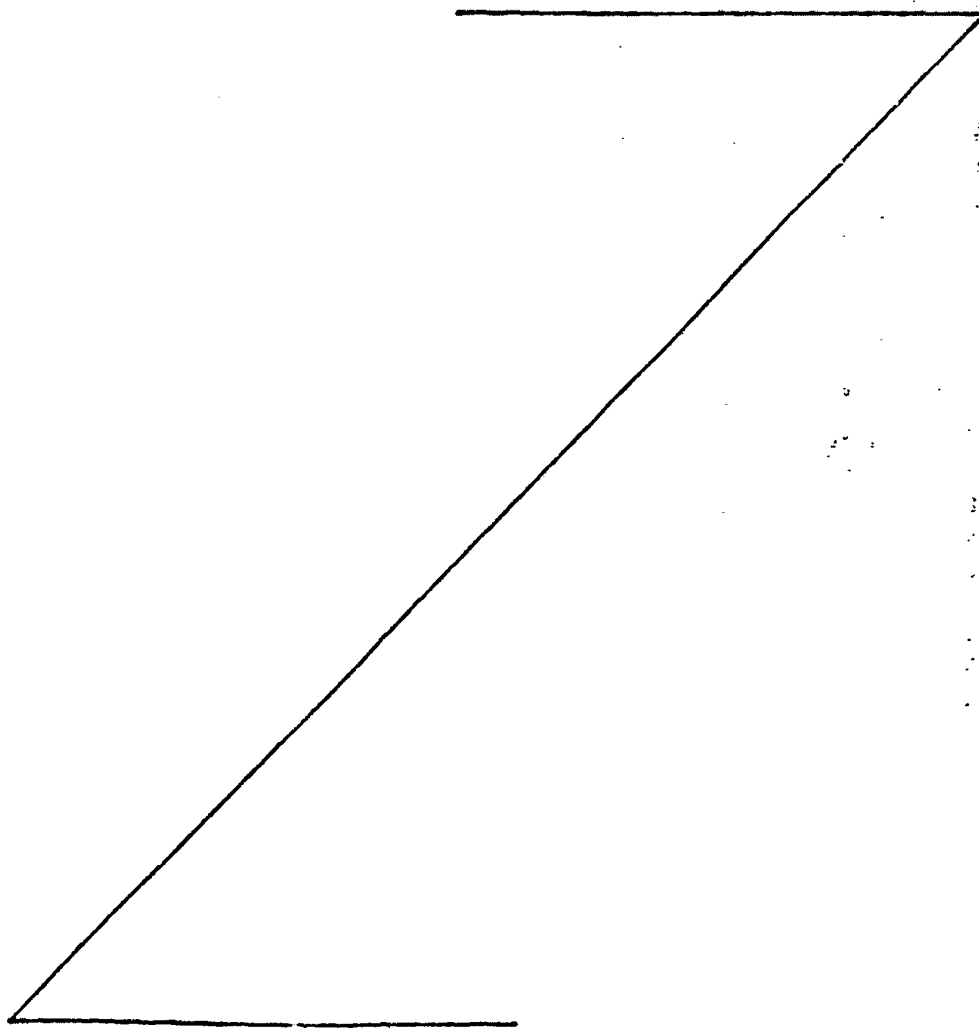
	5 - 3-(p-metoxifenil)-6-morfolino-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 244-7 °C
	6 - 3-(p-metoxifenil)-8-metil-6-morfolino-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 266-8 °C
5	7 - 6-(4-metil-1-piperazinil)-3-(p-tolil)-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 180-2 °C
	8 - 6-(4-metil-1-piperazinil)-3-(m-nitrofenil)-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 109-11 °C
	9 - 3-(p-clorofenil)-6-morfolino-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 235-7 °C
	10- 3-(3-metoksi-4-metilfenil)-6-morfolino-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 215-20 °C
10	11- 8-metil-6-piperidino-3-(m-tolil)-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 154-5 °C
	12- 8-metil-3-(p-nitrofenil)-6-piperidino-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 229-33 °C
	13- 6-morfolino-3-(m-nitrofenil)-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 237-49 °C
15	14- 3-(m-clorofenil)-8-metil-6-morfolino-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 247-8 °C
	15- 3-(p-metoxifenil)-6-(4-metil-1-piperazinil)-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 166-9 °C
	16- 8-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-3-(m-tolil)-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 165-8 °C
20	17- 3-(3,4-diclorofenil)-6-morfolino-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 264-5 °C
	18- 3-(m-metoxifenil)-8-metil-6-piperidino-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 200-2 °C
	19- 6-morfolino-3-(p-tolil)-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 207-10 °C
25	20- 8-metil-6-morfolino-3-(p-tolil)-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 295-6 °C
	21- 8-metil-6-morfolino-3-(m-nitrofenil)-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 245-7 °C
	22- 3-(m-clorofenil)-6-(4-metil-1-piperazinil)-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 176-8 °C
30	23- 3-(p-clorofenil)-8-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-s-triazol/4,3-b/piridazina	P.f. 233-7 °C

- 24- 8-metil-6-morfolino-3-(o-nitrofenil)-  
s-triazol/4,3-b/piridazina P.f. 198-200°C
- 25- 3-(m-clorofenil)-6-morfolino-s-tria-  
zol/4,3-b/piridazina P.f. 217-9 °C
- 26- 6-morfolino-3-(4-fluorfenil)-s-tria-  
zol/4,3-b/piridazina P.f. 214-6 °C

5

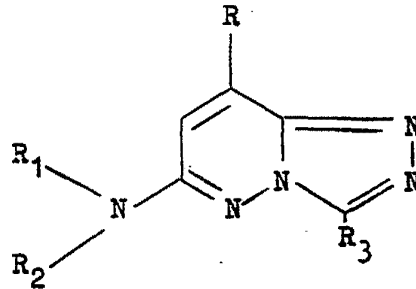
Descrita suficientemente la naturaleza del inven-  
to, así como la manera de realizarse en la práctica, debe  
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-  
das son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto  
no alteren su principio fundamental.

10

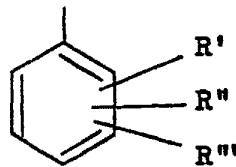


REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar s-triazolpiridinas, de fórmula:



en la que R es hidrógeno o alquilo inferior; R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo inferior o un radical fenilo de fórmula:

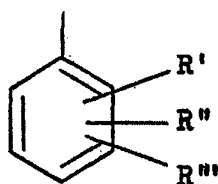


en la que R', R'' y R''' representan, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo o nitro; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan grupos hidroxialquilo inferior o tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno representan un anillo heterocíclico seleccionado entre pirrolidina, piperidina, piperazina, N-alquil(inferior)piperazina y morfolina; con la condición de que por lo menos uno de los radicales R y R<sub>3</sub> sea distinto a hidrógeno y con la condición de que, cuando simultáneamente R es hidrógeno y R<sub>3</sub> es un radical fenilo de fórmula:

25

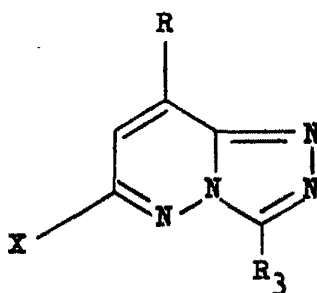
---

---



5 como anteriormente se ha definido, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno son diferentes a pirrolidina y piperidina; y sus sales farmacológicamente aceptables, caracterizado porque comprende hacer reaccionar una s-triazolpiridazina de fórmula:

10



15

en la que R y R<sub>3</sub> se definen como anteriormente y X es un átomo de halógeno, con un exceso de una amina de fórmula:

20

R<sub>1</sub> \ NH  
R<sub>2</sub> /

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente,

en presencia de un disolvente, a la temperatura de reflujo de la mezcla.

25

2ª.- Procedimiento para preparar s-triazolpiridazinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 16 NOV. 1976

GRUPPO LEPETIT S. P. A.  
GOMEZ ACEBO Y MUDET  
c/ P. Ferrador, 1, Gasta Ferrador