

435955

17 ABR. 1975

P.- 60.038

Case F-2183 A

Memoria descriptiva

Int. Cl.:	CO7D/A61K
-----------	-----------

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad ~~de nacionalidad~~ japonesa

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

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

(Clase Internacional CO7D)

7.4.75.

La presente invención se refiere a nuevas 7-(hidroxifenil)pirido(3,4-d)piridazinas que tienen una acción diurética eficaz.

5 Se han sintetizado muchas clases de diuréticos, y algunos de ellos han sido aplicados en la práctica, siendo ejemplos típicos de ellos los derivados de clorotiazida, acetazolamida, triamtereno, trifrocina, furosemida, etc.

10 Sin embargo, los diuréticos conocidos no son muy satisfactorios, en vista de una o más desventajas tales como favorecer la excreción de potasio tanto como la del sodio, causar efectos secundarios (por ejemplo aumento del nivel de glucosa en sangre y nivel de ácido úrico en sangre) por administración a largo plazo, y mostrar una actividad diurética más bien baja y toxicidad bastante alta.

15 Los autores de la presente invención han tratado de proporcionar un diurético eficaz que no esté acompañado por tales desventajas.

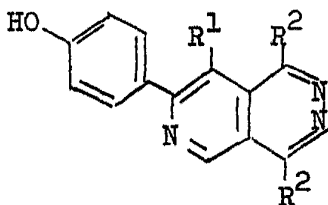
20 Por tanto, los autores de la presente invención han sintetizado nuevas 7-(hidroxifenil)pirido(3,4-d)piridazinas, y han hallado que esos compuestos presentan una actividad diurética excelente y son útiles como diuréticos mejorados.

25 La presente invención se ha conseguido en la

se a este hallazgo.

Así, el objeto principal de la presente invención es proporcionar nuevas 7-(hidroxifenil)pirido(3,4-d)piridazinas, así como sus sales, que son útiles como diuréticos eficaces y mejorados. Otro objeto es proporcionar un método industrialmente factible para la producción de esos compuestos nuevos.

Las 7-(hidroxifenil)pirido(3,4-d)piridazinas de la presente invención significan compuestos representados por la fórmula siguiente:



(I)

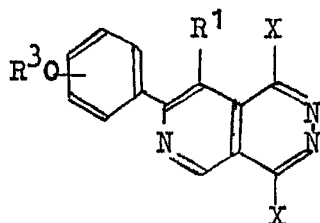
donde R¹ representa hidrógeno o un grupo metilo o etilo y R² representa un grupo amino cíclico; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El grupo alcohilo inferior representado por R¹ puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. El grupo amino cíclico representado por R² es un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, tal como, por ejemplo,

5 piperidino, pirrolidino, morfolino, etc, que pueden tener grupos alcohol inferior que tienen el mismo significado que R¹. Así, se pueden mencionar como ejemplos 2-metilmorfolino, 2,6-dimetilmorfolino, 2,3-dimetilmorfolino, etc. Además, en compuestos (I) de piridazina, los sustituyentes en las posiciones 1 y 4 pueden ser diferentes entre sí. Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) incluyen las correspondientes sales de catión no tóxico, tales como la sal sódica, sal potásica o similares. También hay casos en que el compuesto (I) forma las correspondientes sales inorgánicas, tales como la sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido nítrico, sal de ácido fosfórico o similares, y las correspondientes sales de ácido orgánico, tales como sal de ácido oxálico, sal de ácido fumárico, sal de ácido tartárico, sal de ácido málico, sal de ácido trifluoroacético, o similares.

10
15
20 El compuesto de fórmula general (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, se preparan por métodos conocidos por sí mismos, tales como los métodos descritos en la solicitud de patente holandesa N^o 7217773. Uno de ellos preferible es el método que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

25



(II)

5

10

donde R^1 tiene el significado antes definido; X representa halógeno; R^3 representa hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o aralcoholo, correspondiendo la amina cíclica al grupo amino cíclico representado por R^2 del compuesto (I), y, cuando R^3 representa un grupo alcoholo inferior o aralcoholo, someter el compuesto así obtenido a una reacción que conduzca a la escisión del enlace éter.

15

El halógeno representado por X puede ser, por ejemplo, cloro, bromo o yodo. El grupo alcoholo inferior representado por R^3 puede ser, por ejemplo, aquellos mencionados en R^1 , y el grupo aralcoholo representado por R^3 puede ser, por ejemplo, bencilo, fenetilo o similares.

20

Aunque la reacción del compuesto (II) con la amina cíclica transcurre incluso en ausencia de disolvente, el uso de un disolvente adecuado permite que la reacción transcurra con más suavidad. El disolvente usado para esta reacción puede ser cualquier disolvente que

25

no entorpezca la reacción, y está ejemplificado por alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, etc; éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, éter etílico, etc; hidrocarburos e hidrocarburos halogenados, por ejemplo benceno, cloroformo, etc; y ésteres, por ejemplo acetato de etilo. En cuanto a la cantidad de amina cíclica, comúnmente se emplea aproximadamente 2 a 4 moles de la amina por cada mol de compuesto (II), de manera que también actúe como disolvente de reacción y también como aceptor de ácido. No hay límites concretos en las condiciones de reacción, incluyendo temperatura y tiempo. Así, la reacción transcurre incluso a temperatura ambiente, y se puede acelerar calentando el sistema de reacción a una temperatura de hasta el punto de ebullición del disolvente usado, o de la amina cíclica. Usualmente, la temperatura de reacción está comprendida entre -20°C y 300°C , preferiblemente entre 15°C y 150°C . El tiempo de reacción es comúnmente de aproximadamente 1 a 5 horas, aunque varía con el material de partida concreto y el disolvente usado, u otros factores.

Además, cuando el R^3 del compuesto así obtenido es un grupo alcohilo inferior o aralcohilo, el compuesto así obtenido en el método anterior, o su mezcla de reacción, se somete a continuación, o tras aislamiento, a una reacción que conduzca a la escisión de los enlaces éter. El método usado para esa reacción de escisión de éter pue

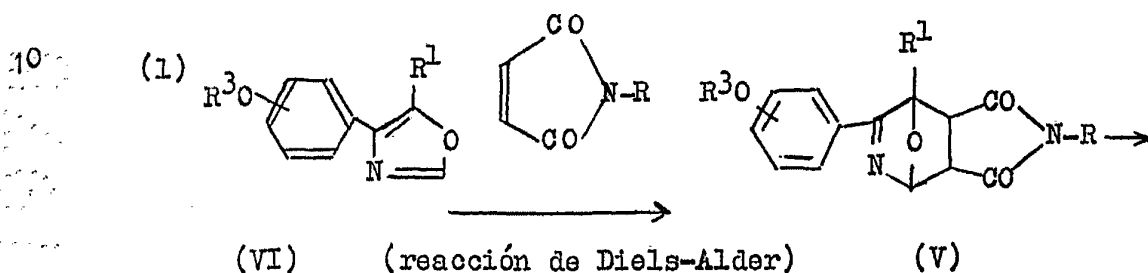
de ser cualquier método por el que el grupo sustituyente R^3O- del grupo 7-fenilo se pueda escindir a un grupo hidroxilo, y por tanto puede ser comúnmente una hidrólisis o reducción, por ejemplo. Cuando se emplea un método hidrolítico, se efectúa preferiblemente en agua, a la que se puede añadir opcionalmente un disolvente orgánico, y en presencia de un ácido adecuado. Comúnmente, dicho ácido está ejemplificado por ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, etc; ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido toluensulfónico, etc; y ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, tricloruro de boro, trifluoruro de boro y similares. El disolvente orgánico puede ser cualquier disolvente orgánico que no interfiera con la reacción, y cuando el ácido sea líquido se puede usar un gran exceso del ácido, de manera que actúe también como disolvente. En cuanto a la temperatura de reacción, la presente reacción transcurre bien a temperatura ambiente, pero, con el fin de controlar la velocidad de reacción, se puede efectuar bajo calentamiento o enfriamiento apropiados, dependiendo de la naturaleza del ácido empleado. Comúnmente, la reacción se efectúa en el intervalo de -70 a $+130^{\circ}C$. El método de reducción es particularmente ventajoso cuando R^3 es un grupo aralcohilo. Se puede emplear cualquier medio de reducción, siempre que se pueda conseguir así el

objeto, pero un método particularmente ventajoso implica la reducción catalítica con hidrógeno, usando como catalizador un metal tal como paladio, platino, níquel Raney o similares, o una mezcla de tal metal y un material de soporte, tal como, por ejemplo, carbono, carbonato de bario, carbonato cálcico o tierra de diatomeas. Usualmente, esta reacción se efectúa en agua o un disolvente orgánico. Aunque la reacción se efectúa comúnmente a temperatura ambiente con éxito, se puede efectuar en ciertos casos bajo enfriamiento o calentamiento, siendo el intervalo preferido de 0°C a 100°C. La presión de hidrógeno puede ser la atmosférica, aunque se puede emplear una presión superatmosférica de aproximadamente 1 a 150 kg/cm². El producto final de fórmula general (I) así obtenido se puede recuperar y purificar por métodos usuales, tal como extracción con un disolvente adecuado (por ejemplo agua, acetato de etilo, benceno, cloroformo, etanol), recristalización, cromatografía en columna, etc.

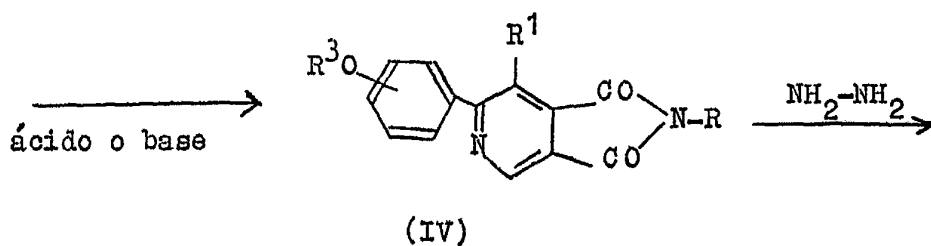
El compuesto (I) considerado obtenido de la manera que antecede se puede poner en uso siendo el grupo hidroxilo 7-fenólico un grupo hidroxilo libre, o después de haberle convertido en sal de un catión no tóxico, tal como sodio o potasio. También hay casos en que el compuesto (I) forma una sal con un ácido orgánico, tal como ácido oxálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido málico o ácido trifluoroacético, o con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido

fosfórico. Se debe entender que los compuestos (II) de par
tida se pueden usar también en forma de sales con tales áci
dos.

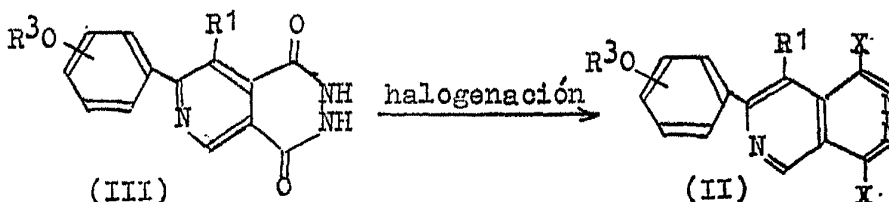
5 El compuesto (II) de partida usado en el método
de la invención se puede preparar por métodos conocidos
por sí mismos, por ejemplo los métodos descritos en la so
licitud de patente holandesa nº 7217773. Algunos de esos
métodos se ilustran en el esquema siguiente.



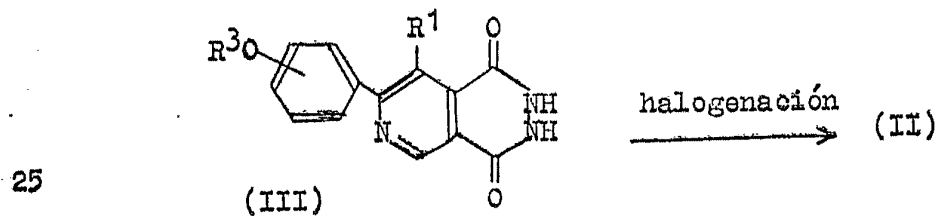
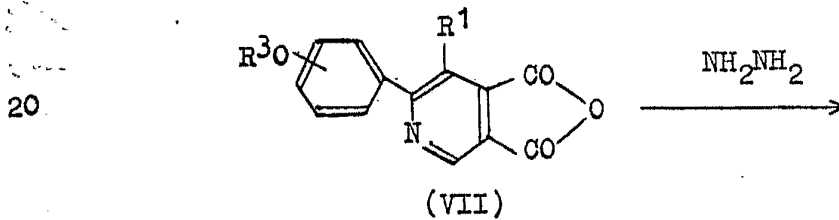
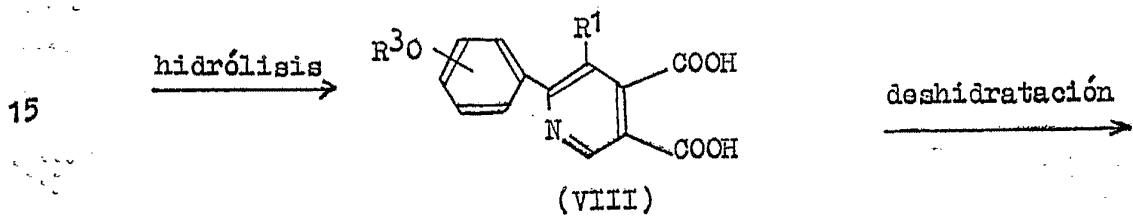
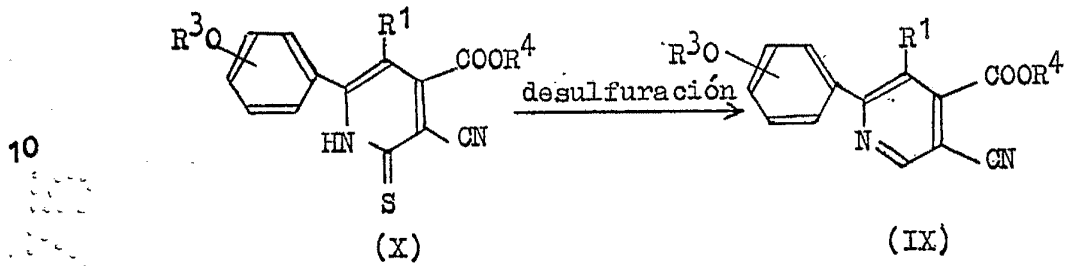
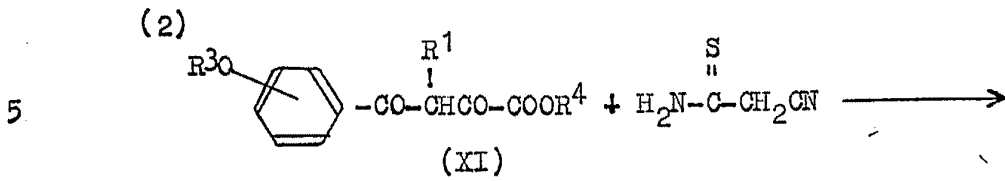
15



20



(R¹, R², R³ y X tienen el significado antes definido; R representa un grupo alcohol inferior)



(R¹ y R³ tienen el significado antes definido; R⁴ representa un grupo alcohol inferior).

5 Los compuestos (I) considerados, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden producir de la manera anterior tienen excelente actividad diurética en mamíferos, incluyendo seres humanos, y son valiosos como diuréticos. En más detalle, los presentes compuestos tienen las siguientes propiedades;

- 10 (1) Los compuestos de la invención tienen una acción diurética eficaz y fuerte.
- (2) Muestran una toxicidad extremadamente baja.
- (3) Son solubles en agua.
- 15 (4) Inducen la excreción urinaria de gran cantidad de ión sodio, pero inducen la excreción urinaria de una cantidad relativamente pequeña de ión potasio, que es elemento esencial para el cuerpo humano. Así, la proporción de excreción urinaria Na⁺/K⁺ es relativamente alta en los presentes compuestos.
- 20 (5) Los presentes compuestos pueden producir una marcada respuesta diurética adicional en animales que experimentan la máxima diuresis con diuréticos conocidos. Este hecho sugiere que el mecanismo de la acción diurética de los presentes compuestos es diferente del de los diuréticos conocidos. Así, la combinación de los presentes compuestos con
- 25 otros diuréticos conocidos puede producir un efecto diurético

tico muy aumentado.

Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser usados como diuréticos para tratar ascitis, incluyendo el fallo cardiaco congestivo, cirrosis hepática, hipertensión, nefritis, uremia, etc. El objeto del uso se puede conseguir usando el compuesto solo, o en forma de composición farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un soporte o coadyuvante adecuado y usual. La composición farmacéutica puede adoptar la forma de tabletas, gránulos, polvos, cápsulas, inyecciones, y se puede administrar oral o parenteralmente. Las dosis diarias usuales de los compuestos están comprendidas entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200 miligramos por adulto humano, para administración oral, o entre aproximadamente 5 y 100 miligramos para administración parenteral. Algunos ejemplos de formulaciones prácticas en las que el compuesto (I) de la invención se utiliza como remedio para el fallo cardiaco congestivo, cirrosis hepática, hipertensión o nefritis, son como sigue:

- (1) 7-(4-hidroxifenil)-1,4-dimorfolinopiridazina(3,4-d) 50 mg
50 mg / capsula
- (2) 7-(4-hidroxifenil)-1,4-dimorfolinopiridazina(3,4-d) 50 mg
lactosa 50 mg
100 mg / capsula

(3) 7-(4-hidroxifenil)-8-metil-1,4-dimor	
folinopirido(3,4-d)piridazina	50 mg
almidón de maíz	<u>50 mg</u>
	100 mg/cápsula

5

Se ha de entender que los ejemplos siguientes son exclusivamente con fines de ilustración, y no se han de considerar como limitaciones de la invención, y que se puede recurrir a variaciones sin salir del espíritu y ámbito de la invención. En la presente memoria descriptiva, "g", "kg", "ml", "l", "desc." y "calo." significan "gramo", "kilogramo", "mililitro", "litro", "descompuesto" y "calculado", respectivamente.

10

Preparación del compuesto (II) de partida

15

(1) 1,4-dicloro-7-(4-hidroxifenil)-pirido(3,4-d)piridazina

Se calentó a 120-130°C durante 6,5 horas una mezcla de 35 g de bromuro de 4-hidroxifenacilo, 150 ml de formamida y 120 ml de ácido acético glacial, y el ácido acético se separó por destilación bajo presión reducida.

20

El residuo se vertió en 300 ml de agua de hielo y se sometió cuatro veces a extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el acetato de etilo se separó por destilación, con lo que se obtiene 4-(4-hidroxifenil)oxazol. Se añadieron a este

25

producto 30 g de N-fenilmaleinimida, y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 120-130°C durante 4 horas. Tras enfriamiento se añadió etanol, y los cristales resultantes se recuperaron por filtración. El método descrito produjo 25 g de 2-(4-hidroxifenil)-N-fenilpiridino-4,5-dicarboximida, que funde a 250-260°C (desc.)

Análisis elemental para $C_{19}H_{12}O_3N_2$

Calc. C, 72,14; H, 3,82; N, 8,86

Hallado C, 71,82; H, 3,71; N, 8,40

Una mezcla de 4 g de 2-(4-hidroxifenil)-N-fenilpiridino-4,5-dicarboximida, 30 ml de ácido acético glacial y 4 g de hidrato de hidrazina se hirvió a reflujo durante 1 hora, y tras enfriamiento se recuperaron por filtración los cristales resultantes. El método produjo 3,2 g de 7-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirido(3,4-d)piridazino-1,4-diona, que funde a 300°C o más.

Análisis elemental para $C_{13}H_9O_3N_3$

Calc. C, 61,17; H, 3,55; N, 16,47

Hallado C, 60,48; H, 3,29; N, 16,27

Se calentaron 0,5 g de 7-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirido(3,4-d)piridazino-1,4-diona junto con 0,5 ml de α -picolina y 5 ml de oxiclорuro de fósforo, a 90-100°C durante 3 horas, tras cuyo tiempo se concentró la

mezcla de reacción bajo presión reducida. Se añadieron al residuo 10 ml de agua, y los 0,4 g resultantes de 1,4-dicloro-7-(4-hidroxifenil)-pirido(3,4-d)piridazina se recuperaron por filtración. Este producto crudo se usó como tal en la reacción siguiente.

(2) 7-(4-benciloxifenil)-1,4-dicloropirido(3,4-d)piridazina

Una mezcla de 16 g de (4-benciloxi)benzoilpiruvato de etilo, 6,7 g de cianotioacetamida, 1 ml de trietilamina y 50 ml de etanol se trató a reflujo en un baño de agua durante 2 horas. Tras enfriamiento, los cristales resultantes, de color rojo, se recuperaron por filtración y se lavaron con etanol. El método anterior produjo 14 g de 6-(4-benciloxifenil)-3-ciano-4-etoxicarbonil-2(1H)-tiopiridona, que funde a 155-160°C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{18}O_3N_2S$

Calc. C, 67,67; H, 4,65; N, 7,18

Hallado C, 67,44; H, 4,53; N, 7,17

Una mezcla de 60 g de 6-(4-benciloxifenil)-3-ciano-4-etoxicarbonil-2(1H)-tiopiridona y 1,2 kg de níquel Raney en 1,2 l de acetona se agitó a reflujo durante 1 hora. El níquel Raney se separó por filtración, y el filtrado se concentró y luego se cromatografió en una columna rellena de gel de sílice, seguido por elución

con un disolvente mixto de benceno-acetona (4:1). El eluato reunido se concentra, produciendo 16 g de 6-(4-benciloxifenil)-3-ciano-4-etoxicarbonilpiridina, en forma de agujas incoloras que funden a 135-137°C.

5

Análisis elemental para $C_{22}H_{18}O_3N_2$

Calc. C, 73,73; H, 5,06; N, 7,82

Hallado C, 73,81; H, 5,01; N, 7,63

En un tubo herméticamente cerrado se calentaron 9 g de 6-(4-benciloxifenil)-3-ciano-4-etoxicarbonilpiridina y 180 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 10%, a 150-160°C durante 3 horas, tras lo cual se concentró la mezcla de reacción. El concentrado se hizo ácido con ácido clorhídrico concentrado, y los cristales resultantes se recuperaron por filtración, se secaron y se recrystalizaron en ácido acético. El método produjo 8,7 g de ácido 6-(4-benciloxifenil)-cincomerónico, en forma de escamas amarillas claras que funden a 253-255°C.

10
15
20

Análisis elemental para $C_{20}H_{14}O_5N$

Calc. C, 68,76; H 4,33; N, 4,01

Hallado C, 68,30; H 4,29; N, 3,84

Una mezcla de 8,0 g de ácido 6-(4-benciloxifenil)cincomerónico y 160 ml de anhídrido acético se trató a reflujo durante 1 hora, tras lo cual se separaron los

25

insolubles por filtración, cuando la solución estaba caliente. Luego se enfrió el filtrado, con lo que se obtuvieron 4,7 g de anhídrido 6-(4-benciloxifenil)cincomerónico en forma de cristales amarillos que funden a 216-218°C.

5

Análisis elemental para $C_{20}H_{12}O_4N$

Calc. C, 72,50; H, 3,96; N, 4,23

Hallado C, 72,75; H, 3,94; N, 3,99

Una solución mixta de 6,5 g de anhídrido 6-(4-benciloxifenil)cincomerónico y 13 ml de hidrato de hidrazina en 65 ml de ácido acético se agitó a reflujo durante 2 horas. Tras enfriamiento se añadió agua a la mezcla de reacción, y los cristales resultantes se recuperaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron. El método produjo 6,0 g de 7-(4-benciloxifenil)-1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido(3,4-d)piridazina, como cristales incoloros que funden a 300°C o más.

15

Análisis elemental para $C_{20}H_{15}O_3N_3$

Calc. C, 69,55; H, 4,38; N, 12,17

Hallado C, 69,27; H, 4,16; N, 11,83

Una mezcla de 10 g de 7-(4-benciloxifenil)-1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido(3,4-d)piridazina, 100 ml de oxiclорuro de fósforo y 10 ml de α -picolina se agitó

25

a 100-110°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se con
centró bajo presión reducida, y el residuo se descompuso
con agua de hielo. Los cristales resultantes se recupera
ron por filtración, se lavaron con agua y se secaron, dan
do 11,0 g del compuesto buscado.

5

Ejemplo 1

A 0,4 g de la 1,4-dicloro-7-(4-hidroxifenil)-
pirido(3,4-d)piridazina se añadieron 10 g de morfolina, y
la mezcla se calentó a 130°C durante 4 horas. Luego se
separó la morfolina por destilación, y se añadieron 10
ml de agua al residuo. Los insolubles se recuperaron por
filtración, y luego se cromatógrafió el filtrado en una
columna rellena de gel de sílice, seguido por elución
con benceno-acetona (4:1). El eluato reunido se concen-
tra, produciendo 0,1 g de 7-(4-hidroxifenil)-1,4-dimor-
folinopirido(3,4-d)piridazina, que funde a 285-287°C.

10

15

Análisis elemental para $C_{21}H_{23}O_3N_5$

Calc. C, 64,11; H, 5,89; N, 17,80

Hallado C, 63,97; H, 5,84; N, 17,90

20

Ejemplo 2

25

(1) Se hicieron reaccionar luego 11,0 g de 7-(4-benci

loxifenil)-1,4-dicloropirido(3,4-d)piridazina con 50 ml de morfolina, a reflujo, durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se añadió agua al residuo. Los cristales resultantes se recuperaron por filtración, se lavaron con agua, se secaron y se recristalizaron en una mezcla disolvente de acetato de etilo y etanol. El método produjo 8,5 g de 7-(4-benciloxifenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina, como cristales amarillos que funden a 206-208°C.

10
Análisis elemental para $C_{28}H_{29}O_3N_5$

Calc. C, 69,54; H, 6,05; N, 14,48

Hallado C, 69,54; H, 6,09; N, 13,94

15
(2) Una solución de 7,0 g de 7-(4-benciloxifenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina en 70 ml de ácido trifluoroacético se agitó a reflujo durante 0,5 horas, tras el cual tiempo la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadieron al residuo 50 ml de benceno, seguido por reconcentración.

20
Se disolvió el residuo en 20 ml de metanol, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Los cristales amarillos resultantes se recuperaron por filtración, se lavaron con agua, se secaron y se recristalizaron en una mezcla de acetato de etilo y metanol. El método produjo 4,7 g de 7-(4-hidroxipiridazina)

25

fenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina, como agujas de color amarillo claro que funden a 285-287°C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{23}O_3N_5$

Calc. C, 64,11; H, 5,89; N, 17,80

Hallado C, 63,98; H, 5,74; N, 17,94

5

Ejemplo 3

Se disolvió en 20 ml de etanol 1 g de 7-(4-benciloxifenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina y, tras adición de 0,1 g de paladio sobre carbono (10%), la solución se agitó en corriente de hidrógeno gaseoso, y a temperatura ambiente, durante 5 horas. El catalizador se separó por filtración, y se concentró el filtrado. Luego se recristalizó el residuo en una mezcla de acetato de etilo y metanol. El método produjo 0,5 g de 7-(4-hidroxifenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina, que funde a 285-287°C. La fusión de una mezcla con una muestra según el Ejemplo 1 no mostró depresión del punto de fusión.

10

15

20

Ejemplo 4

(1) En un método similar a (1) del Ejemplo 2, se usaron 1,3 g de 7-(4-metoxifenil)-1,4-dicloropirido(3,4-d)piri

25

dazina en vez de 7-(4-benciloxifenil)-1,4-dicloropirido(3,4-d)piridazina, con lo que se obtiene 1,0 g de 7-(4-metoxifenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina.

- 5 (2) Se disuelven en 10 ml de cloruro de metileno 1 g de 7-(4-metoxifenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina obtenida en (1), y la solución se enfrió hasta -40°C. Mientras tanto se disolvió 1 g de tribromuro de boro en cloruro de metileno, para preparar una solución
- 10 1 M, y esa solución se añadió gradualmente a la primera solución mencionada, con agitación. Tras 5 horas se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida, y el residuo se calentó junto con etanol, a reflujo, durante 1 hora. El disolvente de reacción se separó
- 15 por destilación, y el residuo se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y metanol. El método produjo 0,5 g de 7-(4-hidroxifenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina, que funde a 285-287°C. La fusión de una mezcla con una muestra según el Ejemplo 1 no mostró depresión
- 20 del punto de fusión.

Ejemplo 5

- (1) En un método similar al (1) del Ejemplo 2, se usan
- 25 2,5 g de 7-(4-isopropiloxifenil)-1,4-dicloropirido(3,4-d)-

piridazina en vez de 7-(4-benciloxifenil)-1,4-dicloropirido(3,4-d)piridazina, con lo que se obtienen 2,0 g de 7-(4-isopropiloxifenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina.

- 5 (2) A una mezcla de 20 ml de ácido acético glacial y 6 ml de solución acuosa de bromuro de hidrógeno al 47% se añadieron 2 g de 7-(4-isopropiloxifenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina, obtenida en (1), y después de haber hervido la mezcla a reflujo durante 2 horas se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 5 ml de metanol, y la solución se neutralizó con solución saturada de carbonato sódico. Después de la adición de 20 ml de agua, la solución se sometió a extracción con cloroformo. El disolvente se separó por
- 10
- 15 destilación del extracto, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente revelador: benceno:acetona 1:1), de la misma manera descrita en el Ejemplo 1. El método produjo 0,3 g de 7-(4-hidroxifenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina, que funde a 285-287°C. La fusión de una mezcla con una muestra según el Ejemplo 1 no mostró depresión del punto de fusión.
- 20

Ejemplo 6

- 25 (1) En un método similar al (1) del Ejemplo 2, se hacen.

reaccionar 80 g de 2-metilmorfolina, en vez de morfolina, con 1,7 g de 7-(4-benciloxifenil)-1,4-dicloropirido(3,4-d)piridazina, con lo que se obtienen 1,3 g de 7-(4-benciloxifenil)-1,4-bis-(2-metilmorfolino)-pirido(3,4-d)piridazina.

5

(2) Una solución de 1,3 g de 7-(4-benciloxifenil)-1,4-bis-(2-metilmorfolino)-pirido(3,4-d)piridazina, obtenida en (1), en 13 ml de ácido trifluoroacético, se agitó a reflujo durante 0,5 horas, y luego se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se añadieron al residuo 10 ml de benceno, seguido por reconcentración. El residuo se disolvió en 5 ml de metanol, y luego se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Los cristales amarillos resultantes se recuperaron por filtración, se lavaron con agua, se secaron y se recristalizaron en una mezcla de acetato de etilo y metanol. El método produjo 0,6 g de 7-(4-hidroxifenil)-1,4-bis-(2-metilmorfolino)-pirido(3,4-d)piridazina, como agujas amarillas que funden a 266-268°C.

10

15

20

Análisis elemental para $C_{23}H_{27}O_3N_5 \cdot 1/2H_2O$

Calc. C, 64,63; H, 6,56; N, 16,27

Hallado C, 65,11; H, 6,33; N, 16,11

25

9.4.75.

Ejemplo 7

5 (1) En un método similar al (1) del Ejemplo 2, se hacen reaccionar 7,0 g de piperidina, en vez de morfolina, con 1,7 g de 7-(4-benciloxifenil)-1,4-dicloropirido(3,4-d)piridazina, con lo que se obtienen 1,2 g de 7-(4-benciloxifenil)-1,4-dipiperidinopirido(3,4-d)piridazina.

10 (2) Una solución de 1,2 g de 7-(4-benciloxifenil)-1,4-dipiperidinopirido(3,4-d)piridazina obtenida en (1), en 12 ml de ácido trifluoroacético, fué agitada a refluxo durante 0,5 horas, al final de cuyo tiempo la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadieron al residuo 10 ml de benceno, seguido por reconcentración. El residuo se disolvió en 5 ml de metanol, 15 y luego se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Los cristales amarillos resultantes se recuperaron por filtración, se lavaron con agua, se secaron y se recrystalizaron en una mezcla de acetato de etilo y etanol. El método produjo 0,6 g de 7-(4-hi 20 droxifenil)-1,4-dipiperidinopirido(3,4-d)piridazina.

Análisis elemental para $C_{23}H_{27}ON_5 \cdot 1/2H_2O$

Calc. C, 69,82; H, 7,08; N, 17,57

Hallado C, 70,52; H, 6,96; N, 17,18

25

Ejemplo 8

5 (1) En un método similar al (1) del Ejemplo 2, se usan 2,6 g de 7-(4-benciloxifenil)-8-metil-1,4-dicloropirido (3,4-d)piridazina, en vez de 7-(4-benciloxifenil)-1,4-dicloropirido(3,4-d)piridazina, con lo que se obtienen 2,0 g de 7-(4-benciloxifenil)-8-metil-1,4-dimorfolinopirido (3,4-d)piridazina.

10 (2) Una solución de 2,0 g de 7-(4-benciloxifenil)-8-metil-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina, obtenida en (1), en 20 ml de ácido trifluoroacético, fué tratada a reflujo durante 40 minutos, tras lo cual se separó por destilación el ácido trifluoroacético bajo presión reducida. Se añadieron al residuo 20 ml de benceno, seguido
15 por concentración a séquedad. El residuo se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se sometió a extracción con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el cloroformo se separó por destilación. La recristalización del
20 residuo cristalino crudo, en etanol, produjo 1,2 g de 7-(4-hidroxifenil)-8-metil-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina, como agujas amarillas que funden a 264 - 266°C.

25

9.4.75.

Análisis elemental para $C_{22}H_{25}O_3N_5$

Calc. C, 64,85; H, 6,18; N, 17,19

Hallado C, 64,74; H, 6,14; N, 17,05

5

Ejemplo 9

10

(1) En un método similar al (1) del Ejemplo 2 se usan 2,5 g de 7-(3-benciloxifenil)-1,4-dicloropirido(3,4-d)piridazina, en vez de 7-(4-benciloxifenil)-1,4-dicloropirido(3,4-d)piridazina, con lo que se obtienen 2,0 g de 7-(3-benciloxifenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina.

15

(2) Una solución de 2,0 g de 7-(3-benciloxifenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina, obtenida de (1), en 20 ml de ácido trifluoroacético, se agitó a reflujo durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se añadieron al residuo 10 ml de benceno, seguido por reconcentración. El residuo se disolvió en 5 ml de metanol, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Los cristales amarillos resultantes se recuperaron por filtración, se lavaron con agua, se secaron, y finalmente se recrystalizaron en acetato de etilo. El método produjo 1,3 g de trifluoroacetato de 7-(3-hidroxifenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina, en forma de agujas

20

25

amarillas que fundían a 277-279°C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{23}O_3N_5 \cdot CF_3COOH$

Calc. C, 61,73; H, 5,41; N, 15,65

Hallado C, 61,54; H, 5,46; N, 15,71

5

Ejemplo 10

(1) En un método similar al (1) del Ejemplo 2, se usan 3,7 g de 7-(2-benciloxifenil)-1,4-dicloropirido(3,4-d)-piridazina en vez de 7-(4-benciloxifenil)-1,4-dicloropirido(3,4-d)piridazina, con lo que se obtienen 3,0 g de 7-(2-benciloxifenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina.

10

(2) Una solución de 3,0 g de 7-(2-benciloxifenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)piridazina, obtenida en (1), en 30 ml de ácido trifluoroacético, se agitó a reflujo durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se añadieron 20 ml de benceno al residuo, seguido por reconcentración. El residuo se disolvió en 10 ml de metanol, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Los cristales amarillos resultantes se recuperaron por filtración, se lavaron con agua, se secaron y finalmente se recrystalizaron en acetato de etilo. El método produjo 2,0 g de 7-(2-hidroxifenil)-1,4-dimorfolinopirido(3,4-d)-

15

20

25

piridazina, en forma de polvos amarillos que funden a 250-253°C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{23}O_3N_5$

Calc. C, 64,11; H, 5,89; N, 17,80

Hallado C,64,21; H, 5,99; N, 17,31

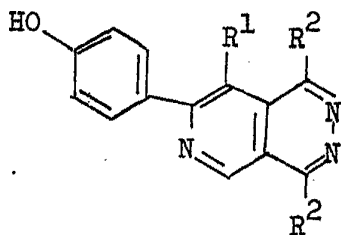
La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Japón, el 25 de Marzo de 1974, bajo el Nº 33679/74, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- 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:

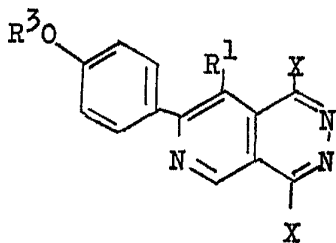
1ª.- Procedimiento para obtener un derivado de pirido(3,4-d)piridazina representado por la fórmula:

5



10 donde R¹ representa hidrógeno o un grupo metilo o etilo
y R² representa un grupo amino cíclico; o una sal far-
macéuticamente aceptable del mismo; que comprende hacer
reaccionar un compuesto de fórmula:

15



20 donde R¹ tiene el significado antes definido, X repre-
senta halógeno, R³ representa hidrógeno, un grupo alco-
hilo inferior o aralcohilo, con una amina cíclica, y
cuando R³ representa un grupo alcohol inferior o aral-
cohilo, someter el compuesto así obtenido a una reac-
ción que conduzca a la escisión del enlace éter.

25

2ª.- Un procedimiento para obtener un deriva-

do de pirido[3,4-d]piridazina.

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

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

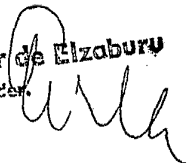
5

Madrid,

17 ABR. 1975

P. A.

Oscar de Elzaburu
For Foder.



10.4.75.
MJP/.