

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO
21	45613
22	FECHA DE FUNDACION
	10-12-76

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
- 5 OCT. 1977		
Int-Cl. C07D 237/12, 237/14 // A01N 43/58		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	54 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A01N	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3(2H)-PIRIDAZINONAS"

71 SOLICITANTE (ES)
PATRONATO DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNICA "JUAN DE LA CIERVA"

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
SERRANO, 150 MADRID-6

72 INVENTOR (ES)
D. Francisco Fariña Pérez y Dña. Celia Escobar García

73 TITULAR (ES)
PATRONATO DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNICA "JUAN DE LA CIERVA"

74 REPRESENTANTE
D. JAVIER TRUEBA GUTIERREZ

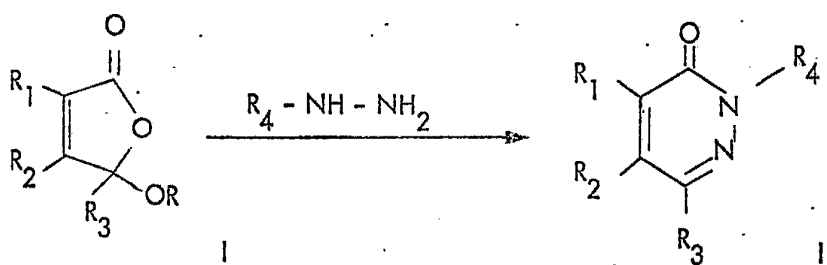


MEMORIA DESCRIPTIVA

Las 3(2H)-piridazinonas tienen gran interés debido a los diversos tipos de actividad farmacológica que presentan algunos de sus derivados sustituidos, a su posible aplicación en el campo agrícola como inhibidores o reguladores del crecimiento vegetal, y a su utilización como intermedios de síntesis para la obtención de otros sistemas condensados más complejos.

Los métodos de obtención de 3(2H)-piridazinonas utilizan, en general, la condensación con hidrazina de derivados acíclicos de cuatro átomos de carbono, que posean funciones capaces de dar lugar a una reacción de ciclación con hidrazina. Generalmente se utilizan para ello α -oxoácidos que por reacción con hidrazina o una hidrazina sustituida producen hidrazonas, que se ciclan con facilidad a piridazinonas. El método se ha empleado, por ejemplo, en ácidos β -formilacrilicos y, a veces, no precisa el aislamiento de la hidrazona intermedia que, en los derivados que poseen una estereoquímica cis, se cicla con facilidad. Por ello parece muy conveniente el empleo como producto de partida de derivados cíclicos de estos ácidos, que presenten potencialmente las mismas funciones y que faciliten la ciclación a piridazinonas, en presencia de una hidrazina.

En esta memoria se describe un nuevo procedimiento de preparación de 3(2H)-piridazinonas de fórmula general II, a partir de pseudoesteres de ácidos β -acilacrilicos de fórmula general I:



en las que R_1 y R_2 pueden representar átomos de hidrógeno, de halógeno o grupos alquilo, arilo, aralquilo, alcoxilo o aralcoxilo cualesquiera, R_3 representa hidrógeno, un grupo alquilo, arilo o aralquilo cualquiera, R_4 representa hidrógeno o un grupo alquilo cualquiera y R es un grupo alquilo sencillo, generalmente metilo o etilo.

El procedimiento de preparación de derivados de 3(2H)-piridazinona, de



fórmula general II, se lleva a cabo tratando los pseudoesteres cis- β -acilacrílicos, de fórmula general I, con un exceso de hidrato de hidrazina o de una alquilhidrazina en un disolvente orgánico apropiado, la mezcla se deja reaccionar durante períodos de tiempo variables desde 30 minutos a 72 horas, a temperaturas que oscilan desde 0°C hasta la de ebullición de la mezcla.

Terminada la reacción, el disolvente y el exceso de hidrazina utilizada se eliminan por destilación o por cualquier otro método apropiado, con lo cual cristaliza la respectiva piridazinona, que se aísla y purifica por los métodos apropiados.

Como disolventes pueden emplearse disolventes orgánicos cualesquiera, que faciliten la reacción entre ambos componentes, siendo apropiados en general los alcoholes alifáticos sencillos, preferentemente el metanol o el etanol.

En el caso de las piridazinonas más sencillas, con sustituyentes poco reactivos, la reacción se suele llevar a cabo por calefacción a reflujo durante períodos de 30 minutos a 4 horas, utilizando como disolvente un alcohol como metanol o etanol y, terminada la reacción, puede eliminarse el exceso de hidrazina por destilación.

Cuando se trata de obtener piridazinonas con sustituyentes que, como por ejemplo los halógenos, pueden dar lugar, en una segunda etapa de reacción, a una sustitución nucleófila del grupo presente, por la acción del exceso de la hidrazina empleada, es preferible el empleo de disolventes orgánicos de carácter ácido, de preferencia el ácido acético, llevando a cabo la reacción en condiciones suaves. En este caso es recomendable dejar reaccionar a los componentes a temperatura baja, desde 0°C hasta la temperatura ambiente, durante un período de tiempo de 6 a 48 horas y completar la reacción mediante una breve calefacción a reflujo durante 15 minutos a 2 horas. Por otra parte, con objeto de evitar que durante la destilación se verifique la reacción secundaria de sustitución nucleófila del halogeno, la eliminación del exceso de hidrazina es preferible llevarla a cabo haciendo pasar la masa de reacción a través de una resina sintética cambiadora de ion de carácter ácido fuerte en forma protónica, diluyendo previamente con agua si fuese necesario y en el producto resultante se elimina el disolvente y se aísla la piridazinona por los métodos usuales.

Los ejemplos que se detallan a continuación ilustran los métodos empleados para la preparación de 3(2H)-piridazinonas, que se reivindican en esta memoria como nuevo procedimiento para la preparación de 3(2H)-piridazinonas.



Ejemplo 1: 3(2H)-piridazinona

10' g de pseudoester etílico del ácido β -formilacrílico se disuelven en 50 ml de etanol, y sobre esta disolución se añade lentamente un exceso (8 g) de hidrato de hidrazina al 100%. Se enfría exteriormente con hielo. A continuación se hierve 5 30 minutos a reflujo en baño María. Al destilar el disolvente, cristaliza el producto en forma de agujas blancas de p.f. 75°C, que corresponden al monohidrato. Por calefacción del monohidrato, éste sublima en forma de agujas de p.f. 104°C. Rendimiento 70%.

Ejemplo 2: 6-metil-3(2H)-piridazinona

10 Se mezclan lentamente 5 g de pseudoester etílico del ácido β -acetilacrílico, disueltos en etanol absoluto, con 3 g de hidrato de hidrazina al 100% previamente disueltos en el mismo disolvente. A continuación, se calienta una hora a reflujo sobre baño María. Se obtiene un sólido blanco, que cristaliza en etanol, dando p.f. 125°C que corresponde a la forma de monohidrato.

Ejemplo 3: N²-metil-4-metil-3(2H)-piridazinona

15 Sobre 0,640 g de pseudoester metílico del ácido α -metil-cis- β -formilacrílico disueltos en 20 ml de etanol, se añaden 0,5 g de metilhidrazina. La mezcla se hierve a reflujo en baño María, durante 30 minutos. Se elimina el disolvente y del residuo se extrae con ciclohexano la piridazinona que funde alrededor de 0°C.

Ejemplo 4: 4-cloro-3(2H)-piridazinona

20 A 9 g de pseudoester etílico del ácido α -cloro- β -formilacrílico, disueltos en 50 ml de acético glacial, se le añaden lentamente, con agitación y enfriando exteriormente con hielo, 5,6 g de hidrato de hidrazina, disueltos en acético glacial. El líquido resultante se agrega sobre 100 ml de agua y se calienta 15 minutos en baño María. Una vez frío se hace pasar por una columna de resina ácida Dowex 50 (60-100). 25 Se elimina el ácido acético y del residuo sólido se obtiene por repetidas extracciones con cloroformo un sólido blanco de p.f. 173°C.

Ejemplo 5: 5-bromo-3(2H)-piridazinona

30 Una disolución de 10 g de hidrato de hidrazina en 50 ml de acético glacial, se añade sobre otra de 20 g de pseudoester metílico del ácido β -bromo- β -formilacrílico, en 100 ml de ácido acético glacial, enfriando a temperatura ambiente exteriormente con hielo. Se deja reposar durante 24 horas y a continuación se calienta en baño María durante una hora. Una vez frío se diluye con un volumen igual de agua y se fil-



tra, pasando la solución a través de una columna de resina ácido Dowex 50 (60-100), para eliminar el exceso de hidrazina existente. Una vez eliminado el disolvente, el residuo aceitoso resultante se extrae repetidas veces con clorobenceno, del cual crist
liza un sólido de p.f. 156°C.

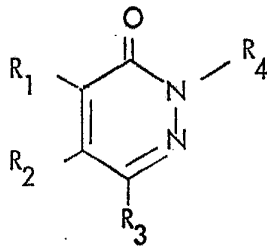
5 Ejemplo 6 : N²-metil-5-bromo-3(2H)-piridazinona

Sobre 20 g de pseudoester metílico del ácido β -bromo- β -formilacrílico, disueltos en 80 ml de ácido acético glacial, se añaden 9,6 g de metilhidrazina disueltos en 5 ml de ácido acético glacial. La disolución se abandona un día a temperatura ambien
te, y a continuación se sigue el mismo procedimiento que en el ejemplo 5. El sólido re-
sultante recristalizado de ciclohexano, tiene p.f. 106-107°C.

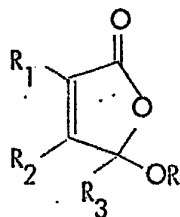
REIVINDICACIONES

Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad y explota-
ción exclusiva de:

1) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3(2H)-PIRIDAZINO-
NAS", de fórmula general:



en la que R₁ y R₂ pueden representar átomos de hidrógeno, de halógeno o grupos alqui-
lo, arilo, aralquilo, alcoxilo o aralcoxilo cualesquiera, R₃ representa hidrógeno o un
grupo alquilo, arilo, o aralquilo cualquiera y R₄ representa hidrógeno o un grupo alqui-
lo cualquiera, caracterizado porque se parte de un pseudoester de un ácido β -acilacrí-
lico de fórmula general:





en la que R_1 , R_2 y R_3 tiene la misma significación indicada y R representa un grupo -
alquilo sencillo, generalmente metilo o etilo, el cual se deja reaccionar con un exce-
so de hidrato de hidrazina o de una alquilhidrazina en un disolvente orgánico apropia-
do, durante periodos de tiempo comprendidos entre 30 minutos y 72 horas, a temperatu-
5 ras que oscilan desde 0°C hasta la de ebullición de la mezcla eliminando finalmente el
disolvente y el exceso de la hidrazina empleada por destilación o por cualquier otro mé-
todo apropiado y aislando la correspondiente 3(2H)-piridazinona por los métodos usua-
les.

2) Un procedimiento, según reivindicación 1, y caracterizado además
10 porque la reacción se lleva a cabo por calefacción a reflujo durante un período de tiem-
po comprendido entre 30 minutos y 4 horas, utilizando como disolvente un alcohol cual-
quiera, de preferencia metanol o etanol, y eliminando el disolvente y el exceso de hi-
drazina por destilación.

3) Un procedimiento, según reivindicación 1, y caracterizado además
15 porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico de carácter ácido, de -
preferencia el ácido acético, durante un período de tiempo comprendido entre 6 y 48
horas, a temperaturas que oscilan entre 0°C y la temperatura ambiente, y se completa
posteriormente por una breve calefacción a reflujo durante un período de tiempo de 15
minutos a 2 horas, la mezcla de reacción, diluída previamente con agua en caso nece-
20 sario, se hace pasar a través de una resina sintética cambiadora de ion de carácter áci-
do fuerte en su forma protónica y en el producto resultante se elimina el disolvente y se
aisla la correspondiente 3(2H)-piridazinona utilizando los métodos usuales.

4) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3(2H)-PIRIDAZINO-
NAS", tal y como se describe en el cuerpo de esta memoria y reivindicaciones que cons



- 7 -

ta de 7 páginas escritas por una sola cara.

Juan Linop