

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

6 NOV. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

11	NUMERO	10	AI
21	24608		
22	FECHA DE PRESENTACION		
	16-8-77		

PATENTE DE INVENCION

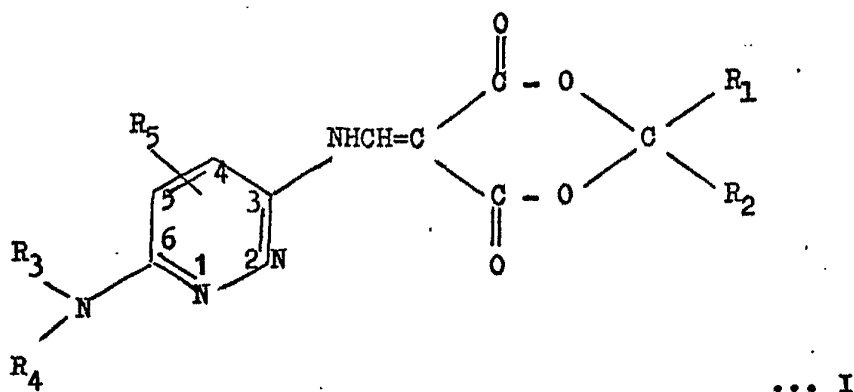
60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
715.699	19-8-76	EE.UU.
805.419	10-6-77	EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N- $\overline{2}$ -(R ₃ R ₄ N)-4(6 5)-R ₅ -3-PIRIZAZINILAMINOMETILEN MALONATO DE ALQUILIDENILO CICLICO"		
71 SOLICITANTE (S)		
STERLING DRUG INC.		240038 CASE 36 04 C
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
90 Park Avenue, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América		
72 INVENTOR (ES)		
George Yohe Lesher y Chester Joseph Opalka		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 66.716)

667/6

Esta invención se relaciona con los derivados de N-(piridazinil)aminometilennalonato alquilidenilo cíclicos útiles como agentes esquistosomacidas, con los procedimientos para su preparación y con las composiciones para su uso.

La Patente Norteamericana Número 3,563,981 da a conocer, entre otros, los derivados de N-(piridazinil)aminometilennalonato de alquilidenilo cíclicos, pero no da a conocer la posibilidad de un substituyente de dialquilamino, N-heteromonocíclico en el anillo de piridazinilo.

La invención se relaciona con el N- $\overline{6}$ -(R₃R₄N)-4 (δ 5)-R₅-3 piridazinil/aminometilennalonato de alquilidenilo cíclico que tiene la fórmula I:



R_1 y R_2 cada uno es alquilo inferior que tiene de uno a tres átomos de carbono;

R_3 y R_4 cada uno es alquilo inferior que tiene de uno a tres átomos de carbono o R_3R_4N es 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 4-morfolinilo o 4-morfolinilo que tienen de uno a cuatro sustituyentes de alquilo en el átomo de carbono del anillo que se seleccionan de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo con el número total de átomos de carbono del sustituyente de alquilo o de los sustituyentes de alquilo siendo de uno a cuatro;

R_5 es hidrógeno o alquilo inferior que tiene de uno a tres átomos de carbono; o

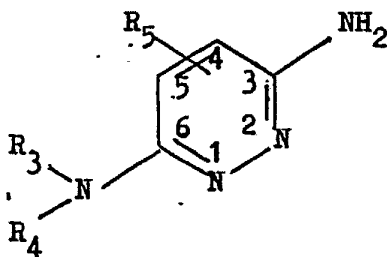
la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la fórmula I poseen actividad esquistosomacida, tal como se determina mediante los procedimientos de evaluación quimioterapéuticos demostrados son útiles como

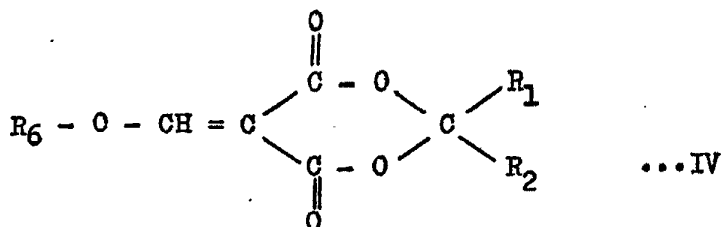
agentes esquistosomacidas. Las modalidades preferidas de la invención son los compuestos de la fórmula I en donde R_1 y R_2 cada uno es metilo, R_5 es hidrógeno y R_3R_4N es dimetilamino, 4-morfolinilo o 4-morfolinilo metilado, es decir, 4-morfolinilo que tiene de uno a cuatro substituyentes de metilo. Una modalidad del 4-morfolinilo metilado particularmente preferido es el compuesto de 2,6-dimetil-4-morfolinilo en donde R_5 es hidrógeno y R_1 y R_2 cada uno es metilo.

Un compuesto adicional de la presente invención que tiene la actividad anteriormente citada es el N-(6-metilamino-3-piridazinil)aminometillemalonato de isopropilidenilo cíclico (II), por ejemplo, un compuesto de la fórmula I en donde R_3R_4N es metilamino, R_5 es hidrógeno y R_1 y R_2 cada uno es metilo.

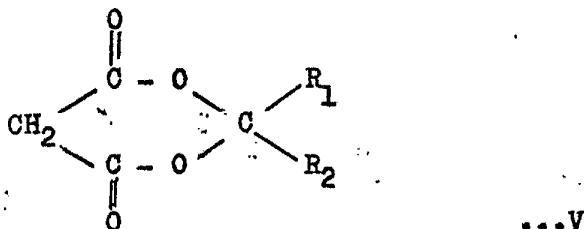
Otro aspecto de la invención es en un procedimiento que consiste hacer reaccionar la 3-amino-4-(ó 5)- R_5 -6-(R_3R_4N)-piridazina de la Fórmula III:



en donde R_3 , R_4 , R_5 y R_3R_4N son como se ha definido en lo que antecede para la Fórmula I, con un alfa-(alcoximetileno inferior) malonato de alquilidenilo cíclico de la fórmula general IV:



para producir el compuesto de la Fórmula I, en donde R₆ es alquilo inferior, de preferencia metilo o etilo, y R₁ y R₂ cada uno es alquilo inferior como en la Fórmula I. Alternativamente, el procedimiento anteriormente citado puede llevarse a cabo preparando el compuesto IV in situ sin su aislamiento efectivo calentando una mezcla de cantidades equimolares del compuesto de la Fórmula III, el tri-(alquilo inferior)ortoformiato de preferencia el éster de trietilo, y el malonato de alquilidenilo cíclico de la Fórmula V:



en donde R₁ y R₂ cada uno es alquilo inferior tal como en I.

La invención se relaciona asimismo con una composición esquistosomácida que consiste como el componente activo, de un N- \int 6-(R₃R₄N)-4(5)-R₅-3-piridazinil-aminometilenmalonato de alquilidenilo cíclico esquistosomácidamente efectivo que tiene la Fórmula I o las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₃R₄N

son como se ha definido en la Fórmula I. Las composiciones de la invención particularmente preferidas son las composiciones esquistosomacidas que tienen como el componente activo, el N- \int 6-(R₃R₄N)-3-piridazinil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico en donde R₃R₄N es morfolin-4-ilo de metilamino, morfolin-4-ilo metilado o metilamino.

Para el tratamiento de la esquistosomiasis se administra oralmente a un huésped infectado con los esquistosomas, una cantidad esquistosomacidamente efectivas de un compuesto de la invención.

Asimismo, los compuestos de las Fórmulas I y II son útiles tanto en la forma de base libre como en la forma de las sales de adición de ácido y ambas formas quedan dentro del alcance de la invención. Las sales de adición de ácido son simplemente una forma más conveniente para usarse; y en la práctica, el uso de la forma de sal inherentemente involucra el uso de la forma de base. Los ácidos que pueden usarse para preparar las sales de adición de ácido incluyen de preferencia aquellos que producen, cuando se combinan con la base libre, las sales farmacéuticamente aceptables, es decir, las sales cuyos aniones son relativamente inofensivos para el organismo huésped animal en dosis medicinales de las sales de manera que las propiedades esquistosomacidas benéfica inherentes de la base libre no se estropean por medio de los efectos secundarios atribuibles a los aniones. Al llevar a la práctica la invención, se encontró con-

veniente usar las sales de sulfato y de hidrocloruro; sin embargo, otras sales farmacéuticamente aceptables apropiadas dentro del alcance de la invención son aquellas que se derivan de los ácidos minerales, tales como ácido fosfórico y ácido sulfámico; y los ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido quínico, ácido ciclohexilsulfámico y semejantes, se proporcionan el fosfato, sulfamato, acetato, citrato, tartrato, lactato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, *p*-toluensulfonato, quinato y ciclohexilsulfamato, respectivamente.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos se preparan ya sea disolviendo la base libre en una solución acuosa o una solución de alcohol acuosa que contienen ácido apropiado y aislando la sal mediante evaporación de la solución o haciendo reaccionar la base libre y el ácido en un solvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o puede obtenerse mediante concentración de la solución.

Las estructuras moleculares de los aspectos I y II de la composición de la invención se asignaban sobre la base de la demostración proporcionada mediante espectros infrarrojo, de luz ultravioleta, de resonancia magnética nuclear y de masa mediante movilidades cromatográficas y mediante la coincidencia de los valores calculados y encontrados para los análisis elementales para los ejemplos representativos.

La manera para llevar a cabo y usar la presente invención se describirán ahora por lo general a fin de permitir que una persona experta en el ramo de la química farmacéutica lleve a cabo y use la misma de la siguiente manera:

La preparación de los compuestos de la Fórmula I se lleva a cabo convenientemente agitando a temperatura ambiente (20° a 25°C.) o calentando hasta una temperatura de aproximadamente 80° a 120°C. los reactivos, 3-amino-4-(δ 5)-R₅-6-(R₃R₄N)-piridazina (III) y alfa-(alcoximetileno inferior)malonato de alquilidenilo cíclico (IV), de preferencia en una relación molar de 1:1 y de preferencia en presencia de un solvente inerte apropiado, v. gr., alcohol inferior, de preferencia metanol o etanol. Pueden usarse otros solventes inertes v. gr., acetoni-trilo, alcohol isopropílico, dimetilformamida, benceno y semejantes. Alternativamente, la reacción anteriormente citada puede llevarse a cabo preparando el reactivo IV in situ sin su aislamiento efectivo calentando una mezcla de cantidades equimolares de III, tri-(alquilo inferior)ortoformiato de preferencia el éster de trietilo y el malonato de alquilidenilo cíclico (V) usando condiciones de reacción semejantes a aquellas discutidas en lo que antecede, aún cuando aquí los reactivos de preferencia se calentaron en un solvente inerte apropiado de preferencia alcohol inferior, v. gr., etanol a temperatura de aproximadamente 60° a 90°C.

Los intermedios usados en los aspectos del proce-

dimiento de la invención por lo general ya se conocen o se preparan mediante procedimientos generalmente conocidos.

Los intermedios de 3-amino-4(6 5)-R₅-6-(R₃R₄N)-piridazinas de la Fórmula III que se usan para preparar los compuestos de la Fórmula I se preparan mediante varios procedimientos generalmente conocidos que se describen por lo general en los siguientes párrafos y que se ilustran además a continuación en la exposición ejemplario específica.

En un procedimiento para preparar el compuesto III, la 6-cloropiridazin-3-carboxamida, un compuesto conocido [Patente Norteamericana Número 3,042,673, expedida el 3 de julio de 1962], se hace reaccionar con una amina de la fórmula R₃R₄NH, en donde R₃, R₄ y R₃R₄N son como se ha definido en lo que antecede para las Fórmulas I y III a fin de producir la 6-(R₃R₄N)-piridazina-3-carboxamida, que luego se convierte en la 3-amino-6-(R₃R₄N)-piridazina (III) mediante reacción con un reactivo capaz de convertir el carbamilo en amino, v. gr., haciendo reaccionar la 6-(R₃R₄N)-piridazina-3-carboxamida en una mezcla acuosa con un hipohalito de metal alcalino, de preferencia hipobromito o hipoclorito de potasio o de sodio y acidificando luego la mezcla de reacción, de preferencia con un ácido mineral acuoso, v. gr., ácido clorhídrico.

En otro procedimiento para preparar el compuesto III, la 3-amino-6-cloropiridazina, un compuesto conocido [J. Druey y otros, Helv. Chim. Acta 37, 121 (1954)], se somete a trata-

miento en autoclave a temperatura de aproximadamente 140° a 160°C. con una amina de la fórmula R_3R_4NH para producir la 3-amino-6-(R_3R_4N -piridazina (III)).

En otro procedimiento para preparar el compuesto III, una 6-(R_3R_4N)-3-cloropiridazina generalmente conocida [v. gr., $R_5 = H$ y $R_3R_4N = (C_2H_5)_2N$, Patente Británica Número 822,069 publicado el 21 de diciembre de 1955; $R_5 = H$ ó 4- CH_3 ó 5- CH_3 y $R_3R_4N = (CH_3)_2N$, Acta Chemica Scandinavia 21, 2131 (1967); $R_3R_4N =$ piperidino, Helv. Chim. Acta 37, 121 (1954)] se hace reaccionar con sodio y amoníaco líquido para producir el compuesto III. Este método tiene la desventaja de producir una mezcla que contiene el compuesto III junto con cierta cantidad de la 6-(R_3R_4N)-3-cloropiridazina, de partida aún cuando la mezcla puede hacerse reaccionar con el compuesto IV para producir el producto final (I) que puede separarse fácilmente de la mezcla de reacción.

Las aminas intermedias de la fórmula R_3R_4NH en donde R_3R_4N es 4-morfolinilo que tienen de uno a cuatro substituyentes de alquilo en el átomo de carbono del anillo, que se seleccionan de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo con un número total de átomos de carbono del substituyente de alquilo o de los substituyentes de alquilo siendo de 1 a 4, se conocen por lo general y se preparan mediante medios convencionales. Por ejemplo la 2-metilmorfolina, 3,3-dimetilmorfolina, 3-etilmorfolina y 2-metil-5-etilmorfolina se han preparado mediante deshidratación

de la dialcanolaminas apropiadas a saber, N-beta-hidroxi-etilo-1-amino-2-propanol, N-beta-hidroxi-etilo-2-amino-2-metil-1-propanol, N-beta-hidroxi-etil-2-amino-1-butanol y N-beta-hidroxi-n-propil-2-amino-1-butanol, respectivamente [J. Org. Chem. 11, 286 (1946), que también muestra una preparación de cinco pasos de la 2-etilmorfolina]. Se usó el mismo método para preparar el 2-n-propilmorfolina, 2-isopropilmorfolina, 2,3-dimetilmorfolina y 5-etil-2,3-dimetilmorfolina usando la dialcanolaminas apropiadas [Biochem. Pharmacol. 11, 639 (1962)]. Son ilustrativas de las morfolinas alquiladas conocidas las siguientes: 3-metilmorfolina, 2,3-dimetilmorfolina, 2,5-dimetilmorfolina, 2,6-dimetilmorfolina, 3,5-dimetilmorfolina, 2,3,5-trimetilmorfolina, 2,3,3-trimetilmorfolina, 2-etil-5-metilmorfolina, 5-etil-3-metilmorfolina, 2,6-dietilmorfolina, 2,2,6,6-tetrametilmorfolina y 3,3,5,5-tetrametilmorfolina.

El intermedio de 3-amino-6-metilaminopiridazina que se usa para preparar el compuesto de la fórmula II se prepara fácilmente sometiendo a tratamiento en autoclave la 3-amino-6-cloropiridazina conocida con metilamina a temperatura de aproximadamente 150°C.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención sin limitar sin embargo la misma a estos ejemplos

A. 6-(R₃R₄N)-Piridazin-3-carboxámidas

A-1. 6-(1-piperidinil)piridazin-3-carboxamida -

Una mezcla que contiene 31.4 gramos de 6-cloropiridazina3-

carboxamida, 34 gramos de piperidina y 400 mililitros de etanol se sometió a reflujo durante dos horas y se enfrió. El producto precipitado se recogió y se lavó sucesivamente con una cantidad pequeña de etanol frío y éter y se secó. El sólido de color blanco resultante se recristalizó de dimetilformamida, se lavó con éter y se secó para rendir 41 gramos de 6-(1-piperidinil)-piridazin-3-carboxamida, de temperatura de fusión de 251° a 256°C.

Se propone que siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo A-1, pero usando en vez de la piperidina una cantidad equivalente molar de la amina apropiada, R_3R_4N-H , se obtenga la 6-(R_3R_4N)-piridazin-3-carboxamidas de los Ejemplos A-2 a A-12.

A-2. 6-(4-morfolinil)piridazin-3-carboxamida usando morfolina.

A-3. 6-(1-pirrolidinil)piridazin-3-carboxamida, usando pirrolidina.

A-4. 6-dimetilaminopiridazin-3-carboxamida, usando dimetilamina.

A-5. 6-(N-etil-N-metilamino)piridazin-3-carboxamida, usando N-etil-N-metilamina.

A-6. 6-Diisopropilaminopiridazin-3-carboxamida, usando diisopropilamina.

A-7. 6-Di-n-propilaminopiridazin-3-carboxamida, usando di-n-propilamina.

A-8. 6-(4-metil-1-piperazinil)piridazin-3-carboxamida, usando N-metilpiperazina.

A-9. 6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)piridazin-3-carboxamida, usando 2,6-dimetil-4-morfolina.

A-10. 6-(2-metil-4-morfolinil)piridazin-3-carboxamida, usando 2-metil-4-morfolina.

A-11. 6-(3-metil-4-morfolinil)piridazin-3-carboxamida, usando 3-metil-4-morfolina.

A-12. 6-(2,5-dimetil-4-morfolinil)piridazin-3-carboxamida, usando 2,5-dimetil-4-morfolina.

B. 3-Cloro-4-(6,5)-R₅-6-(R₃R₄N)-piridazinas

B-1. 3-Cloro-6-(1-morfolinil)piridazina - Una mezcla que contiene 30 gramos de 3,6-dicloropiridazina, 43.5 gramos de morfolina y 400 mililitros de etanol se sometió a reflujo durante cuatro horas y se dejó enfriar. El sólido que se separó se recogió, se lavó con éter y se secó para rendir como un sólido blanco, 23 gramos de 3-cloro-6-(1-morfolinil)piridazina, de temperatura de fusión de 131° a 134°C. Otros 10 gramos de este intermedio se obtuvieron depurando el agua madre al vacío, formando una suspensión espesa con agua del residuo, recogiendo el sólido blanco, lavándose con agua fría y luego secándose.

B-2. 3-Cloro-6-pirrolidinopiridazina - Una mezcla que contiene 30 gramos de 3,6-dicloropiridazina, 43 gramos de pirrolidina y 400 mililitros de etanol se sometió a reflujo durante 3 horas y luego se dejó reposar a temperatura ambiente a través del fin de semana. El solvente y el exceso de pirrolidina se destilaron al vacío y el residuo se formó con agua, en una suspensión espesa. El sólido se recogió, se secó, se recristalizó de etanol acuoso al 50 por ciento y se secó para rendir 36 gramos de la 3-cloro-6-pirrolidinopiridazina, de temperatura de fusión de 129° a 131°C.

B-3. 3-Cloro-6-di-n-propilaminopiridazina - Una mezcla que contiene 30 gramos de 3,6-dicloropiridazina, di-n-propilamina y 500 mililitros de etanol se sometió a reflujo durante veinticuatro horas, se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche y el solvente y el exceso de la di-n-propilamina se destilaron al vacío para rendir, como un semi-sólido de color amarillo, 35 gramos de 3-cloro-6-di-n-propilaminopiridazina, que se usó directamente en el siguiente paso del Ejemplo C-15. En otra prueba usada en las mismas cantidades de los reactivos, 600 mililitros de etanol y un período de reflujo de aproximadamente quince horas y un período de reposo a temperatura ambiente a través del fin de semana. El producto de reacción luego se disolvió en dicloruro de metileno, la solución de dicloruro de metileno se lavó con agua y se secó

sobre sulfato de sodio anhidro. El dicloruro de metileno se removió mediante destilación al vacío. El residuo se recristalizó de n-hexano, se lavó con n-pentano frío y se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente para rendir 26 gramos de un producto sólido cristalino, la 3-cloro-6-di-n-propilamino-piridazina, a temperatura de fusión de 49° a 51°C.

B-4. 3-Acetamido-6-cloro-5-metilpiridazina - Una mezcla que contiene 117 gramos de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina y 1.2 litros de hidróxido de amonio se calentó en una autoclave a temperatura de 120°C. durante seis horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el sólido que se separó se recogió, se lavó con agua y se secó. El agua madre se calentó al vacío y el sólido restante se formó en una suspensión espesa con agua fría. El sólido se recogió, se lavó con agua fría y se secó. Los dos materiales sólidos se combinaron y se secaron en un horno de vacío a temperatura de 80°C. durante la noche (aproximadamente quince horas). Los sólidos secos combinados (una mezcla de la 3-amino-6-cloro-5-metilpiridazina y 3-amino-6-cloro-4-metilpiridazina) se sometieron a reflujo con 350 mililitros de anhídrido acético durante dos horas y luego se dejaron reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente quince horas. El sólido separado se recogió mediante filtración y se lavó con éter y se secó para rendir, como un sólido cristalino, 24 gramos de un isómero, a saber, 3-acetamido-6-cloro-5-metilpiridazi-

na de temperatura de fusión de 214° a 217°C. El agua madre de la filtración original se concentró y se trató con aproximadamente 200 mililitros de éter. El sólido resultante se recogió, se lavó con éter y se secó seguido por recristalización de acetato de etilo, se lavó con éter y se secó para rendir otros 14 gramos de 3-acetamido-6-cloro-5-metilpiridazina, de temperatura de fusión de 212° a 216°C.

C. 3-Amino-4-(δ⁵)-R₅-6-(R₃R₄N)piridazinas

C-1. 3-Amino-6-dimetilaminopiridazina - Una mezcla que contiene 29 gramos de 3-amino-6-cloropiridazina, 100 gramos de dimetilamina anhidra y 450 mililitros de etanol absoluto se sometió a un tratamiento en autoclave a temperatura de 150°C. durante catorce horas (16.872 kilogramos por centímetro cuadrado) y luego se dejó enfriar y reposar a temperatura ambiente a través del fin de semana. La mezcla de reacción se destiló al vacío para remover el solvente y el exceso de dimetilamina a fin de rendir un residuo sólido de color amarillo. El residuo se recristalizó de 250 mililitros de etanol absoluto, se lavó sucesivamente con etanol frío y éter y se secó para rendir, como un sólido de color amarillo, veinticuatro gramos del hidrocloruro de 3-amino-6-dimetilaminopiridazina, de temperatura de fusión de 187° a 190°C.

En otra prueba, una mezcla de 453 gramos de 3-amino-

6-cloropiridazina, 800 gramos de dimetilamina anhidra y 4.0 litros de etanol absoluto se sometieron a tratamiento en autoclave a temperatura de 150°C. durante catorce horas. La mezcla de reacción se concentró hasta un volumen de aproximadamente un litro, se enfrió y se recogió un sólido de color anaranjado pálido. Se obtuvo una segunda cosecha concentrando la solución etanólica hasta un volumen de aproximadamente 400 y enfriándose. Ambas cosechas se secaron a través del fin de semana al vacío a temperatura de 65°C. El rendimiento de la primera cosecha fue de 280 gramos del hidrocloreuro de 3-amino-6-dimetilaminopiridazina, de temperatura de fusión de 193° a 195°C. La segunda cosecha pesaba 163 gramos y fundió a temperatura de 193° a 211°C. La segunda cosecha se recristalizó de etanol y se secó durante la noche a temperatura de 65°C. para proporcionar 115 gramos del hidrocloreuro de 3-amino-6-dimetilaminopiridazina de temperatura de fusión de 193° a 198°C.

En otra prueba, para preparar la 3-amino-6-dimetilaminopiridazina, una mezcla que contiene 312 gramos de 3-amino-6-cloropiridazina, 275 gramos (405 mililitros) de dimetilamina anhidra y 1200 mililitros de etanol absoluto se sometió a tratamiento en una autoclave a temperatura de 150°C. durante quince horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 700 mililitros y se enfrió. El sólido se recogió, se lavó sucesivamente con etanol frío y éter y luego se secó al aire para proporcionar 150 gramos del hidro-

cloruro de 3-amino-6-dimetilaminopiridazina, de temperatura de fusión de 193° a 215°C. El producto filtrado se concentró hasta un volumen de 400 mililitros y se enfrió. El producto precipitado resultante se recogió, se lavó como anteriormente y se secó al aire para rendir 100 gramos del producto citado, de temperatura de fusión de 190° a 220°C. Los 150 gramos de la primera cosecha se disolvieron en 600 mililitros de etanol en un baño de vapor, añadiendo una solución acuosa de hidróxido de sodio de una manera lenta para lograr la disolución y un pH resultante de aproximadamente 9. El cloruro de sodio separado se filtró de la solución después de enfriarse a temperatura ambiente, y el cloruro de sodio se lavó con alcohol isopropílico. El producto filtrado y las lavadas de alcohol isopropílico combinados se concentraron para remover prácticamente todo el etanol mientras que al mismo tiempo se añadió alcohol isopropílico siendo el volumen final de aproximadamente 250 mililitros. La solución se enfrió y el material precipitado cristalino se recogió, se lavó sucesivamente con alcohol isopropílico frío y éter para rendir, como cristales de color amarillo, 76 gramos de la 3-amino-6-dimetilaminopiridazina en forma de base libre, de temperatura de fusión de 133° a 135°C. Una muestra pequeña de esta forma de base libre se convirtió en su dihidrocloruro, de temperatura de fusión de 273° a 275°C.

C-2. 3-Amino-6-dietilaminopiridazina - Un pedazo

pequeño de sodio de una porción de 11.5 gramos del mismo se añadió a 750 mililitros de amoníaco líquido con agitación. A la mezcla agitada se añadieron 100 miligramos de nitrato férrico, seguido por el resto de los 11.5 gramos del sodio en porciones. La mezcla resultante se agitó durante dos y media horas y a la mezcla citada se añadió por gotas una solución que contenía 38 gramos de 3-cloro-6-dietilaminopiridazina y 100 mililitros de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente veinticuatro horas y se añadió agua con agitación para descomponer el exceso de la sodamida. La mezcla se agitó hasta que todo el amoníaco se había evaporado y el solvente se destiló luego al vacío. Al residuo se añadió agua y la mezcla acuosa se extrajo con dicloruro de metileno. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se trató con carbón vegetal decolorante y se filtró. El producto filtrado se evaporó al vacío para rendir 29 gramos de un aceite oscuro que contenía (aproximadamente 50 por ciento) de 3-amino-6-dietilaminopiridazina que se usó en la preparación subsecuente (véase el Ejemplo D-2) sin purificación adicional.

C-3. 3-Amino-6-(4-morfolinil)piridazina - Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo C-2 usando 750 mililitros de amoníaco líquido, 11.5 gramos de sodio, 33 gramos de 3-cloro-6-(4-amorfolinil)piridazina y 225 mililitros de tetra-

hidrofurano, se obtuvieron 11 gramos de un material vitreo color obscuro que contenía (aproximadamente 30 por ciento) de 3-amino-6-(4-morfolinil)piridazina que se usó en el Ejemplo D-3 sin purificación.

C-4. 3-Amino-6-(1-pirrolidinil)piridazina - Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo C-2 usando 5 gramos de sodio, 500 mililitros de amoníaco líquido, 18 gramos de 3-cloro-6-(1-pirrolidinil)piridazina y 125 mililitros de tetrahidrofurano, se obtuvieron 16 gramos de un material cristalino que, tal y como se indica mediante el análisis de cromatografía de capa delgada, es una mezcla de 50/50 del material de partida de 3-cloro y el producto de 3-amino. Una muestra pequeña del material cristalino se recristalizó de acetato de etilo y se envió para análisis espectrográfico de masa lo cual indicó una mezcla del material de partida y el producto. La mezcla cristalina obtenida en esta preparación se calculó que contenía aproximadamente 8 gramos de 3-amino-6-(1-pirrolidinil)piridazina y se usó en la reacción subsecuente (véase el Ejemplo D-4, primer párrafo) como una mezcla sin purificación adicional.

Se proporciona a continuación un mejor procedimiento para preparar la 3-amino-6-(1-pirrolidinil)piridazina: una mezcla que contiene 80 gramos de 3-amino-6-cloropiridazina, 105 mililitros de pirrolidina, 1.2 litros de N,N-dimetilanilina y

un gramo de polvo de bronce-cobre se calentó con agitación a temperatura de 130° a 135°C. durante dieciocho horas. Cuando una prueba de cromatografía de capa delgada indicó que el material de partida estaba todavía presente, se añadió una porción de 50 mililitros de pirrolidina en 200 mililitros de N,N-dimetilanilina a la mezcla de reacción seguido por mayor cantidad del polvo de cobre-bronce y la mezcla de reacción se calentó durante veinticuatro horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura de 30°C. y se filtró. El producto filtrado se concentró bajo un vacío de bomba de aceite para dejar un sólido cristalino. El sólido se formó en una suspensión espesa con alcohol isopropílico mientras que se enfriaba la mezcla en un baño de hielo. El sólido se recogió, se lavó con una pequeña cantidad de alcohol isopropílico frío y se secó en un horno de vacío a temperatura de 60°C. para producir 53 gramos (rendimiento del 76 por ciento) de la 3-amino-6-(1-pirrolidinil)piridazina, de temperatura de fusión de 209° a 211°C. Una comprobación mediante cromatografía de capa delgada del material filtrado indicó que contenía más del producto que no se había aislado. El intermedio de 3-amino-6-(1-pirrolidinil)piridazina que se preparó mediante un mejor procedimiento, se utilizó en la preparación del producto final tal y como se describe en el segundo párrafo del(Ejemplo D-4) que se describirá a continuación.

C-5. 3-Amino-6-(1-piperidinil)piridazina -- A una solución que contiene 78.4 gramos de hidróxido de potasio en 400 mililitros de agua a temperatura de 0°C. se añadieron por gotas 24 gramos (8.2 mililitros) de bromo con agitación. A la mezcla de reacción agitada a temperatura de 0°C. se añadieron 41 gramos de 6-(1-piperidinil)piridazin-3-carboxamida y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura de 0°C. durante quince minutos y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se calentó en un baño de vapor durante aproximadamente quince minutos y luego se enfrió. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico de concentración 6N hasta que se hizo acídica y luego la mezcla se hizo básica con una solución acuosa de hidróxido de potasio de concentración de 2N y se enfrió. El producto precipitado se recogió, se lavó con agua, se secó, se recristalizó de dimetilformamida, se lavó sucesivamente con etanol y éter y se secó para rendir, como un sólido de color amarillo, 20 gramos de 3-amino-6-(1-piperidinil)piridazina, de temperatura de fusión de 245° a 253°C. Se propone que siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo C-5, pero usando en vez de la 6-(1-piperidinil)piridazin-3-carboxamida, se utiliza una cantidad equivalente molar de 6-(R₃R₄N)piridazin-3-carboxamida apropiada, se obtienen las 3-amino-6-(R₃R₄N)piridazinas de los Ejemplos C-6 a C-12.

C-6. 3-amino-6-(4-morfolinil)piridazina usando 6-

(4-morfolinil)piridazin-3-carboxamida.

C-7. 3-amino-6-(1-pirrolidinil)piridazina, usando 6-(1-pirrolidinil)piridazin-3-carboxamida.

C-8. 3-Amino-6-dimetilaminopiridazina usando 6-dimetilaminopiridazin-3-carboxamida.

C-9. 3-amino-6-(N-etil-N-metilamino)piridazina, usando 6-(N-etil-N-metilamino)piridazin-3-carboxamida.

C-10. 3-amino-6-diisopropilaminopiridazina, usando 6-diisopropilaminopiridazina-3-carboxamida.

C-11. 3-Amino-6-di-n-propilaminopiridazina usando 6-di-n-propilaminopiridazin-3-carboxamida.

C-12. 3-Amino-6-(4-metil-1-piperazinil)piridazina usando 6-(4-metil-1-piperazinil)-3-carboxamida.

C-13. 3-Amino-6-(1-piperidinil)piridazina - Una mezcla que contiene 13.0 gramos de 3-amino-6-cloropiridazina y 50 mililitros de piperidina se sometió a reflujo con agitación durante una semana. Una prueba de placa de cromatografía de capa delgada (75 por ciento de acetato de etilo y 25 por

ciento de metanol) indicó que la mezcla era en su mayoría al producto, pero que todavía había presente una cantidad pequeña de material de partida. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el sólido del color canela resultante se trituró con 150 mililitros de agua. Cierta cantidad del sólido de color beige (material de partida) se filtró, se lavó con una cantidad pequeña de agua fresca y se secó en un horno de vacío a temperatura de 80°C. para proporcionar 3.2 gramos de la 3-amino-6-cloropiridazina (recuperación del 25 por ciento). Los productos filtrados acuosos combinados se evaporaron hasta sequedad para producir 20.2 gramos de un sólido de color amarillo que consistía en su mayoría (hasta 17.8 gramos) de la 3-amino-6-(1-piperidinil)piridazina y cierta cantidad de hidrocloreuro de piperidina, que se usó directamente en el Ejemplo D-5 sin purificación adicional.

C-14. 3-Amino-6-(4-metil-1-piperazinil)piridazina -

Una mezcla que contenía 50 mililitros de N-metilpiperazina y 13 g de 3-amino-6-cloropiridazina se sometió a reflujo con agitación durante dieciocho horas y luego se destiló hasta sequedad en un evaporador giratorio para rendir 39.4 gramos de un residuo líquido viscoso. El residuo se disolvió en 100 mililitros de agua y se filtró. El producto filtrado se destiló hasta sequedad en un evaporador giratorio para producir 33.7 gramos de un jarabe rojo viscoso que era una mezcla de 3-

amino-6-(4-metil-1-piperazinil)piridazina y una cantidad equivalente molar del hidrocloreuro de N-metilpiperazina. Este material se usó en el Ejemplo D-9 sin tratamiento adicional.

C-15. 3-Amino-6-di-n-propilaminopiridazina - Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo C-2 usando 900 mililitros de amoníaco líquido, 13.8 gramos de sodio, 35 gramos de 3-cloro-6-di-n-propilaminopiridazina y 100 mililitros de tetrahidrofurano se obtuvieron, como un material aceitoso negro, 13 gramos de 3-amino-6-di-n-propilaminopiridazina que se usó en el Ejemplo D-8 sin purificación.

C-16. 3-Amino-6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)piridazina - Una mezcla que contiene 12.9 gramos de 3-amino-6-cloropiridazina y 46 gramos de 2,6-dimetilmorfolina se sometió a reflujo durante seis horas, y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche (aproximadamente quince horas). Una comprobación de placa de cromatografía de capa delgada usando 3:1 de acetato de etilo:metanol indicó que no había material de partida restante. La mezcla de reacción se calentó al vacío para remover el exceso de 2,6-dimetilmorfolina y el material restante se acidificó con ácido clorhídrico de concentración 6N con enfriamiento. El sólido que se separó se recogió y se secó al vacío a temperatura de 80°C. El sólido se recristalizó de etanol, se lavó con éter y se secó al vacío a temperatura de 80°C. para rendir 9 gramos del hidrocloreuro de 3-amino-6-(2,

6-dimetil-4-morfolinil)piridazina, de temperatura de fusión de 222° a 225°C.

En una segunda prueba, una mezcla de 52.4 gramos de 3-amino-6-cloropiridazina y 200 mililitros (185 gramos) de 2,6-dimetilmorfolina se sometió a reflujo durante cinco horas y luego se calentó al vacío para remover el exceso de 2,6-dimetilmorfolina. El material gomoso rojizo oscuro restante se disolvió en 400 mililitros de agua caliente y se hizo alcalino con 34 mililitros de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10 por ciento. El agua se destiló al vacío y al residuo se añadieron 500 mililitros de alcohol isopropílico. El alcohol isopropílico luego se destiló al vacío y el residuo se recristalizó de 400 mililitros de acetato de isopropilo y el producto se secó al vacío a temperatura de 70°C. para producir 48 gramos de la 3-amino-6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)piridazina, de temperatura de fusión de 128° a 130°C. Se obtuvo del agua madre una segunda cosecha de 11 gramos de este compuesto, de temperatura de fusión de 127° a 129°C.

C-17. 3-Amino-6-dimetilamino-5-metilpiridazina -

Una mezcla que contenía 24 gramos de 3-acetamido-6-cloro-5-metilpiridazina y 125 mililitros de dimetilamina acuosa al 40 por ciento se calentó en una autoclave a temperatura de 120°C. durante veinticuatro horas. El sólido separado de la mezcla de reacción se recogió, se lavó con agua, se secó, se

recristalizó de etanol acuoso al 50 por ciento y se secó al vacío a temperatura de 80°C. para producir 11 gramos de la 3-amino-6-dimetilamino-5-metilpiridazina, de temperatura de fusión de 194° a 199°C.

Se propone que siguiendo el procedimiento descrito del Ejemplo C-16 pero usando en vez de la 2,6-dimetilmorfolina una cantidad equivalente molar de la C-alquilada-morfolina apropiada, se obtengan las siguientes 3-amino-6-(C-alquilada-4-morfolinil)piridazinas respectivas de los Ejemplos C-18 a C-37.

C-18. 3-Amino-6-(2-metil-4-morfolinil)piridazina usando 2-metilmorfolina,

C-19. 3-Amino-6-(3-metil-4-morfolinil)piridazina, usando 3-metilmorfolina.

C-20. 3-Amino-6-(2-etil-4-morfolinil)piridazina, usando 2-etilmorfolina.

C-21. 3-Amino-6-(3-etil-4-morfolinil)piridazina, usando 3-etilmorfolina.

C-22. 3-Amino-6-(2-n-propil-4-morfolinil)piridazina usando 2-n-propilmorfolina.

C-23. 3-Amino-6-(2-isopropil-4-morfolinil)piridazina,
usando 2-isopropilmorfolina.

C-24. 3-Amino-6-(3-n-propil-4-morfolinil)piridazina
usando 3-n-propilmorfolina.

C-25. 3-Amino-6-(2,3-dimetil-4-morfolinil)piridazina
usando 2,3-dimetilmorfolina.

C-26. 3-Amino-6-(2,5-dimetil-4-morfolinil)piridazina
usando 2,5-dimetilmorfolina.

C-27. 3-Amino-6-(3,5-dimetil-4-morfolinil)piridazina,
usando 3,5-dimetilmorfolina.

C-28. 3-Amino-6-(3,3-dimetil-4-morfolinil)piridazi-
nilo, usando 3,3-dimetilmorfolina.

C-29. 3-Amino-6-(2-etil-5-metil-4-morfolinil)pirida-
zinilo, usando 2-etil-5-metilmorfolina.

C-30. 3-Amino-6-(5-etil-3-metil-4-morfolinil)piri-
dazinilo, usando 5-etil-3-metilmorfolina.

C-31. 3-Amino-6-(5-etil-2-metil-4-morfolinil)pirida-
zinilo, usando 5-etil-2-metilmorfolina.

C-32. 3-Amino-6-(2,6-dietil-4-morfolinil)piridazinilo, usando 2,6-dietilmorfolina.

C-33. 3-Amino-6-(2,3,5-trimetil-4-morfolinil)piridazinilo, usando 2,3,5-trimetilmorfolina.

C-34. 3-Amino-6-(2,3,3-trimetil-4-morfolinil)piridazinilo, usando 2,3,3-trimetilmorfolina.

C-35. 3-Amino-6-(5-etil-2,3-dimetil-4-morfolinil)piridazinilo, usando 5-etil-2,3-dimetilmorfolina.

C-36. 3-Amino-6-(2,2,6,6-tetrametil-4-morfolinil)piridazinilo, usando 2,2,6,6-tetrametilmorfolina.

C-37. 3-Amino-6-(3,3,5,5-tetrametil-4-morfolinil)piridazinilo, usando 3,3,5,5-tetrametilmorfolina

Se propone que siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo C-5, pero usando en vez de la 6-(1-piperidinil)piridazin-3-carboxamida una cantidad equivalente molar de la 6-(R₃R₄N)-piridazin-3-carboxamida, las 3-amino-6-(R₃R₄N)-piridazinas de los Ejemplos C-38 a C-41, se obtendrán.

C-38. 3-Amino-6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)piridazina, usando 6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)piridazin-3-carboxamida.

C-39. 3-Amino-6-(2-metil-4-morfolinil)piridazina,

usando 6-(2-metil-4-morfolinil)piridazin-3-carboxamida.

C-40. 3-Amino-6-(3-metil-4-morfolinil)piridazina, usando 6-(3-metil-4-morfolinil)piridazin-3-carboxamida.

C-41. 3-Amino-6-(2,5-dimetil-4-morfolinil)piridazina, usando 6-(2,5-dimetil-4-morfolinil)piridazin-3-carboxamida.

C-42. 3-Amino-6-(4-morfolinil)piridazina - Una mezcla que contiene 40 gramos de 3-amino-6-cloropiridazina y 240 mililitros de morfolina se sometió a reflujo con agitación durante dieciocho horas. El exceso de morfolina se destiló al vacío y el material restante se disolvió en 250 mililitros de agua caliente. A la solución acuosa se añadieron 29 mililitros (0.34 moles) de una solución concentrada de hidróxido de sodio; la solución color rojo resultante se trató con aproximadamente 1 gramo de carbón vegetal decolorante y el agua se destiló al vacío; se añadió al residuo aproximadamente 1 litro de benceno y el benceno se destiló al vacío. El residuo se cristalizó de 300 mililitros de alcohol isopropílico y luego se recrystalizó de 400 mililitros de alcohol isopropílico y se secó al aire para producir 34.0 gramos de 3-amino-6-(4-morfolinil)piridazina, de

temperatura de fusión de 131° a 134° C.

D. N-(4 ó 5)-6-(R₃R₄N)-3-Piridazinil)Amino-metilenmalonato de alquilidenilo cíclico

D-1. N-(6-dimetil-amino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico (llamado también 2,-2-dimetil-5-6-dimetilamino-3-piridazinil)aminometilen-1,3-dioxan-4,6-diona) - Una suspensión agitada que contiene 22 gramos de hidrocloreuro de 3-amino-6-dimetilaminopiridazina (Ejemplo C-1, primer párrafo), 24.8 gramos de ortoformiato de trietilo, 24.2 gramos de malonato de isopropilidenilo cíclico y 125 mililitros de etanol absoluto se sometió a reflujo en un baño de vapor durante dos horas y el producto precipitado se recogió mediante filtración de la mezcla de reacción caliente. El producto precipitado se lavó con una pequeña cantidad de etanol y luego se formó en una suspensión espesa con hasta 100 mililitros de metanol y se recogió de nuevo. El producto lavado luego se recrystalizó de aproximadamente 100 mililitros de dimetilformamida, se lavó sucesivamente con dimetilformamida, etanol y éter, y luego se secó al vacío a temperatura de 60° C. durante aproximadamente quince horas para rendir 9.9 gramos de N-(6-dimetilamino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cí-

clico, de temperatura de fusión de 230° C. con descomposición.

Una porción de 25 gramos del N-(6-dimetilamino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico se disolvió en una solución acuosa de ácido sulfúrico al 25 por ciento con calentamiento muy leve. La solución se vació en 1 litro de etanol con agitación y la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo, después de lo cual se separó un material precipitado. El material precipitado se recogió y se secó para rendir 18 gramos de un sólido transparente. Se siguió el mismo procedimiento usando otra porción de 25 gramos de N-(6-dimetilamino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico para rendir otros 18 gramos de un sólido. Los 36 gramos combinados se recrystalizaron de metanol, se lavaron con éter y se secaron para rendir 24 gramos de N-(6-dimetilamino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico en forma de sulfato, de temperatura de fusión de >300° C.

En otra preparación de N-(6-dimetilamino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, una suspensión espesa de 225 gramos de hidrocloreuro de 3-amino-6-dimetilaminopiridazina (Ejemplo C-1, segundo párrafo) en 2.3 litros de etanol absoluto se calentó a temperatura de 55° C. y se añadieron a la vez 360 gramos de alfa-metoxime-

tilenmalonato de isopropilidenilo cíclico. La temperatura interna se elevó hasta 60° C. y la mezcla de reacción luego se agitó durante treinta minutos a 55° C. y luego se enfrió. El producto precipitado resultante se recogió, se lavó con etanol frío y se secó durante la noche al vacío a temperatura de 65° C. para rendir 410 gramos del producto. Estos 410 gramos del producto se combinaron con una muestra de 93 gramos del producto obtenido de otra prueba y la combinación se recristalizó de cuatro litros de dimetilformamida. Se obtuvo una segunda cosecha concentrando el producto filtrado de la recristalización de dimetilformamida hasta 400 mililitros y se enfrió. Ambas cosechas se secaron durante la noche al vacío a temperatura de 65° C. Se obtuvieron de esta manera, como la primera cosecha, 404 gramos de N-(6-dimetilamino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico de temperatura de fusión de 242° a 242° C. y, como una segunda cosecha, 38 gramos del compuesto citado, de temperatura de fusión de 240° a 242° C., siendo el rendimiento total combinado del 76 por ciento.

D-2. N-(6-dietilamino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico (llamado también 5-[6-dietilamino-3-piridazinil)aminometilen]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona) - Una mezcla que contiene 14 gramos de

3-amino-6-dietilaminopiridazina (28 gramos del ^ojemplo C-2), 16 gramos de alfa-metoximetilenmalonato de isopropilidenilo cíclico y 150 mililitros de metanol se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se colocó una gota de la mezcla de reacción cristalino en un vidrio de reloj y se raspó con una varilla de vidrio, después de lo cual se produjo la cristalización. Los cristales se añadieron a la mezcla de reacción que luego se agitó durante una hora adicional a temperatura ambiente y luego se enfriaron en un baño de hielo. El material precipitado resultante se recogió, se lavó sucesivamente con metanol y éter, y se secó. El producto cristalino se recrystalizó una vez de dimetilformamida y luego una vez de etanol, se lavó con éter y se secó para rendir 9 gramos de N-(6-dietilaminopiridazin-3-il)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, de temperatura de fusión de 169° a 171° C.

D-3. N- α -(4-morfolinil-3-piridazinil)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico (llamado también 2,2-dimetil-5-{ α -(4-morfolinil)-3-piridazinil}aminometilen)-1,3-dioxan-4,6-diona) - Una mezcla que contiene 3.3 gramos de 3-amino-6-(4-morfolinil)piridazina (11 gramos del Ejemplo C-3), 11.2 gramos de alfa-metoximetilenmalonato de isopropilidenilo cíclico y 100 mililitros de metanol, se agi-

tó a temperatura ambiente durante tres horas. El producto precipitado se recogió, se lavó sucesivamente con metanol y éter y se secó; luego se recrystalizó de dimetilformamida, se lavó sucesivamente con etanol y éter y se secó para rendir 2.5 gramos de N-(6-4-morfolinil)-3-piridazinil/aminometilennalonato de isopropilidenilo cíclico, de temperatura de fusión de 214° a 216° C. con descomposición.

En otra preparación de este compuesto, 33.5 gramos de 3-amino-6-(4-morfolinil)piridazina (del Ejemplo U-42) se disolvieron en 400 mililitros de metanol a temperatura de aproximadamente 35° C. y a la solución se añadió toda a la vez, con agitación, una suspensión diluida que contiene 40.3 gramos de alfa-metoximetilennalonato de isopropilidenilo cíclico en 200 mililitros de agua caliente, después de lo cual se formó inmediatamente un producto precipitado espeso. La suspensión espesa resultante se agitó durante treinta minutos y el material precipitado se recogió, se recrystalizó de 250 mililitros de dimetilformamida a temperatura de 100° C. se lavó con éter y se secó al vacío a temperatura de 60° C. para rendir 60 gramos de N-6-(4-morfolinil)-3-piridazinil)-aminometilennalonato de isopropilidenilo cíclico, de temperatura de fusión de 219° a 220° C., con descomposición.

D-4. N-6-(1-pirrolidinil)-3-piridazinil/aminome-

tilenmalonato de isopropilidenilo cíclico (llamado también 2,2-dimetil-5-{[6-(1-pirrolidinil)-3-piridazinil]aminometil-len}-1,3-dioxan-4,6-diona) - Una mezcla que contiene 8 gramos de 3-amino-6-(1-pirrolidinil)piridazina (16 gramos del Ejemplo C-4 que contiene también una cantidad igual de 3-cloro-6-(1-pirrolidinil)piridazina), 9.3 gramos de alfa-metoximetilenmalonato de isopropilidenilo cíclico y 100 mililitros de metanol se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y el producto precipitado se recogió, se lavó sucesivamente con alcohol isopropílico y éter, y se secó. El producto luego se recrystalizó de dimetilformamida, se lavó sucesivamente con etanol y éter y se secó para rendir 2.5 gramos de N-[6-(1-pirrolidinil)-3-piridazinil]aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, de temperatura de fusión de 207° a 209° C., con descomposición.

Se llevó a cabo la siguiente prueba usando el intermedio 3-amino-6-(1-pirrolidinil)piridazina desde luego preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el segundo párrafo del Ejemplo C-4: a una solución agitada que contiene 3-amino-6-(1-pirrolidinil)piridazina y 600 mililitros de metanol a temperatura ambiente, se añadieron 62 gramos de alfa-metoximetilenmalonato de isopropilidenilo cíclico en una porción, después de lo cual el producto se formó inmediatamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos y media horas y el producto cristalino se recogió, se lavó hasta quedar exento de color usando metanol y se secó en un horno de vacío a temperatura de 50° C.

para rendir 32 gramos de N-(6-pirrolidino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, de temperatura de fusión de 219° a 220°C. con descomposición. Puede aislarse mayor cantidad del producto del material filtrado metanólico.

D-5 N- \int 6-(1-piperidinil)-3-piridazinil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico (llamado también 2,2-dimetil-5-(\int 6-(1-piperidinil)-3-piridazinil/aminometilen)-1,3-dioxan-4,6-diona) - A una solución que contiene 20.2 gramos de una mezcla (Ejemplo C-13) que consiste en su mayoría (hasta 17.8 gramos) de 3-amino-6-(1-piperidinil)piridazina y cierta cantidad de hidrocloruro de piperidina disuelta en 300 mililitros de metanol seco se añadieron, con agitación, 18.6 gramos de alfa-metoximetilenmalonato de isopropilidenilo cíclico después de lo cual se efectuó la disolución seguida por separación de un sólido color amarillo copioso. El sólido se desintegró y la mezcla se agitó durante setenta y cinco minutos a temperatura ambiente y luego se dejó reposar durante la noche. El sólido de color amarillo se recogió, se lavó con 40 mililitros de metanol seco y se secó por succión para rendir 5.7 gramos del producto de temperatura de fusión de 206° a 207°C., con descomposición. Este producto se combinó con 4.7 gramos del mismo producto obtenido siguiendo el mismo procedimiento (usando 12.0 gramos de 3-amino-6-piperidin-1-il)piridazina, 150 mililitros de metanol absoluto y 9.3 gramos de alfa-metoximetilenmalonato de iso-

propilidenilo cíclico) y los 10.4 gramos combinados del producto se recrystalizaron de 350 mililitros de etanol absoluto y se secaron en un horno de vacío a temperatura de 80°C. para rendir 9.4 gramos de N-[6-(1-piperidinil)-3-piridazinil]aminometilen malonato de isopropilidenilo cíclico, de temperatura de fusión de 207° a 208°C. con descomposición.

Se propone que siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo D-5, pero usando en vez de 3-amino-6-(1-piperidinil)piridazina una cantidad equivalente molar de la 3-amino-6-(R₃R₄N)piridazina apropiada, se obtendrán los N-[6-(R₃R₄N)-3-piridazinil]aminometilenmalonatos de isopropilidenilo cíclico de los Ejemplos D-6 a D-10:

D-6. N-[6-(N-etil-N-metilamino)-3-piridazinil]aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, usando 3-amino-6-(N-etil-N-metilamino)piridazina.

D-7. N-(6-diisopropilaminopiridazin-3-il)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, usando 3-amino-6-diisopropilaminopiridazina.

D-8. N-(6-di-n-propilamino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, 4 gramos, de temperatura de fusión de 179° a 181°C. se obtuvo siguiendo el procedimiento del Ejemplo D-5 usando 13 gramos de 3-amino-6-di-n-propilaminopiridazina, 7.1 gramos de alfa-metoximetilenmalonato de isopropilide-

nilo cíclico, 200 mililitros de metanol y recristalización de acetato de etilo.

D-9. El hemihidrato del hidrocioruro de N- γ -6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridazin-3-il/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, 4.3 gramos, temperatura de fusión de 229° a 230°C. (con descomposición), se obtuvo siguiendo el procedimiento del Ejemplo D-5 usando 33.7 gramos de una mezcla (Ejemplo C-14) que contiene 3-amino-6-(4-metil-1-piperazinil)piridazina y una cantidad equivalente molar de hidrocioruro de N-metilpiperazina, 18.6 gramos de alfa-metoximetilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, 300 mililitros de metanol y recristalización de dimetilformamida.

D-10. Se propone que el N-(6-dimetilamino-3-piridazini aminometilenmalonato de 4-heptilidenilocíclico se produzca siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo D-1 (primero y tercer párrafos) pero usando en vez del malonato de isopropilidenilo cíclico (primer párrafo) una cantidad equivalente molar de malonato de 4-heptilidenilo cíclico o usando en vez del alfa-metoximetilenmalonato de isopropilidenilo cíclico (tercer párrafo) una cantidad equivalente molar de alfa-metoximetilenmalonato de 4-heptilidenilo cíclico.

De manera semejante, se propone que siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos D-1 (primero y tercer párrafos), pero usando en vez de malonato de isopropilidenilo

cíclico (primer párrafo) o alfa-metoximetilenmalonato de isopropilideno cíclico (tercer párrafo) una cantidad equivalente molar correspondiente del malonato de alquilideno cíclico respectivo apropiado o del alfa-metoximetilenmalonato de alquilideno cíclico, se obtengan los N-(6-dimetilamino-3-piridazinil) aminometilenmalonatos de alquilideno cíclicos de los Ejemplos D-11 a D-13:

D-11. N-(6-dimetilamino-3-piridazinil)-aminometilenmalonato de 3-pentilideno cíclico, usando malonato de 3-pentilideno cíclico o alfa-metoximetilenmalonato de 3-pentilideno cíclico, respectivamente.

D-12. N-(6-dimetilamino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de 2-butilideno cíclico usando malonato de 2-butilideno cíclico o alfa-metoximetilenmalonato de 2-butilideno cíclico, respectivamente.

D-13. N-(6-dimetilamino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de 3-hexilideno cíclico, usando malonato de 3-hexilideno cíclico o alfa-metoximetilenmalonato de 3-hexilideno cíclico, respectivamente.

Se propone que los derivados de malonato de alquilideno cíclicos intermedios de los Ejemplos D-11, D-12 y D-13 se preparan mediante los procedimientos que se proporcionan a

continuación, para la preparación del malonato de 3-pentilideno cíclico y del alfa-metoximetilenmalonato de 3-pentilideno cíclico: Una mezcla que contiene 63.4 gramos de ácido malónico, 90 gramos de 3-pentanona, 120 mililitros de anhídrido acético y 2 mililitros de ácido sulfúrico concentrado, se agitó a temperatura de 40°C. durante aproximadamente cuatro horas y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de color amarillo pálido se añadieron aproximadamente 200 mililitros de agua fría y aproximadamente 300 mililitros de éter. La mezcla se agitó completamente y se removió la capa acuosa. La capa orgánica se extrajo con porciones de 50 mililitros de una solución acuosa de hidróxido de potasio de concentración 2N hasta que los extractos eran básicos. Los extractos combinados se lavaron dos veces con éter y luego se trataron por gotas con ácido clorhídrico concentrado hasta que no se separó ningún material aceitoso adicional. La capa aceitosa se extrajo con éter, se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El producto filtrado se calentó al vacío para remover el éter, rindiendo de esta manera, como un aceite amarillo, 50 gramos de malonato de 3-pentilideno cíclico. Una mezcla que contiene 50 gramos de malonato de 3-pentilideno cíclico y 150 gramos de ortoformiato de trimetilo se sometió a reflujo con agitación durante tres horas. La solución cristalina resultante se enfrió en un baño de hielo y metanol. El producto precipitado crista-

lino se recogió, se lavó con *n*-hexano y se secó al vacío para rendir 25 gramos del alfa-metoximetilenmalonato de 3-pentilidenilo cíclico, de temperatura de fusión de 85° a 87°C. Siguiendo los procedimientos descritos para la preparación del malonato de 3-pentilidenilo cíclico y del alfa-metoximetilenmalonato de 3-pentilidenilo cíclico, pero usando en vez de 3-pentanona una cantidad equivalente molar de 2-butanona o 3-hexanona, se obtienen, respectivamente, el malonato de 2-butilidenilo cíclico y el alfa-metoximetilenmalonato de 2-butilidenilo cíclico o el malonato de 3-hexilidenilo cíclico y alfa-metoximetilenmalonato de 3-hexilidenilo cíclico.

D-14. N- \int 6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-3-piridazini-
nil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, (llamado también 2,2-dimetil-5-(\int 6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-3-piridazini/aminometilidin)-1,3-dioxan-4,6-diona) - Una mezcla que contiene 9 gramos de hidrocloreuro de 3-amino-6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)piridazina, 4.24 gramos de alfa-metoximetilenmalonato de isopropilidenilo cíclico y 100 mililitros de metanol se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche, (quince horas). El producto precipitado sólido se recogió, se secó y se recristalizó de etanol, se lavó con éter y se secó para rendir como un sólido blanco, 7 gramos de hidrocloreuro de N- \int 6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-3-piridazini/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, de temperatura de fusión de 212° a 213°C.,

con descomposición.

En otra prueba, una solución de 54 gramos de 3-amino-6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)piridazina en 300 mililitros de etanol se filtró y el producto filtrado se trató una vez con una solución filtrada de 52.0 gramos de alfa-metoximetilenmalonato de isopropilidenilo cíclico en 250 mililitros de metanol acuoso al 20 por ciento. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura de 45° a 50°C. durante treinta minutos y luego se enfrió a temperatura de 10°C. El producto precipitado se recogió, se lavó sucesivamente con etanol y éter y se secó al vacío a temperatura de 30°C. durante el fin de semana para rendir 92 gramos de N-[2,6-dimetil-4-morfolinil]-3-piridazinilaminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, de temperatura de fusión de 196° a 198°C.

D-15. N-(5-metil-6-dimetilamino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico (llamada también 2,2-dimetil-5-[5-metil-6-dimetilamino-3-piridazinil]-aminometilidina-1,3-dioxan-4,6-diona) - Una mezcla agitada que contiene 10.5 gramos de 3-amino-5-metil-6-dimetilaminopiridazina, 7.5 gramos de alfa-metoximetilenmalonato de isopropilidenilo cíclico y 100 mililitros de metanol se sometió a reflujo durante la noche (aproximadamente quince horas) y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido se recogió, se recrystalizó de dimetilformamida, se lavó sucesivamente con metanol y éter y se secó para producir 10.5 gramos del N-(5-metil-6-dimetil-

amino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico de temperatura de fusión de 211° a 213°C., condensación.

Se propone que siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo D-14, segundo párrafo, pero usando en vez de 3-amino-6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)piridazina una cantidad equivalente molar de 3-amino-6-(alquilada-4-morfolinil)piridazina apropiada, se obtendrán los siguientes N- \int 6-(alquilado-4-morfolinil)-3-piridazinil/aminometilenmalonatos de isopropilidenilo cíclico respectivos de los Ejemplos D-16 a D-35.

D-16. N- \int 6-(2-metil-4-morfolinil)-3-piridazinil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, usando 3-amino-6-(2-metil-4-morfolinil)piridazina.

D-17. N- \int 6-(3-metil-4-morfolinil)-3-piridazinil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico usando 3-amino-6-(3-metil-4-morfolinil)piridazina.

D-18. N- \int 6-(2-etil-4-morfolinil)-3-piridazinil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico usando 3-amino-6-(2-etil-4-morfolinil)piridazina.

D-19 N- \int 6-(3-etil-4-morfolinil)-3-piridazinil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico usando 3-amino-6-(3-etil-4-morfolinil)piridazina.

D-20 N- \int ⁶-(2-n-propil-4-morfolinil)-3-piridazinil \int
aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, usando 3-
amino-6-(2-n-propil-4-morfolinil)piridazina.

D-21 N- \int ⁶-(2-isopropil-4-morfolinil)-3-piridazinil \int
aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, usando 3-
amino-6-(2-isopropil-4-morfolinil)piridazina.

D-22 N- \int ⁶-(3-n-propil-4-morfolinil)-3-piridazinil \int
aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico usando 3-
amino-6-(3-n-propil-4-morfolinil)piridazina.

D-23. N- \int ⁶-(2,3-dimetil-4-morfolinil)-3-piridazinil \int
aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico usando 3-amino-
6-(2,3-dimetil-4-morfolinil)piridazina.

D-24. N- \int ⁶-(2,5-dimetil-4-morfolinil)-3-piridazinil \int
aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclicos usando 3-
amino-6-(2,5-dimetil-4-morfolinil)piridazina.

D-25. N- \int ⁶-(3,5-dimetil-4-morfolinil)-3-piridazi-
nil \int aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico usando 3-
amino-6-(3,5-dimetil-4-morfolinil)piridazina.

D-26. N- \int ⁶-(3,3-dimetil-4-morfolinil)-3-piridazi-
nil \int aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, usando

3-amino-6-(3,3-dimetil-4-morfolinil)piridazina.

D.27 N- \int 6-(2-etil-5-metil-4-morfolinil)-3-piridazinil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, usando 3-amino-6-(2-etil-5-metil-4-morfolinil)piridazina.

D-28. N- \int 6-(5-etil-3-metil-4-morfolinil)-3-piridazinil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, usando 3-amino-6-(5-etil-3-metil-4-morfolinil)piridazina.

D-29. N- \int 6-(5-etil-2-metil-4-morfolinil)-3-piridazinil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, usando 3-amino-6-(5-etil-2-metil-4-morfolinil)piridazina.

D-30. N- \int 6-(2,6-dietil-4-morfolinil)-3-piridazinil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, usando 3-amino-6-(2,6-dietil-4-morfolinil)piridazina.

D-31. N- \int 6-(2,3,5-trimetil-4-morfolinil)-3-piridazinil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, usando 3-amino-6-(2,3,5-trimetil-4-morfolinil)piridazina.

D-32. N- \int 6-(2,3,3-trimetil-4-morfolinil)-3-piridazinil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, usando 3-amino-6-(2,3,3-trimetil-4-morfolinil)piridazina.

D-33. N- $\overline{6}$ -(5-etil-2,3-dimetil-4-morfolinil)-3-piridazinil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico usando 3-amino-6-(5-etil-2,3-dimetil-4-morfolinil)piridazina.

D-34. N- $\overline{6}$ -(2,2,6,6-tetrametil-4-morfolinil)-3-piridazinil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, usando 3-amino-6-(2,2,6,6-tetrametil-4-morfolinil)piridazina. de isopropilidenilo cíclico.

D-35. N- $\overline{6}$ -(3,3,5,5-tetrametil-4-morfolinil)-3-piridazinil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, usando 3-amino-6-(3,3,5,5-tetrametil-4-morfolinil)piridazina.

E. N-(6-Metilamino-3-Piridazinil)Aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico

E-1. 3-Amino-6-metilaminopiridazina - Una mezcla que contiene 39 gramos de 3-amino-6-cloropiridazina, 80 mililitros de metilamina acuosa al 40 por ciento y 550 mililitros de etanol se sometió a tratamiento en autoclave a temperatura de 150°C. durante veinticuatro horas. La mezcla de reacción se destiló al vacío para remover el solvente y el exceso de la metilamina acuosa. El residuo se disolvió en agua, se neutralizó con una solución de hidróxido de potasio de concentración 2N y el líquido se destila al vacío. El residuo se absorbió en metanol, la solución se trató con carbón vegetal decolorante.

y se filtró, y el filtrado se calentó al vacío para remover el metanol. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico de concentración 6N y el líquido se destiló al vacío. El material cristalino restante se recristalizó de etanol, se lavó con éter y se secó para rendir 40 gramos del hidrocloreto de 3-amino-6-metilaminopiridazina como un sólido de color canela. Este producto se usó en el paso subsecuente (Ejemplo E-2) sin purificación adicional.

E-2. N-(6-metilamino-3-piridazinil)-aminometileno-
malonato de isopropilideno cíclico (llamado también 2,2-
dimetil-5- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (3-metilamino-6-piridazinil)aminometileno-1,3-
dioxan-4,6-diona) - Una mezcla que contiene 35 gramos del
hidrocloreto de 3-amino-6-metilaminopiridazina, 47 gramos de
alfa-metoximetileno malonato de isopropilideno cíclico, 500
mililitros de metanol y 5 mililitros de trietilamina se agitó
a temperatura ambiente, durante la noche, y luego se enfrió en
un baño de hielo. El producto precipitado se recogió, se lavó
con éter, se secó y se recristalizó de metanol para rendir
14 gramos del hidrocloreto de N-(6-metilamino-3-piridazinil)
aminometileno malonato de isopropilideno cíclico, de tempera-
tura de fusión de 228° a 229°C., con descomposición.

La utilidad de los compuestos de la Fórmula I como
agentes esquistosomacidas se demuestra mediante su eficacia
en los procedimientos de prueba quimioterapéuticos in vivo.

demostrados, v. gr., en los ratones y en los urones, contra por lo menos dos de tres especies que ocasionan la enfermedad en animales superiores, incluyendo los seres humanos, por ejemplo Schistosoma mansoni, Schistosoma japonicum y Schistosoma haematobium. Por ejemplo, cuando se administra oralmente a un ratón Swiss-Webster hembra de 18 a 22 gramos o a urones Sirios hembra o macho de 70 a 80 gramos infectados con S. mansoni o a los ratones infectados con S. japonicum o a los urones infectados con S. haematobium, las modalidades preferidas de estos compuestos (I y II) se encontró que despejaban completamente a los animales de todas las infecciones parasíticas a niveles de dosis variables, v. gr., variando los valores de DE₅₀ de aproximadamente 15 a 200 miligramos por kilogramo por día durante cinco días cuando se administra oralmente, y con valores de DE₅₀ de otras modalidades variando de aproximadamente 100 a 400 miligramos por kilogramo por día oralmente durante cinco días. Estos procedimientos quimioterapéuticos in vivo demostrados para la selección y evaluación in vivo de los esquistosomacidas se describen por Yarinsky [J. of Toxicology and Environmental Health 1, 229-242 (1975)].

La determinación efectiva del dato esquistosomacida numérico definitiva para un compuesto específico de la invención se obtiene fácilmente de acuerdo con los procedimientos de prueba esquistosomacidas in vivo anteriormente designados mediante técnicos expertos en procedimientos de prueba esqui-

tosomacidas, sin necesidad de experimentos extensos .

La presente invención incluye dentro del alcance una composición esquistosomacida que consiste, como el ingrediente activo, de un N- \int 6-(R₃R₄N)-4(ó 5)-R₅-3-piridazinil/aminometilenmalonato de alquilidenilo cíclico de esquistosomacidamente efectivo de la Fórmula I o la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un portador farmacéuticamente aceptable. La invención incluye también dentro de su alcance un método para el tratamiento de la esquistosomiasis que consiste de administrar oralmente a un huésped infectado con esquistosomas, una cantidad esquistosomacidamente efectiva de un N- \int 6-(R₃R₄N)-4(ó 5)-R₅-3-piridazinil/aminometilenmalonato de alquilidenilo cíclico de la Fórmula I, el N-(6-metilamino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico que tiene la Fórmula II una de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos. En la práctica clínica, los compuestos citados de la Fórmula I ó II normalmente se administraran oralmente en una amplia variedad de formas de dosificación.

Las composiciones sólidas para administración oral incluyen pastillas comprimidas, píldoras, polvos y gránulos. En estas composiciones sólidas, por lo menos uno de los compuestos activos se mezclan con por lo menos un diluyente inerte tal como almidón, carbonato de calcio, sucrosa o lactosa. Estas composiciones también pueden contener sustancias

adicionales que no sean los diluyentes inertes, v. gr., agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, talco y semejantes.

Las composiciones líquidas para administración oral, incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes y elixiris, que contienen diluyentes inertes que se usan comúnmente en el ramo tales como agua, dimetilsulfóxido y parafina líquida. Además de los diluyentes inertes estas composiciones pueden también contener adyuvantes, tales como agentes humectantes y de suspensión, y agentes edulcorantes, de sabor, de perfume y de conservación. De conformidad con la invención, los compuestos para administración oral también incluyen como un portador farmacéuticamente aceptable, cápsulas de material absorbible tal como gelatina, las cuales contienen el componente activo con o sin la adición de diluyentes o excipientes.

El porcentaje del componente activo en esta composición y el método para el tratamiento de la esquistosomiasis se puede variar a fin de que se obtenga una dosificación apropiada. La dosificación administrada a un paciente específico es variable dependiendo del criterio clínico usando como criterios: la duración del tratamiento, el tamaño y condición del paciente, la potencia de componente activo y la respuesta al mismo, del paciente. Una cantidad de dosificación efectiva del com-

ponente activo puede por lo tanto determinarse mediante el doctor tomando en cuenta solo los criterios y utilizando su mejor dictamen a favor del paciente.



- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para preparar N- $\overline{6}$ -(R₃R₄N)-4(ó 5)-R₅-3-piridazinil/aminometileno malonato de alquilidenilo cíclico que tiene la Fórmula I (en la presente) en donde R₁ y R₂ son cada uno alquilo inferior que tiene de uno a tres átomos de carbono; R₃ y R₄ son cada uno alquilo inferior que tiene de uno a tres átomos de carbono o R₃R₄N es 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 4-morfolinilo o 4-morfolinilo que tiene de uno a cuatro substituyentes de alquilo en el átomo de carbono en el anillo, que se seleccionan de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo con el número total de átomos de carbono del substituyente o substituyentes de alquilo siendo de uno a cuatro; y R₅ es hidrógeno o alquilo inferior que tiene de uno a tres átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que consiste de hacer reaccionar una 3-amino-6-(R₃R₄N)-4(ó 5)-R₅-piridazina de la Fórmula III (en la presente) en donde R₃, R₄, R₃R₄N y R₅ son como se ha definido en lo que antecede, con un alfa-alcoximetileno inferior) malonato de alquilidenilo cíclico de la

Ag

Fórmula IV (en la presente) en donde R_1 y R_2 son como se ha definido en lo que antecede y R_6 es un radical de alquilo inferior, si se desea, el compuesto de la Fórmula IV (en la presente) se genera in situ y, si se desea, convertir el compuesto básico obtenido en una sal de adición de ácido del mismo.

2. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, en donde el compuesto de la Fórmula IV (en la presente) que reacciona con una cantidad equimolar del compuesto de una 3-amino-6-(R_3R_4N)-4(ó 5)- R_5 -piridazina de la Fórmula III (en la presente) se prepara in situ calentando cantidades equimolares de un tri(alquilo inferior)-ortoformiato y un malonato de alquilidenilo cíclico de la Fórmula V (en la presente).

3. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, para preparar N-(6-dimetilamino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico que consiste de hacer reaccionar la 3-amino-6-dimetilaminopiridazina con alfa-metoximetilenmalonato de isopropilidenilo cíclico o calentar una mezcla de cantidades equimolares de 3-amino-6-dimetilaminopiridazina, ortoformiato de trietilo y malonato de isopropilidenilo cíclico.

4. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, para la preparación de N-(2,6-

dimetil-4-morfolinil-3-piridazinil/aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico, que consiste de hacer reaccionar la 3-amino-6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)piridazina con alfa-metoximetilenmalonato de isopropilidenilo cíclico o calentar una mezcla de cantidades equimolares de 3-amino-6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)piridazina, ortoformiato de trietilo y malonato de isopropilidenilo cíclico.

5. Un procedimiento para preparar N-(6-metilamino-3-piridazinil)aminometilenmalonato de isopropilidenilo cíclico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que consiste de hacer reaccionar la 3-amino-6-metilaminopiridazina con alfa-(alcoximetileno inferior)malonato de isopropilidenilo cíclico o calentar una mezcla de cantidades equimolares de 3-amino-6-metilaminopiridazina, tri-(alquilo inferior)ortoformiato y malonato de isopropilidenilo cíclico.

6. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, en donde se prepara un compuesto en donde R_3 y R_4 son cada uno alquilo inferior que tiene de uno a tres átomos de carbono; o R_3R_4N es 4-morfolinilo, 1-pirolidinilo, 1-piperidinilo o 4-metil-1-piperazinilo y R_5 es hidrógeno.

7. Un procedimiento para preparar N- $\sqrt{6}$ -(R₃R₄N)-
-4(6 5)-R₅-3-piridazinil/aminometilenmalonato de alquilide
nilo cíclico.

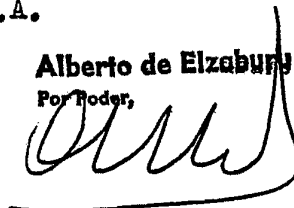
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante
cede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cincuenta y cinco hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13. AGO. 1977

P.A.

Alberto de Elzabun
Por Poder,



Dez