

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	470751		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

-5 ENE. 1979

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	GO-1372		13 de Junio de 1.977		HUNGRIA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS PIRIDAZINILHIDRAZONAS Y DE SUS SALES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES

71	SOLICITANTE (S):
	RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR, R.T

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	19-21 Gyömrői ut, Budapest X (Hungria)

72	INVENTOR (ES):
	Dr. Géza Szilágyi; Dr. Endre Kasztreiner; Dr. Judit Kosáry; Péter Mátyus; Dr. Zsuzsa Huszti; Mr. György Cseh; Dr. Agnes Kenessey; Dr. László Tardos; Dr. Edit Kósa; László Jaszlits; Dr. Sándor Elek; Dr. István Elekes; Dr. Istvan Polgári

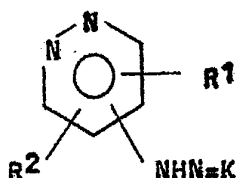
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	VICTOR GIL VEGA

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se relaciona con un procedimiento de preparación de nuevas piridazinihidrazonas y de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Más particularmente, esta invención se relaciona con un procedimiento de preparación de nuevas piridazinihidrazonas de fórmula general I



(I)

en la que

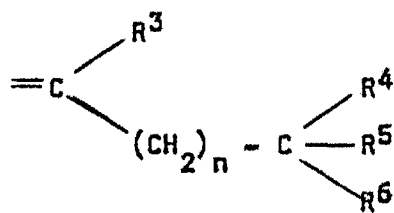
R<sup>1</sup> representa hidrógeno, cloro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, metoxilo, hidroxilo, carbamilo o ciano;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, cloro o el grupo NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que

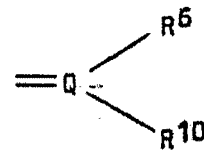
R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o hidroxialquilo de 2 a 4 átomos de carbono y

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están fijados, pueden formar un anillo morfolino, piperidino, piperazino ó N-metilpiperazino; y

K representa un grupo de fórmula general II ó un grupo de fórmula general III:



(II)



(III)

5

en las que

$\text{R}^3$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, trifluorometilo, fenilo, fenilo sustituido con un átomo de cloro, nitro o uno o más grupos metoxilos, piridilo o alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono en la mitad alcoxilo,

10

$\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  representan independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alco carbonilo de 1 a 4 átomos de carbono en la mitad alcoxilo,

15

$\text{R}^6$  representa hidrógeno, carboxilo o el grupo  $\text{CO}_2\text{R}^9$ , en el que

20

$\text{R}^9$  representa alquilo de 1 a 9 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo  $-\text{CONHNH}_2$  ó  $-\text{CONH}_2$ ;

25

$n$  es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5

$Q$  representa un alquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 átomos de carbono, y

R<sup>10</sup> representa un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidrógeno,

5 con la condición de que cuando R<sup>3</sup> represente hidrógeno o un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> representen, ambos, hidrógeno, y n represente 0, entonces R<sup>5</sup> no podrá representar un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

10 Representantes preferidos de los compuestos de fórmula general I son las piridazinilhidrazonas en las que

R<sup>2</sup> representa cloro, bis(2-hidroxietil) amino, dibencilamino o morfolino,

R<sup>3</sup> es metilo, fenilo o piridilo,

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan hidrógeno o metilo,

15 R<sup>6</sup> representa carboxilo, un grupo éster de ácido carboxílico o un grupo carboxamida,

Q representa un anillo ciclohexano o bornano,

R<sup>10</sup> representa metilo y

n es 0, 1 ó 2.

20 Es bien sabido que en los organismos humanos y de animales superiores la noradrenalina es el más importante agente regulador de la presión sanguínea (véase S.M. Rapport: Med. Biochemie, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlín, 720 /1965/). Por consiguiente,  
25 la elevada presión sanguínea patológica puede disminuirse mediante inhibición de la biosíntesis de la noradrenalina (O. Schier y A. Marxer: Arzneimittelforschung,

Vol. 13, Birkhäuser Verlag, Basilea, p. 107 /1969/).

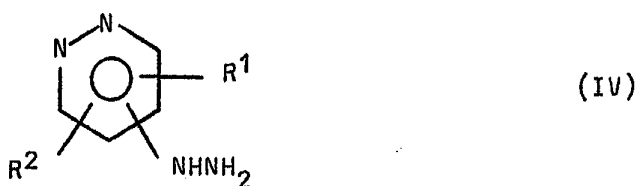
La primera operación de esta biosíntesis consiste en la hidroxilación de tirosina, en la que una enzima - de tirosinahidroxilasa actúa como biocatalizador, mientras que la tercera operación consiste en la beta-hidroxilación de dopamina en presencia de la enzima de dopamina-beta-hidroxilasa como biocatalizador.

Se ha descubierto ahora, de modo sorprendente, que unos nuevos derivados de piridazinihidrazona, de fórmula general I, muestran inesperadamente un considerable efecto inhibitor de la tirosina-hidroxilasa y de la dopamina-beta-hidroxilasa, inhibiendo así la biosíntesis de la noradrenalina y ejerciendo una notable actividad, largamente duradera, reductora de la presión sanguínea.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se preparan de acuerdo con la invención mediante:

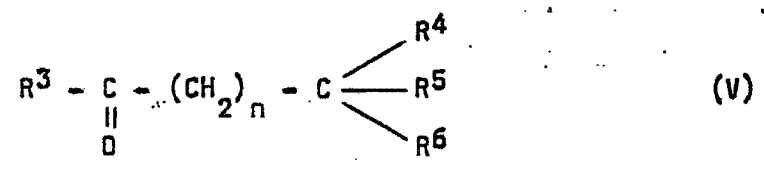
a) reacción de un compuesto de fórmula general IV:

20

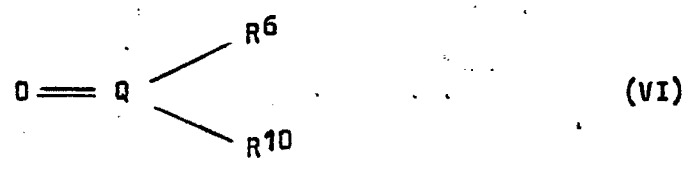


25

en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen anteriormente, con una cetona de fórmula general V ó VI:



5

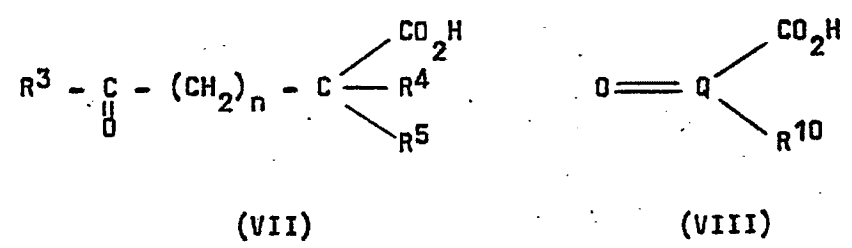


10

en las que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup>, Q y n son como se definen anteriormente, para dar compuestos de fórmula general I, en la que K representa un grupo de fórmula general II ó III, en la que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup>, Q y n tienen el mismo significado antes definido; o

15

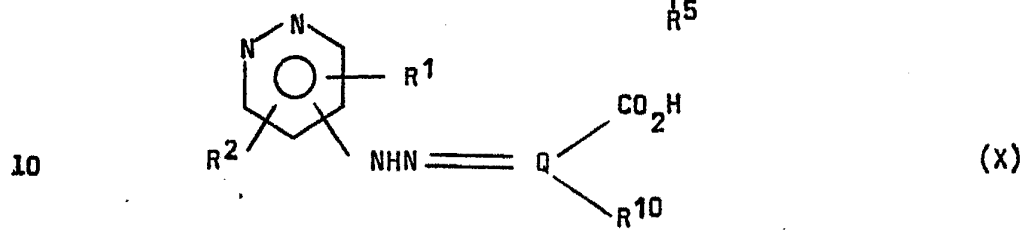
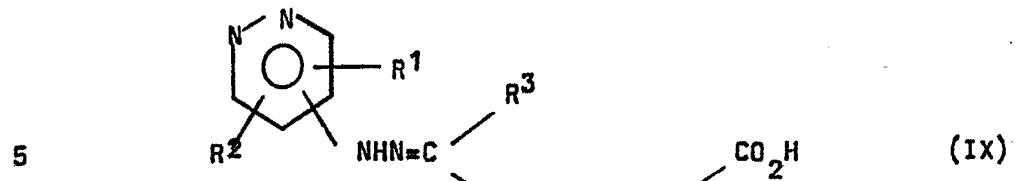
b) reacción de un compuesto de fórmula general IV, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen anteriormente, con un ácido de fórmula general VII u VIII:



20

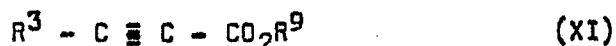
en las que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>10</sup>, Q y n son como se definen anteriormente, y tratamiento del ácido así obtenido, de fórmula general IX ó X:

25



en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>10</sup>, Q y n son como se definen anteriormente, o un derivado reactivo - del mismo, con un alcohol de fórmula general R<sup>9</sup>OH, en la que R<sup>9</sup> es como se define anteriormente -en el caso de preparación de ésteres butílicos terciarios con isobutileno o butanol terciario-, o con hidrazina o amoníaco, para preparar compuestos de fórmula general I, en la que K representa el grupo de fórmula general II ó III, en la que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>10</sup>, Q y n son como se definen anteriormente y R<sup>6</sup> es un grupo CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -CONHNH<sub>2</sub> ó -CONH<sub>2</sub>, en los que R<sup>9</sup> es como se define anteriormente;

25 c) reacción de un compuesto de fórmula general IV, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen anteriormente, con un éster de fórmula general XI:



en la que  $R^3$  y  $R^9$  son como se definen anteriormente, para preparar un compuesto de fórmula general I, en la que K representa un grupo de fórmula general II, en la que  $R^3$  es como se define anteriormente,  $R^4$  y  $R^5$  representan, cada una de ellas, hidrógeno, n es 0 y  $R^6$  es un grupo de fórmula general  $-CO_2R^9$ , en la que  $R^9$  es como se define anteriormente, y si se desea, conversión de un compuesto de fórmula general I obtenido en una sal de adición ácida del mismo, formada con un ácido farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una versión preferida de la invención, compuestos de fórmula general IV y V ó VI se transforman en compuestos de fórmula general I mediante reacción de los dos reactivos en agua o en un disolvente orgánico, preferiblemente en un éter, tal como éter dietílico o tetrahidrofurano, alcoholes alifáticos inferiores o hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, a una temperatura de 10 a 140°C. En algunos casos, es ventajoso añadir un catalizador ácido, por ejemplo ácido 4-toluenosulfónico o ácido clorhídrico, a la mezcla de reacción.

De los materiales iniciales de fórmula general IV, se han descrito en la literatura los siguientes compuestos:

3-cloro-6-piridazinilhidrazina (Yakugaku Zasshi, 75, 778 (1955); C.A. 50, 4970b (1956));

3,6-dicloro-4-piridazinilhidrazina (Pharm Bull., 5, 376 (1957));

3-piridazinilhidrazina (Bull. soc. chim. France, 1793 (1959));

5 3-metil-6-piridazinilhidrazina (J. Pharm. Soc. Jap., 75, 776 (1955))

3-ciano-6-piridazinilhidrazina (Patente húngara nº 165.304); y

10 piridazinilhidrazinas amino-sustituidas (véase, por ejemplo, J. Med. Chem., 18, 741 (1975)).

Otras piridazinilhidrazinas abarcadas por la fórmula general IV, que son nuevas de acuerdo con el estado de la técnica, se describen más adelante al presentar resultados experimentales.

15 Los compuestos de fórmula general V son conocidos en la técnica. Los ésteres de ácido carboxílico pueden prepararse, por ejemplo, mediante la reacción de Grignard del correspondiente compuesto ciano o mediante alcoxycarbonilatación del correspondiente derivado -  
20 catona (véase J. Am. Chem. Soc., 63, 2252 (1941) y 67, 2197 (1945)). Otro método conocido de preparación de -  
compuestos de fórmula general V consiste en someter los correspondientes anhídridos mezclados a la reacción de Grignard (Tetrahedron, 33, 595 (1977)).

25 Pueden obtenerse amidas ácidas e hidrazidas ácidas mediante reacción de los correspondientes ésteres de ácido carboxílico con adecuadas aminas o hí

drazina, respectivamente (véase, por ejemplo, Chem. Ber., 35, 583 (1902); Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 3, 676).

5 A partir de compuestos de fórmula general VI, se preparan derivados cicloalcanonas sustituidos por un grupo alcóxicarbonilo en posición 2, mediante reacción de una correspondiente cicloalcanona con un oxalato alquílico en presencia de alcoholato sódico (véase, por ejemplo, Org. Synth., II, 531).

10 Las cicloalcanona-2-carboxamidas se preparan condensando una correspondiente cicloalcanona con urea e hidrolizando subsiguientemente el compuesto espiró obtenido con un ácido (J. für Prakt. Chemie, 318, 773 (1976)).

15 Los compuestos de fórmula general VI, en la que  $R^6$  representa hidrógeno, son cetonas cíclicas comercial y fácilmente obtenibles, tales como alcanfor, carvona ó 2-metilciclohexanona.

20 La reacción de los compuestos de fórmula general IV con ácidos de fórmula general VII u VIII para dar ácidos de fórmula general IX ó X, se lleva a cabo preferiblemente de modo análogo a la preparación de compuestos de fórmula general I cuando se parte de compuestos de fórmula general IV y V.

25 Los compuestos iniciales de fórmulas generales VII y VIII se preparan ordinariamente mediante una hidrólisis alcalina suave de los correspondien-

tes ésteres de ácido carboxílico (véase, por ejemplo J. Am. Chem. Soc., 81, 2598 (1959); Liebigs Ann., 699, 33 (1966) y 317, 98 (1901); Chem. Ber., 72, 919 (1939)).

Los compuestos de fórmulas generales IX ó X son preferiblemente transformados en compuestos de fórmula general I como se describe más adelante.

Quando han de prepararse ésteres de ácido carboxílico, es decir, cuando en la fórmula general I K representa un grupo de fórmula general II ó III y  $R^6$  representa un grupo  $CO_2R^9$ , en el que  $R^9$  es como se define anteriormente, en la primera operación se transforman compuestos de fórmula general IX ó X en sus cloruros ácidos por medio de cloruro de tionilo. Como disolvente, puede emplearse una cantidad excesiva de cloruro de tionilo, o bien puede efectuarse la reacción en un hidrocarburo clorado, tal como cloroformo o dicloroetano, o en un hidrocarburo tal como benceno. El cloruro ácido obtenido se reacciona luego con un alcohol de fórmula general  $R^9OH$  ó con un alcoholato metálico alcalino del mismo, preferiblemente en una cantidad excesiva del alcohol, a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del alcohol.

Quando han de prepararse ésteres metálicos o etílicos, puede procederse también por reacción de un ácido de fórmula general IX ó X con metanol o etanol que contengan ácido clorhídrico gaseoso.

Quando se pretende la preparación de -

una hidrazida ácida, es decir, cuando en la fórmula general I K representa un grupo de fórmula general II ó III y R<sup>G</sup> es un grupo -CONHNH<sub>2</sub>, es aconsejable reaccionar un éster metílico o etílico, preparado a partir de un correspondiente compuesto de fórmula general IX ó X, como se describen anteriormente, con hidrazina en una solución metanólica o etanólica.

Cuando ha de prepararse una amida ácida, es decir, cuando en la fórmula general I K representa un grupo de fórmula general II ó III y R<sup>G</sup> es un grupo CONH<sub>2</sub>, se reacciona un éster metílico o etílico, preparado a partir de un correspondiente ácido de fórmula general IX ó X, como se describen anteriormente, con amoníaco en una solución metanólica o etanólica.

Los ésteres de fórmula general XI se preparan ordinariamente mediante reacción de adecuados acetatos de trifenilfosforanilideno alquílicos con un cloruro ácido y sujeción del acililuro obtenido a descomposición pirolítica (Liebig's Annalen, 282 (1977)).

Los compuestos de fórmula general I se convierten preferiblemente en sus sales de adición ácidas disolviendo una base de fórmula general I, por ejemplo, en éter, metanol, etanol o isopropanol y añadiendo a la solución obtenida otra solución del correspondiente ácido inorgánico en metanol, etanol o éter, o del adecuado ácido orgánico en metanol, etanol, isopropanol, éter o cetona, a gotas, mientras se enfría.

El precipitado se filtra y recristaliza cuando es necesario.

Representantes preferidos de los ácidos inorgánicos adecuados son el ácido clorhídrico, el bromuro de hidrógeno, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico. Como ácidos orgánicos, se usan ventajosamente el ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico y ácido 4-toluenosulfónico.

Se ensayó la actividad inhibidora de la tirosina-hidroxilasa (TH) in vitro de los nuevos compuestos de la invención, por el método de Nagatsu (Anal. Biochem., 9, 122 (1964)), sobre un homogenado adrenalino de ratas. Se purificó tirosina radiactiva por el método elaborado por Ikeda (J. Biol. Chem., 241 4452 (1966)). La actividad TH del homogenado adrenalino de ratas ascendió a  $0,64 \pm 8$  nanomoles/mg proteína/60 min.

La actividad inhibidora de la dopamina-beta-hidroxilasa (DBH) propia de los compuestos de la invención se ensayó sobre preparados adrenalinicos glandulares bovinos mediante una versión modificada del método de Nagatsu (B.B. Acta, 139, 319 (1967)). La actividad específica del preparado adrenalino bovino resultó ser de  $780 \pm 50$  nanomoles/mg proteína/60 min.

En la siguiente Tabla I se indica el efecto inhibidor de varios compuestos abarcados por la

fórmula general I, en comparación con algunos compuestos conocidos.

Tabla I

Ejemplo Nº	Concentración del compuesto de ensayo (mol/litro)	Actividad inhibidora de enzimas, %	
		TH	DBH
5	10 <sup>-4</sup>	100	80
	10 <sup>-5</sup>	75	0
10	10 <sup>-4</sup>	100	84
	10 <sup>-5</sup>	85	10
15	10 <sup>-4</sup>	95	90
	10 <sup>-5</sup>	40	10
20	10 <sup>-4</sup>	100	88
	10 <sup>-5</sup>	50	32
25	10 <sup>-4</sup>	85	70
	10 <sup>-5</sup>	33	10
30	10 <sup>-4</sup>	100	88
	10 <sup>-5</sup>	50	32
35	10 <sup>-4</sup>	82	75
	10 <sup>-5</sup>	30	10
40	10 <sup>-4</sup>	100	100
	10 <sup>-5</sup>	50	87

Tabla I (Continuación)

Ejemplo Nº	Concentración del compuesto de ensayo (mol/litro)	Actividad inhibidora de enzimas, %		
		TH	DBH	
5	<u>41</u>	10 <sup>-4</sup>	92	0
		10 <sup>-5</sup>	50	0
	<u>22</u>	10 <sup>-4</sup>	100	100
		10 <sup>-5</sup>	50	56
10	<u>23</u>	10 <sup>-4</sup>	-	70
		10 <sup>-5</sup>	-	50
	<u>24</u>	10 <sup>-4</sup>	-	100
		10 <sup>-5</sup>	-	50
15	<u>28</u>	10 <sup>-4</sup>	0	90
		10 <sup>-5</sup>	0	71
	<u>29</u>	10 <sup>-4</sup>	50	70
		10 <sup>-5</sup>	0	47
20	<u>30</u>	10 <sup>-4</sup>	50	70
		10 <sup>-5</sup>	0	22
	<u>34</u>	10 <sup>-4</sup>	-	100
		10 <sup>-5</sup>	-	40
25	<u>37</u>	10 <sup>-4</sup>	-	100
		10 <sup>-5</sup>	-	41

Tabla I (Continuación)

Ejemplo Nº	Concentración del compuesto de ensayo (mol/litro)	Actividad inhibitora de enzimas, %	
		TH	DBH
5	<u>49</u> 10 <sup>-4</sup>	-	66
	10 <sup>-5</sup>	-	50
	<u>50</u> 10 <sup>-4</sup>	-	73
	10 <sup>-5</sup>	-	0
10	<u>52</u> 10 <sup>-4</sup>	65	30
	10 <sup>-5</sup>	40	0
	<u>55</u> 10 <sup>-4</sup>	-	50
	10 <sup>-5</sup>	-	0
15	<u>62</u> 10 <sup>-4</sup>	-	60
	10 <sup>-5</sup>	-	-
	<u>64</u> 10 <sup>-4</sup>	36	50
	10 <sup>-5</sup>	10	0
20	65 10 <sup>-4</sup>	-	73
	10 <sup>-5</sup>	-	44
	Acido fusárico 10 <sup>-4</sup>	0	100
	10 <sup>-5</sup>	0	100
25	D,L-alfa-metil-4 -hidroxi-fenil-al anina 10 <sup>-4</sup>	100	0
	10 <sup>-5</sup>	60	0

Se ensayó la actividad reductora de la presión sanguínea propia de los nuevos compuestos de la invención sobre ratas con hipertensión espontánea (ratas Wistar-Okamoto), siguiendo el método descrito en Arzn. Forsch., 6, 222 (1956). Se midió la presión sistólica sanguínea de animales en fase de paso del sueño a la vigilia en la arteria caudal, 4, 24, 48, y 72 horas después de la administración oral de los compuestos de ensayo. Los resultados obtenidos se exponen en la siguiente Tabla II.

Tabla II

Ejemplo Nº	Reducción en la presión sanguínea, % Dosis 50 mg/kg		Toxicidad aguda (LD <sub>50</sub> ) en ratones mg/kg p.o	
	4 horas	24 horas		
15	<u>10</u>	-41*	-26*	< 200
	<u>17</u>	-23	-13	300
	<u>19</u>	-8	-9	> 200
	<u>20</u>	-25	-25	530
20	<u>23</u>	-21	-8	200
	<u>25</u>	-33	-17	200
	<u>26</u>	-38	-29	200
	<u>28</u>	-29	-25	> 200
	<u>29</u>	-30	-15	250
25	<u>30</u>	-31	-14	250
	<u>38</u>	-34	-27	200
	<u>43</u>	-32	-18	200

Tabla II (Continuación)

Ejemplo Nº	Reducción en la presión sanguínea, % Dosis 50 mg/kg		Toxicidad aguda (LD <sub>50</sub> ) en ratones	
	4 horas	24 horas	mg/kg	p.o.
5	<u>48</u>	-33*	-8*	200
	<u>49</u>	-22 <sup>+</sup>	-13 <sup>+</sup>	< 200
	<u>50</u>	-28 <sup>+</sup>	-30 <sup>+</sup>	200
	<u>52</u>	-21 <sup>x</sup>	-9 <sup>x</sup>	400
	<u>53</u>	-32	-27	200
10	<u>55</u>	-39 <sup>+</sup>	-14 <sup>+</sup>	> 200
	<u>56</u>	-20 <sup>+</sup>	0 <sup>+</sup>	> 200
	<u>57</u>	-28*	-16*	200
	<u>62</u>	-29	-26	200
	<u>64</u>	-25	-11	> 200
15	<u>65</u>	-18	-23	> 200
	Acido fusárico	-33	0	80 (i.p.)

x = 1,25 mg/kg

20 \* = 2,5 mg/kg

+ = 20 mg/kg

25 De los compuestos ensayados, los preparados en los Ejemplos 10, 17, 20, 23, 25, 26, 28, 29, 30, 38, 43, 47, 48, 49, 51, 52, 54, 55, 56, 61, 63 y 64 mostraron una notable actividad reductora de la presión sanguínea ( $\geq -15\%$ ). El efecto de los compuestos 29 y 30 duró 72 horas cuando se emplearon en una dosis

da 50 mg/kg. Este período fué de 48 horas cuando la -  
dosis empleada fue de 20 mg/kg. La toxicidad oral agu  
da y por consiguiente el índice terapéutico de estos  
compuestos ensayados en ratas son también favorables.

5                    Los experimentos bioquímicos y farma-  
cológicos muestran la aparición de un duradero y fuer  
te efecto reductor de la presión sanguínea junto con  
el fuerte efecto inhibidor de enzimas. Los compuestos  
de fórmula general I pueden emplearse en la terapia a  
10 una dosis diaria de 50 a 3000 mg.

En los siguientes ejemplos no limita-  
tivos se ofrecen detalles adicionales de la invención.

Ejemplo 1

1,7,7-trimetil-2-biciclo(2.2.1)heptili  
15 deno-(3-cloro-6-piridazinil)-hidrazina.

Método a).

Se mantiene a temperatura de ebullición  
durante 3 horas una mezcla de 30,4 g (0,2 mol) de alcan  
for, 29 g (0,2 mol) de 3-cloro-6-piridazinilhidrazina,  
20 500 ml de etanol y 50 ml de ácido acético glacial. Lue  
go se destila por completo el disolvente en vacío, se  
mezcla el residuo de la evaporación con 200 ml de agua  
y se neutraliza bajo enfriamiento con una solución de  
carbonato sódico al 10%. Se filtra el precipitado obtg  
25 nido, se lava hasta neutralizarse con agua y se seca.  
La recristalización a partir de etanol da 37,8 g (67,5%)  
del compuesto del epígrafe, que funde a 103 - 105°C.

Se prepara la sal de ácido clorhídrico del producto obtenido mediante suspensión de la base en éter y saturación de la suspensión con ácido clorhídrico seco gaseoso. El precipitado que se forma es filtrado, lavado con éter y secado. P.f. de la sal de adición ácida obtenida: 178°C (descomposición).

Método b).

Se hierve durante hora y media una mezcla de 3,04 g (20 milimoles) de alcanfor, 2,9 g (20 milimoles) de 3-cloro-6-piridazinilhidrazina, 50 ml de etanol y 2 gotas de una solución concentrada de ácido clorhídrico. Seguidamente, aplicando el procedimiento descrito en el Método a), se obtienen 3,2 g (57%) del compuesto del epígrafe, que funde a 102 - 105°C.

Método c).

En un matraz equipado con un separador de agua Dean-Stark, se hierve una mezcla de 3,04 g (20 milimoles) de alcanfor, 2,9 g (20 milimoles) de 3-cloro-6-piridazinilhidrazina, 70 ml de benceno y 0,1 g de ácido 4-tolueno-sulfónico, hasta que se separa la cantidad calculada de agua. Luego, procediendo como se describe en el Método a), se obtienen 3,3 g (58,5%) del compuesto del epígrafe, que funde a 103 - 105°C.

Los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición ácida que pueden prepararse por el anterior procedimiento, se indican en la siguiente Tabla III.

Tabla III

Ejemplo Nº	Compuesto	Punto de Fusión(°C)	Producción* %
5	<u>2</u> 2,2-dimetil-3-biciclo-(2.2.1)heptilideno-A	168 (b)**	78,5
	<u>3</u> 1,7,7-trimetil-2-biciclo-(2.2.1)heptilideno-B	133 a 135	60
10	<u>4</u> 1-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexenil)-1-etilideno-A	180 a 182	58,5
	<u>5</u> 1-metil-4-isopropenil-2-ciclohex-6-enilideno-A	137 a 138	57
15	<u>6</u> 1,7,7-trimetil-2-biciclo-(2,2,1)heptilideno-(3-(4-metil-1-piperazinil)-6-piridazinil)hidrazina)	201 a 204	40,5
	<u>7</u> 1-(2-biciclo(2,2,1)hept-5-enil)-1-etilideno-A	91 a 93	30,5
20	<u>8</u> 1-metil-4-isopropil-3-ciclohexilideno-A	130 a 132	38,5
	<u>9</u> 1-metil-4-isopropilideno-3-ciclohexilideno-A	132 a 135	32
	<u>10</u> Ciclohexilideno-D	159 a 161	42,5
25	<u>11</u> 2-(etoxi-carbonil)-1-ciclohexilideno-D	58 a 60**	79
	<u>12</u> Ciclohexilideno-B	134 a 136	17

Tabla III (Continuación)

Ejemplo Nº	Compuesto	Punto de fusión(°C)	Producción* %
5	<u>13</u> 1-fenil-1-etilideno-B	153 a 156	44,5
	<u>14</u> Ciclohexilideno-C	104 a 105	58
	<u>15</u> 2-metil-1-ciclohexilideno-A	115 a 118	63
10	<u>16</u> 2,6-dimetil-1-ciclohexilideno-A	92 a 93	58,5
	<u>17</u> 2-(etoxicarbonil)-1-ciclohexilideno-A	115 a 117	55,5
15	<u>18</u> 2-carbonil-1-ciclohexilideno-A	238 a 241	22,5
	<u>19</u> 2-carboxi-1-ciclohexilideno-B	208 a 209	18,5

Observaciones: A = 3-cloro-6-piridazinilhidrazina

20 B = 3-piridazinilhidrazina

C = 3,6-dicloro-4-piridazinilhidrazina

D = 3-morfolino-6-piridazinilhidrazina

\* = valores de producción después de la  
recristalización

25 \*\* = sal ClH

b = descomposición

Ejemplo 20

3-(etoxicarbonil)-2-propilideno-(3-cloro-6-piridazinil)-hidrazina.

## Método a)

5 Se agita a temperatura ambiente, durante 8 horas, una mezcla de 4,35 g (30 milimoles) de 3-cloro-6-piridazinilhidrazina, 3,93 g (30 milimoles) de acetato etílico y 36 ml de etanol, dejándose reposar luego durante toda la noche. Seguidamente se  
10 evapora etanol en vacío, se tritura el residuo con éter, se filtra y se seca. Se obtienen 5,6 g (72,5%) del compuesto del epígrafe, que funde a 124 - 127°C.

Se prepara la correspondiente sal de ácido clorhídrico como se describe en el Ejemplo 1, Método a). Punto de fusión: 143 a 145°C.  
15

Los compuestos de fórmula general I enumerados en la siguiente Tabla IV se preparan por el procedimiento anteriormente descrito.

Tabla IV

Ejemplo No	Compuesto	Punto de fusión(°C)	Producción <sup>M</sup> %
20 <u>21</u>	1-(metoxicarbonil)-1-etilideno-A	203 a 205	41
25 <u>22</u>	3-(etoxicarbonil)-2-propilideno-(3-piridazinil)hidrazina	170 a 173	28,5

Tabla IV (Continuación)

Ejemplo Nº	Compuesto	Punto de fusión(°C)	Producción* %
5	<u>23</u> 4-(metoxicarbonil)-2-butilideno-A	121 a 123	62,5
	<u>24</u> 3-(metoxicarbonil)-2-propilideno-A	124 a 125	70
	<u>25</u> 3-(etoxicarbonil)-2-butilideno-A	79 a 81	49
10	<u>26</u> 5-(etoxicarbonil)-2-pentilideno-A	55 a 56	69,5
	<u>27</u> 1-(etoxicarbonil)-2-butilideno-A	107 a 108	32,5
15	<u>28</u> 3-(propoxicarbonil)-2-propilideno-A	101 a 103	67,5
	<u>29</u> 3-(isopropoxicarbonil)-2-propilideno-A	128 a 129	59,5
	<u>30</u> 3-(terc.-butoxicarbonil)-2-propilideno-A	136 a 137	66
20	<u>31</u> 3-(octiloxicarbonil)-2-propilideno-A	69 a 72	57
	<u>32</u> 3-(ciclohexiloxicarbonil)-2-propilideno-A	106 a 108	70
25	<u>33</u> 1-(etoxicarbonil)-3,3,3-trifluoro-2-propilideno-A	158 a 160	64,5

Tabla IV (Continuación)

Ejemplo No.	Compuesto	Punto de fusión(°C)	Producción* %
5	<u>34</u> 1-(etoxicarbonil)-2-fenil-2-etilideno-A	131 a 132	66
	<u>35</u> 1-etoxicarbonil)-2-etilideno-A	183 a 185	74,5
10	<u>36</u> 1-(etoxicarbonil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-etilideno-A)	139 a 141	47,5
	<u>37</u> 1-(etoxicarbonil)-2-(3-piridil)-2-etilideno-A	145 a 146	60
15	<u>38</u> 4-carboxi-2-butilideno-A	194 a 196	68
	<u>39</u> 6-carboxi-2-hexilideno-A	184 a 187	67
	<u>40</u> 1-(etoxicarbonil)-1-etilideno-B	175 a 176	50
20	<u>41</u> 3-(etoxicarbonil)-2-propilideno-(3,6-dicloro-4-piridazinil)-hidrazina	82 a 83	60,5
	<u>42</u> 3-(etoxicarbonil)-2-propilideno-(3-cloro-5-etilamino-6-piridazinil)hidrazina	88 a 90	40
25	<u>43</u> 4-(terc.-butoxicarbonil)-2-butilideno-A	96 a 99	73,5

Tabla IV (Continuación)

Ejemplo No	Compuesto	Punto de fusión(°C)	Producción* %
5	<u>44</u> (Etoxicarbonil)-metilideno-A	224 a 226	79
	<u>45</u> 4-(metoxycarbonil)-2-butilideno-B	124 a 127	34
	<u>46</u> 4-(terc.-butoxicarbonil)-2-butilideno-B	107 a 110	43
10	<u>47</u> 4-carboxi-2-butilideno-B	192 a 193	59,5
	<u>48</u> 6-(etoxycarbonil)-2-hexilideno-A	33 a 35	33
	<u>49</u> 5-carboxi-2-pentilideno-A	170 a 173	68
15	<u>50</u> 3-(isopropoxycarbonil)-2-propilideno-B	120 a 122	35,5
	<u>51</u> 3-(terc.-butoxicarbonil)-2-propilideno-B	143 a 145 187 a 189**	73
20	<u>52</u> 3-(terc.-butoxicarbonil)-2-propilideno-(3-metil-6-piridazinil)hidrazina	98 a 99	38
	<u>53</u> 3-(etoxycarbonil)-2-propilideno-(3-hidroxi-6-piridazinil)hidrazina	175 a 178	31
25	<u>54</u> 4-carboxi-2-butilideno-(3-metil-6-piridazinil)hidrazina	164 a 167	42

Tabla IV (Continuación)

Ejemplo Nº	Compuesto	Punto de fusión(°C)	Producción* %
5	<u>55</u> 3-(terc.-butoxicarbonil) -2-propilideno-(3-carba moil-6-piridazinil)hidra zina	204 a 207	92
	<u>56</u> 5-carboxi-2-pentilideno -B	183 a 186	34,5
10	<u>57</u> 5-(terc.-butoxicarbonil) -2-pentilideno-B	aceite	29
	<u>58</u> 3-(terc.-butoxicarbonil) -2-propilideno-(3-ciano- 6-piridazinil)hidrazina		
15	<u>59</u> 3-(terc.-butoxicarbonil) -2-propilideno-(3-bis(hi droxietilamino)-6-pirida zinil)-hidrazina	aceite	37,5
	<u>60</u> 3-(terc.-butoxicarbonil) -2-propilideno-(3-(2-/hi droxipropil/-metilamino) -6-piridazinil)hidrazina	aceite	36

- 20 Observaciones: A = 3-cloro-6-piridazinilhidrazina  
 B = 3-morfolino-6-piridazinilhidrazina  
 \* = valores de producción posteriores  
 a la recristalización  
 \*\* = sal ClH
- 25 Método b)  
 Se agita a temperatura ambiente durante  
 40 minutos una mezcla de 0,72 g (5 milimoles) de 3-cloro

5 -6-piridazinilhidrazina, 100 ml de una solución acuosa que contiene 1,02 g (5 milimoles) de hidrogenoftalato potásico y 0,65 g (5 milimoles) de acetato etílico. El precipitado que se forma es filtrado, lavado con agua y secado. Se obtiene 1,0 g (77,5%) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 61

4-(etoxicarbonil)-2-butilideno-(3-cloro-6-piridazinil)hidrazina.

10 Se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, una mezcla de 1,21 g (5 milimoles) de 4-carboxi-2-butilideno-(3-cloro-6-piridazinil)hidrazina y 10 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10%. Se vierte la mezcla de reacción en 25 ml de agua, se -  
15 ajusta su valor pH a un nivel neutro con amoníaco y se filtra el precipitado formado, se lava con agua y se -  
recristaliza a partir de etanol. Se obtienen 0,8 g (59%) del compuesto del epígrafe, que funde a 98 - 99°C.

Ejemplo 62

20 1-(etoxicarbonil)-1-etilideno-(3-cloro-6-piridazinil)hidrazina.

Método a)

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, método a), pero partiendo de 1,45 g (10 milimoles) de 3-cloro-6-piridazinilhidrazina y 1,16 g (10 milimoles) de piruvato etílico, se obtienen 1,17 g (52%) del compuesto del epígrafe, que funde a 174-177°C.

Método b)

Se hierve durante 10 horas con agitación una mezcla de 2,15 g (10 milimoles) de 1-carboxi-1-etilideno-(3-cloro-6-piridazinil)hidrazina, 1,19 g (11 milimoles) de bromuro etílico, 1,1 g (11 milimoles) de trietilamina y 20 ml de etanol. Se deja enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción y se filtra el precipitado formado; se evapora luego el material filtrado en vacío y se tritura el residuo con 6 ml de agua. Los cristales precipitados son filtrados, lavados con agua y recristalizados a partir de etanol, para dar 0,85 g (35%) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 63

1,2-di-(metoxicarbonil)-etilideno-(3-cloro-6-piridazinil)hidrazina.

A una mezcla agitada de 14,45 g (0,1 mol) de 3-cloro-6-piridazinil-hidrazina y 100 ml de dioxano, se añade a gotas una mezcla de 14,21 g (0,1 mol) de acetileno-dicarboxilato dimetílico y 75 ml de dioxano, a temperatura ambiente, en 30 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante otras 5 horas. Luego se evapora el dioxano en vacío y se recristaliza el residuo a partir de etanol, para dar 19,5 g (68,5%) del compuesto del epígrafe, que funde a 138 - 141°C.

Se preparó por el mismo procedimiento 3-(etoxicarbonil)-2-propilideno-(3-cloro-6-piridazinil)hidrazina (Ejemplo 20); producción: 38,5%.

Ejemplo 64

2-(etoxicarbonil)-1-etilideno-(3-cloro-6-piridazinil)hidrazina.

5 Se procede tal como se describe en el  
Ejemplo 63, con la diferencia de usarse propiolato -  
etílico como material inicial; producción: 65%; p.f.,  
115 a 117°C.

Ejemplo 65

10 2-(etoxicarbonil)-1-etilideno-(3-morfo-  
lino-6-piridazinil)hidrazina.

Se procede tal como queda descrito en  
el Ejemplo 63, con la diferencia de emplearse propio-  
lato etílico como material inicial; producción: 43%;  
p.f., 180-184°C.

15

Ejemplo 66

3-carbamoil-2-propilideno-(3-cloro-6-  
piridazinil)hidrazina.

20 Se agita a temperatura ambiente duran-  
te 6 horas una mezcla de 0,725 g (5 milimoles) de 3-clo-  
ro-6-piridazinilhidrezina, 0,5 g (5 milimoles) de ace-  
tamida y 40 ml de tetrahidrofurano y luego se deja re-  
posar durante toda la noche. El precipitado que se for-  
ma es filtrado, lavado con tetrahidrofurano y secado.  
Se obtiene 0,48 g (42%) del compuesto del epígrafe, -  
25 que funde a 178-180°C.

Ejemplo 67

Se preparan tabletas de administración oral, que contienen 200 mg de ingrediente activo y que presentan la siguiente composición:

5	3-(terc.-butoxicarbonil)-2-propilideno -(3-morfolino-6-piridazinil)hidrazina	200 mg
	celulosa microcristalina	146,4 mg
	sílice coloidal	1,8 mg
	estearato magnésico	1,8 mg

10 Las tabletas se recubren con un delgado revestimiento.  
Peso medio: 350 mg.

Preparado inyectable:

Ampollas para aplicación parentérica que contienen 25 mg de ingrediente activo (expresado en base).

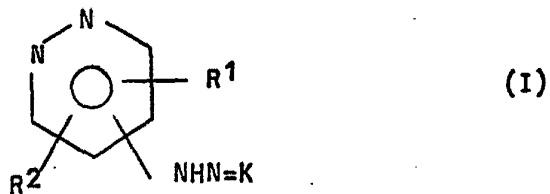
15 El ingrediente activo se halla presente en forma estéril, secada por congelación.

Los términos en que se ha redactado esta memoria deberán ser tomados siempre en sentido amplio, - no limitativo.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de Richter Gedeon Vegyészeti Gyár, RT., con domicilio en 19-21, Gyömrői ut, Budapest X (Hungría)., lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

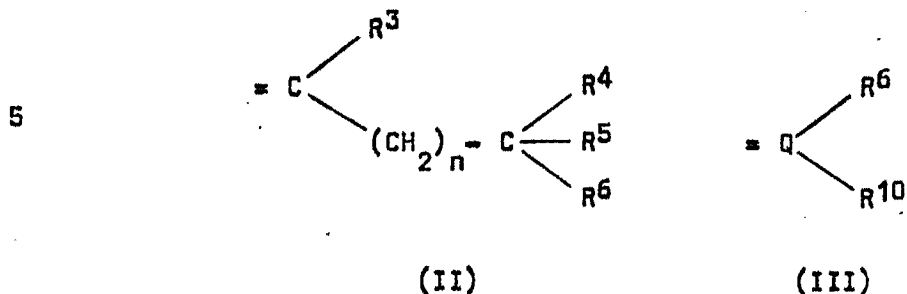
1.- Procedimiento de preparación de nuevas piridazinilhidrazonas de fórmula general I:



en la que

- 15 R<sup>1</sup> representa hidrógeno, cloro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, metoxilo, hidroxilo, carbamoilo o ciano,
- R<sup>2</sup> representa hidrógeno, cloro o el grupo NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que
- 20 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o hidroxialquilo de 2 a 4 átomos de carbono, o bien
- 25 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están fijados, pueden formar un anillo morfolino, piperidino, piperazino ó N-metilpiperazino; y

K representa un grupo de fórmula general II ó un grupo de fórmula general III:



10 en las que

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, trifluorometilo, fenilo, fenilo sustituido con átomo de cloro, nitro o uno o más grupos metoxilos, piridilo o alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono en la mitad alcóxilo,

15

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono en la mitad alcóxilo,

20

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, carboxilo o el grupo  $-\text{CO}_2\text{R}^9$ , en el que

25

R<sup>9</sup> representa un alquilo de 1 a 9 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o el grupo  $-\text{CONHNH}_2$  ó  $-\text{CONH}_2$ ;

n es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5,

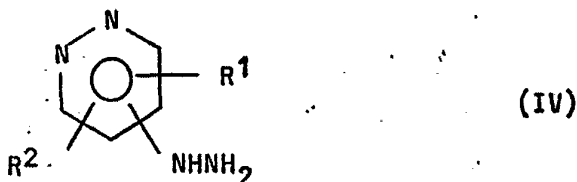
Q representa un alquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 átomos de carbono y

R<sup>10</sup> representa un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidrógeno,

5 con la condición de que cuando R<sup>3</sup> represente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> representen, ambos, hidrógeno, y n sea 0, entonces R<sup>5</sup> podrá no representar un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado en que comprende:

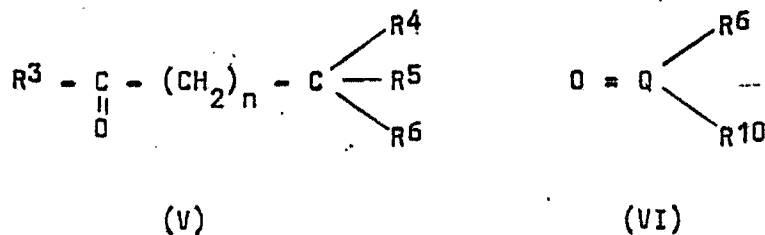
10

a) la reacción de un compuesto de fórmula general IV:



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen anteriormente, con una cetona de fórmula general V ó VI:

15

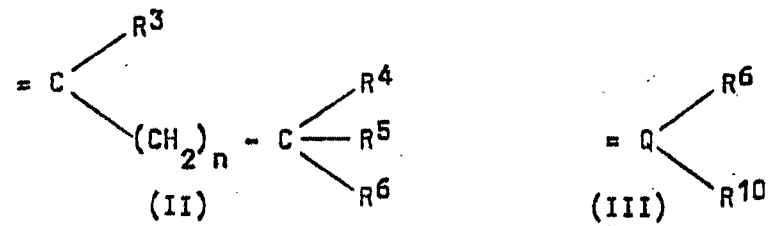


20

25 en las que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup>, Q y n son como se definen anteriormente, para preparar un compuesto de fórmula general I, en la que K representa un grupo de fórmula general II ó III:

25

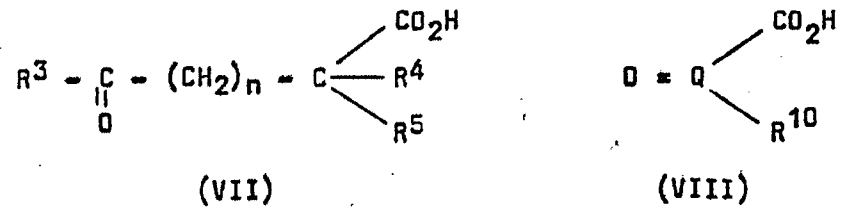
5



en las que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup>, Q y n son como se definen anteriormente; o

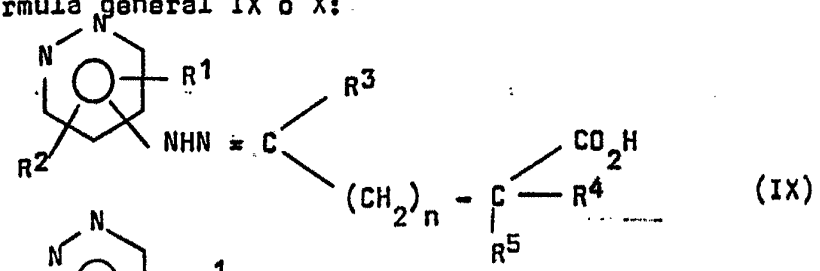
b) la reacción de un compuesto de fórmula general IV, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen anteriormente, con un ácido de fórmula general VII u VIII;

15

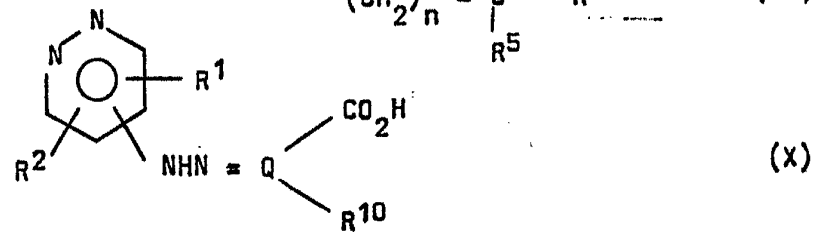


en las que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>10</sup>, Q y n son como se definen anteriormente, y el tratamiento del ácido así obtenido, de fórmula general IX ó X:

20



25



en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>10</sup>, Q y n son como se definen anteriormente, o de un derivado reactivo del mismo, con un alcohol de fórmula general R<sup>9</sup>OH, en la que R<sup>9</sup> es como se define anteriormente (con isobutileno o terc.-butanol cuando han de prepararse ésteres terc.-butílicos) o con hidrazina o amoníaco para preparar un compuesto de fórmula general I, en la que K representa un grupo de fórmula general II ó III, en las que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>10</sup>, Q y n son como se definen anteriormente, y R<sup>6</sup> es un grupo -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -CONHNH<sub>2</sub> ó -CONH<sub>2</sub>, en los que R<sup>9</sup> es como se define anteriormente;

o

c) la reacción de un compuesto de fórmula general IV, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen anteriormente, con un éster de fórmula general XI:



en la que R<sup>3</sup> y R<sup>9</sup> son como se definen anteriormente, para preparar un compuesto de fórmula general I, en la que K representa un grupo de fórmula general II, en la que R<sup>3</sup> es como se define anteriormente, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan, cada una de ellas, hidrógeno, n es 0 y R<sup>6</sup> es un grupo de fórmula general -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, en la que R<sup>9</sup> es como se define anteriormente, y si se desea, la conversión de un compuesto de fórmula general I obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- Procedimiento de preparación de nuevas piridazinilhidrazonas y de sus sales farmacéu-  
ticamente aceptables, según la reivindicación 1, va-  
riante a), caracterizado porque la reacción se efec-  
túa en una solución acuosa a un valor de pH correspon-  
diente al logaritmo negativo de la constante de diso-  
ciación ácida de la base ( $pK_a$ ).

3.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS PIRIDAZINILHIDRAZONAS Y DE SUS SALES FARMACEU-  
TICAMENTE ACEPTABLES".

Tal y como se deja descrito en la me-  
moria precedente, que consta de treinta y seis hojas  
foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 13 de Junio de 1978

P.A. de Richter Gedeon Vegyészeti Gyár, RT.

Victor Gil Vega:

