

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	471779	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	45-7-78		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
GO-1381	25. Octubre. 1977	HUNGRIA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-(1-PIRAZOLIL)-PIRIDAZINA Y SUS SALES DE ADICION ACIDA"		
71 SOLICITANTE (S)		
Richter Gedeon Vegyeszeti Gyár RT.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Gyomroit ut, 19-21, Budapest X., HUNGRIA		
72 INVENTOR (ES)		
73 TITULAR (ES)		
Richter Gedeon Vegyeszeti Gyár RT.		
74 REPRESENTANTE		
VICTOR GIL VEGA		

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de 3-(1-pirazolil)-piridazina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

Es bien conocido que una de las formas más peligrosas de hipertensión es la llamada hipertensión renal, que se debe a una insuficiencia renal caracterizada, por una parte, por un encogimiento de los vasos sanguíneos del riñón y, por otra parte, de acuerdo con recientes investigaciones, por la reducción del contenido de prostaglandina de las paredes de los vasos sanguíneos del riñón (Circ. Res. 36-37, Suppl. I, pp. 68 y 81 (1975)), que está relacionada íntimamente con el proceso de encogimiento de los vasos sanguíneos del riñón.

10

15

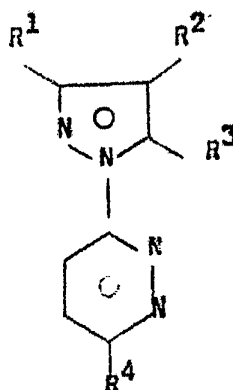
Se ha comprobado ahora que los nuevos compuestos de 3-(1-pirazolil)-piridazina de fórmula general I tienen un efecto hipotensivo considerable y son capaces de realizar una inhibición notable de las enzimas (dehidrogenasa de prostaglandina e isomerasa de prostaglandina-A) que regulan el catabolismo de las prostaglandinas, dando lugar a un incremento de los niveles de prostaglandina endógena.

20

25

Por consiguiente, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de 3-(1-pirazolil)-piridazina de fórmula gene-

ral I



(I)

5

en la cual

10

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroalquilo de C<sub>2-4</sub>, un grupo cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> o un grupo fenilo,

15

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>, un grupo de hidroxialquilo de C<sub>2-4</sub>, un grupo nitro o un grupo -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, en el cual R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden tener el mismo significado o un significado diferente, y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub>, o de hidroalquilo de C<sub>2-4</sub>,

20

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>, hidroalquilo de C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, o un grupo fenilo, un átomo de cloro o un grupo hidroxilo, amino o metoxi,

25

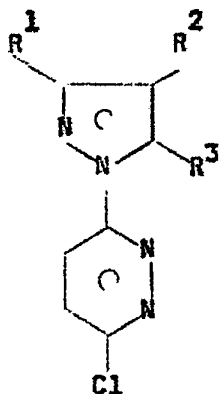
R<sup>4</sup> representa un grupo carbamilo, un grupo ciano o un grupo -NR<sup>7</sup>-NHR<sup>8</sup>, en el cual R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden tener el mismo significado o un significado diferente, y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub>, hidroalquilo de C<sub>2-4</sub>, alco

xicarbonilo de  $C_{1-4}$ , o un grupo  $-NR^9R^{10}$  en el cual  $R^9$  y  $R^{10}$  pueden tener el mismo significado, un significado diferente y representan cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de  $C_{1-5}$ , hidroxialquilo de  $C_{2-4}$ , cicloalquilo de  $C_{3-6}$ , un grupo fenilo o un grupo bencilo, o  $-NR^9R^{10}$  puede representar un anillo de morfolina, piperidina o piperazina,

y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

En los compuestos de la fórmula general I,  $R^1$  representa, preferentemente, un átomo de nitrógeno o un grupo metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo, mientras que  $R^2$  puede representar, por ejemplo, un átomo de hidrógeno o de cloro, o un grupo nitro o amino, y  $R^3$  representa, preferentemente, un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o amino, mientras que  $R^4$  puede representar, por ejemplo un grupo hidrazino, un grupo morfolino o un grupo bis (hidroxietil)-amino.

Los compuestos de la fórmula general I - pueden prepararse de acuerdo con la invención a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general II



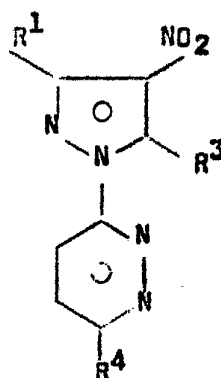
(II)

en la cual  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el mismo significado que más arriba, con una hidrezina de fórmula general  $NHR^7-NHR^8$ , en la cual  $R^7$  y  $R^8$  tienen el mismo significado que más arriba, o con una amina de la fórmula general  $NHR^9R^{10}$ , en la cual  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen el mismo significado que más arriba, o

5

b) en el caso de la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la cual el significado de  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es el mismo que más arriba y  $R^2$  representa un grupo  $-NR^5R^6$ , en el cual el significado de  $R^5$  y  $R^6$  es el mismo que más arriba, reduciendo un compuesto de fórmula general III

10



15

(III)

20

y, si se desea, sometiendo a decarboxilación hidrolítica el compuesto así obtenido de fórmula general I, en la cual el significado de  $R^1$  y  $R^3$  es el mismo que más arriba,  $R^2$  representa un grupo amino, y  $R^4$  representa un grupo  $-NR^7-NHR^8$ , en el cual uno de los sustitutos  $R^7$  y  $R^8$  representa un grupo alcóxicarbonilo de  $C_{1-4}$ , mientras que el otro representa un átomo

25

de hidrógeno y, si se desee, mediante alquilación del compuesto, o

5 Los compuestos de fórmula general II se transformen, preferentemente, en compuestos de fórmula general I haciendo reaccionar un derivado al-

10 redado de fórmula general II con un exceso de hidrazina de fórmula general  $\text{NHR}^7\text{-NHR}^8$  o con un exceso de una amina de fórmula general  $\text{HNR}^9\text{R}^{10}$ , utilizando sol-

ventes o sin ellos, de manera ventajosa a una temperatura incluida entre  $50^\circ\text{C}$  y  $160^\circ\text{C}$ . Como solventes, se utilizan preferentemente líquidos polares, por ejemplo alcoholes alifáticos inferiores, dimetilformamida, o dimetilsulfóxido.

15 Para la preparación de compuestos de fórmula general II, la 3-cloro-6-piridazinilhidrazina es un material inicial adecuado. Los compuestos de fórmula general II, en la cual  $\text{R}^2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ , o un grupo hidroxialquilo de  $\text{C}_{2-4}$ , siendo el significado

20 de  $\text{R}^3$  diferente del átomo de cloro o del grupo metoxi, pueden prepararse adecuadamente haciendo reaccionar la 3-cloro-6-piridazinilhidrazina con una 2- $\text{R}^2$ -1,3-propandiona, o con beta-ketoéster o beta-keto (o imino) nitrilo en solvente o sin solvente.

25 Como solventes, se utilizan, preferentemente, alcoholes alifáticos inferiores, a una temperatura incluida entre  $50^\circ\text{C}$  y  $100^\circ\text{C}$ .

Los compuestos de fórmula general II, en la cual R<sup>2</sup> representa un átomo de flúor, cloro o bromo, pueden prepararse ventajosamente haciendo reaccionar compuestos de fórmula general II, en la cual R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, con el halógeno - correspondiente o el agente de soporte de halógeno, por ejemplo cloruro de sulfurilo, adecuadamente a una temperatura incluida entre 50°C y 150°C. La utilización de un hidrocarburo halogenado, por ejemplo cloroformo o tetracloruro de carbono, como solvente, es muy conveniente en esta reacción.

Los compuestos de fórmula general II, en la cual R<sup>2</sup> representa un grupo nitro, pueden prepararse mediante nitración de los compuestos de fórmula general II, en la cual R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, adecuadamente por medio de ácido de nitración o de una mezcla de ácido nítrico y ácido acético, preferentemente a una temperatura incluida entre 0°C y 50°C.

Los compuestos de fórmula general II, en la cual R<sup>2</sup> representa un grupo amino, pueden prepararse adecuadamente mediante deftalilación de los compuestos ftalimido correspondientes con hidrazina, llevando a cabo la reacción preferentemente en un alcohol alifático inferior como solvente, a la temperatura del punto de ebullición.

Los compuestos de fórmula general II, en

la cual  $R^2$  representa un átomo de flúor, pueden prepararse convenientemente por la reacción de Sandmeyer, es decir haciendo reaccionar fluoborato de amonio - con sales de diazonio obtenidas por diazotación del  
5 compuesto amino correspondiente y transformando el fluoborato así obtenido en derivado fluoro mediante descomposición térmica.

Los compuestos de la fórmula general II, en la cual  $R^3$  representa un átomo de cloro, se presentan adecuadamente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general II, en la cual  $R^3$  representa un grupo hidroxilo, con un agente de cloración, por ejemplo oxicloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo o su mezcla, preferentemente a una temperatura incluida entre 30°C y 120°C, en ciertos casos  
10 en presencia de un agente de ligazón ha sido, por ejemplo, una amina terciaria, o una dimetilanilina.

Los compuestos de fórmula general II, en la cual  $R^3$  representa un grupo metoxi, se preparan adecuadamente mediante la metilación de un compuesto de fórmula general II, en la cual  $R^3$  representa un grupo hidroxilo, con un agente de metilación, por ejemplo, yoduro de metilo o sulfato de metilo, ventajosamente a una temperatura incluida entre 10°C y -  
15 100°C, en un solvente polar, por ejemplo, dimetilformamida, o dimetilsulfóxido.

La transformación de compuestos de fórmu

la general III en compuestos de fórmula general I, puede realizarse adecuadamente reduciendo un compuesto de fórmula general III por un procedimiento catalítico, o en ciertos casos, con cloruro de estaño.

5 La reducción se efectúa convenientemente utilizando paladio en un catalizador de carbón vegetal en un alcohol alifático inferior como solvente, a una temperatura incluida entre 10°C y 40°C.

10 Los compuestos de fórmula general I, en la cual R<sup>4</sup> representa un grupo -NR<sup>7</sup>-NHR<sup>8</sup>, y R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan, cada uno, un grupo alcóxicarbonilo de C<sub>1-4</sub>, pueden también sintetizarse de tal manera que un compuesto de hidrazina de fórmula general I, en la cual el significado de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es el mismo -  
15 que el que se indica más arriba y R<sup>4</sup> es un grupo hidrazino, se hace reaccionar con el clorocarbonato de alquilo o el pirocarbonato de dietilo adecuado, de manera conveniente a una temperatura incluida entre 0°C y 120°C, en un hidrocarburo halogenado como solvente, por ejemplo en diclorometano o en piridina  
20 que hace simultáneamente el papel del agente de ligazón ácido.

25 Las sales de adición ácida de los compuestos de fórmula general I pueden prepararse adecuadamente de la siguiente manera. La base de la fórmula general I se disuelve por ejemplo en metanol, etanol, isopropanol o éter, y se añade a esta solución, gota

a gota y bajo refrigeración, la solución del ácido inorgánico deseado en metano, etanol, o éter, o la solución de ácido orgánico deseado en metanol, etanol, isopropanol, éter o acetona, respectivamente.

5 El producto precipitado puede ser separado por filtración y puede ser recristalizado, si se desea.

Puede utilizarse ácido clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico o fosfórico, como ácido inorgánico. La utilización de ácido tartárico, maléico, 10 fumárico, metanesulfónico, etanesulfónico o 4-toluenasulfónico, es adecuada como ácido orgánico.

La acción hipotensiva de los compuestos de acuerdo con la invención ha sido demostrada en gatos de ambos sexos pesando de 2 a 4 kgs. narcotizados intraperitonealmente con 30 mg/kg de pentobarbital (ácido 5-etil-5-(1-metil-butil)-barbitúrico) 15 (L.A. Geddes: Medición Directa e Indirecta de la Presión de la Sangre, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1970). Las sustancias han sido administradas en dosis de 5, 2,5 y 1 mg/kg, respectivamente, y se 20 ha utilizado como compuesto de referencia la hidralazina (hidrocloruro de 1-hidrazino-ftalazina). La acción hipotensiva de varias sustancias se representa en la Tabla I.

TABLA I

Nº del Ejemplo	Reducción de la presión sanguínea en mm de Hg por cada 1 mg/kg	Toxicidad oral aguda en ratones LD50 en mg/kg
<u>25</u>	-30	200
<u>26</u>	-40	100
<u>29</u>	-40	~150
<u>31</u>	-15	100
<u>34</u>	-20	>200
<u>40</u>	-30	200
<u>44</u>	-40	>200
<u>45</u>	-30	200
<u>46</u>	-50	200
<u>56</u>	-35	200
Hidralazina	-40	200

La acción hipotensiva de la sustancia 44 ha sido estudiada también en ratas espontáneamente hipertensivas (Wistar-Okamoto) (Arzneim.-forsch. 6, 222 (1956)): la presión sanguínea sistólica ha sido medida en la arteria caudal por método indirecto, después de tratamiento oral. La sustancia 44, cuando se administra en una dosis igual a la de la hidralazina, ha mostrado la misma eficacia conjuntamente con la misma duración de efecto. Las propiedades ex-

tremadamente ventajosas de la sustancia 44, en comparación con la hidralazina, consisten en su toxicidad extraordinariamente favorable y porque no produce taquicardia. Se obtienen otras ventajas, principalmente en el caso de hipertensión renal, en razón del catabolismo de prostaglandina que inhibe el efecto de la sustancia 44.

5

La acción de inhibición de la isomerasa de prostaglandine-A (PGAI) de los compuestos de acuerdo con la invención, ha sido medida por el método de Jones y Socios (Biochim. Biophys. Acta 280, 558 (1972)) en una preparación de PGAI procedente de plasma sanguíneo de cerdos, mientras que la acción de inhibición de la dehidrogenasa de prostaglandins (PGDH) ha sido determinada por el método de Marrazzi y Mateschinsky (Prostaglandins 1, 373 (1922)) en una preparación de PGDH procedente de Pulmón de cerdo. La acción de inhibición de la PGAI y de la PGDH de varias sustancias se representa en la Table II.

10

15

TABLA II

Número de Ejemplos	Niveles de inhibición I <sub>50%</sub> en concentraciones finales, expresados en milimoles			
	PGDH	PGAI		
5	<u>17</u>	0,20	0	
	<u>19</u>	0	0,13	
	10	<u>21</u>	0	0,020
		<u>25</u>	0	0,025
		<u>31</u>	0	0,060
		<u>34</u>	0,11	0
		<u>35</u>	0	0,080
15	<u>44</u>	0	0,070	
	Hidralazina	-	0,09	
	Estrona	0,01	-	
	Acido trilodotiroscético	0,005	-	

20 El I<sub>50%</sub> es decir el índice de inhibición, se define como siendo la concentración de la sustancia que inhibe al 50% la función de la enzima correspondiente.

25 La invención se ilustra más detalladamente en los siguientes ejemplos, no limitativos.

Ejemplo 1

Preparación de la 3-cloro-6-(3,5-diciclopropil-1-pirazolil)-piridazina.

Una mezcla de 5,8 g (0,04 mol) de 3-cloro-6-piridazinilhidrazina, 6,08 g (0,04 mol) de 1,3-diciclopropil-1,3-propanediona y 60 ml de etanol, se calienta a reflujo durante 5 horas, y a continuación se elimina el etanol bajo presión reducida y se recristaliza el residuo a partir del isopropanol. Rendimiento: 8,15 g (78%); punto de fusión: 102-105°C.

Las sustancias preparadas por el mismo procedimiento se representan en la Tabla III

TABLA III

Nº de ejemplo	Nombre químico del compuesto	Punto de fusión °C	Rendimiento % *
2	3-cloro-6-(3,5-difenil-1-pirazolil)-piridazina	190-2	87,5
3	3-cloro-6-(3,5-dietyl-1-pirazolil)-piridazina	103-4	51
4	3-cloro-6-(3,4,5-trimetil-1-pirazolil)-piridazina	138-141	63
5	3-cloro-6-(3,5-dimetil-4-etil-1-pirazolil)-piridazina	84-5	56
6	3-cloro-6-(3,5-dimetil-4-isopropil-1-pirazolil)-piridazina	68-70	46,5
7	3-cloro-6-(3,5-dimetil-4-ftalimido-1-pirazolil)-piridazina	222-4	46

Nota de la Tabla III:

\* : rendimientos de preparación

Ejemplo 8

Preparación de la 3-cloro-(3,5-dimetil-4-cloro-1-pirazolil)-piridazina.

5 A una mezcla de 10,43 g (0,05 mol) de 3-cloro-6-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-piridazina y 100 ml de éter, se añaden 3,5 g (0,01 mol) de cloxyro de sulfurilo, gota a gota, a una temperatura de 0°C bajo agitación, y a continuación se agita la mezcla durante una hora a 0°C, se deja descansar a 10 la temperatura ambiente durante una hora y se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de refrigerar se filtran los cristales separados y se recristalizan a partir del metanol. Rendimiento: 7,85 g (64,5%); punto de fusión: 140-142°C.

15

Ejemplo 9

Preparación de la 3-cloro-6-(3,5-dimetil-4-bromo-1-pirazolil)-piridazina.

Una mezcla de 2,09 g (0,01 mol) de 3-cloro-6-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-piridazina, 21 ml de 20 tetracloruro de carbono y 1,96 g (0,011 mol) de N-brg mosuccinimida, se hace hervir bajo agitación durante 3 horas. Después de refrigerar, se filtra el precipitado, se lava con tetracloruro de carbono y se recristaliza a partir del etanol. Rendimiento: 1,44 g (50,5%) 25 punto de fusión: 143-145°C.

Ejemplo 10

Preparación de la 3-cloro-6-(3,5-dimetil-4-nitro-1-pirazolil)-piridazina.

5 A una mezcla de 230 ml de ácido sulfúrico concentrado y 230 ml de ácido nítrico al 100%, se añaden por partes sucesivas 26 g de 3-cloro-6-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-piridazina, bajo agitación a una temperatura incluida entre 0°C y 5°C, a continuación se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas, se vierte en un litro de agua y se deja descender durante la noche en el refrigerador. se filtran los cristales separados, se lavan con agua y se secan. Rendimiento: 26,7 g (84,5%); punto de fusión: 164-167°C.

10

15

Ejemplo 11

Preparación de la 3-cloro-6-(4-nitro-1-pirazolil)-piridazina.

Esta sustancia se prepara de acuerdo con el ejemplo 10, pero se utiliza como material inicial 3,6 g (0,02 mol) de 3-cloro-6-(1-pirazolil)-piridazina. Rendimiento: 4,05 g (90%); punto de fusión: 169-172°C.

20

Ejemplo 12

Preparación de la 3-cloro-6-(3,5-diisopropil-4-nitro-1-pirazolil)-piridazina.

25

Esta sustancia se prepara de acuerdo con el ejemplo 10, pero se utilizan como material inicial

2,37 g (0,01 mol) de 3-cloro-6-(3,5-dietil-1-pirazolil)-piridazina. Rendimiento: 1,55 g (55%); punto de fusión: 83-85°C.

Ejemplo 13

5 Preparación de la 3-cloro-6-(3,5-dimetil-4-amino-1-pirazolil)-piridazina.

Una mezcla de 3,54 g (0,01 mol) de 3-cloro-6-(3,5-dimetil-4-ftalimido-1-pirazolil)-piridazina, 40 ml de etanol y 1,08 g (0,01 mol) de hidrato de hidrezina al 98%, se calienta a reflujo durante 3 horas y se vierte la mezcla en 100 ml de agua. Después de refrigerar, se filtran los cristales precipitados, se lavan con agua, se trituran con 10 ml de etanol caliente, se filtran y se secan. Rendimiento: 1,8 g (81%); punto de fusión 165-168°C.

Ejemplo 14

Preparación de la 3-cloro-6-(3-metil-5-amino-1-pirazolil)-piridazina.

20 Una mezcla de 14,5 g (0,1 mol) de 3-cloro-6-piridazinil-hidrezina, 8,5 g (0,1 mol) de 3-iminobutironitrilo y 150 ml de etanol se calienta a reflujo durante 9 horas. Después de refrigerar, se filtran los cristales separados, se lavan con etanol, y se secan. Rendimiento: 15,6 g (74,0 %); punto de fusión: 148-150°C. El hidrocloreuro funde a 157-159°C.

25

Ejemplo 15

Preparación de la 3-cloro-6-(3-metil-5-cloro-1-pirazolil)-piridazina.

5 A la mezcla de 12,6 g (0,04 mol) de 3-cloro-6-(3-metil-5-hidroxi-1-pirazolil)-piridazina y 48 ml de oxicloruro de fósforo, se añaden, gota a gota, 7,28 g (0,04 mol) de dimetilanilina bajo agitación a 0°C durante media hora y, a continuación se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 1 hora y a una temperatura de ebullición durante 2 horas. Se evapora el exceso de oxicloruro de fósforo bajo presión reducida y a continuación se vierte el residuo en agua y se deja descansar durante una noche. Se filtra el precipitado  
10 separado, se lava con agua y se seca. Rendimiento: 10,5 g (93%); punto de fusión: 123-126°C.

Ejemplo 16

Preparación de la 3-bencilamino-6-(3,5-diciclopropil-1-pirazolil)-piridazina.

20 Una mezcla de 7,82 g (0,03 mol) de 3-cloro-6-(3,5-diciclopropil-1-pirazolil)-piridazina (preparada según el ejemplo 1) y 7,1 g (0,066 mol) de bencilamina se calienta a 150°C durante 8 horas. Después de refrigerar, se tritura la mezcla con agua y a continuación se filtra el precipitado y se recristaliza a partir de etanol. Rendimiento: 4,45 g (44,7%);  
25 punto de fusión: 138-140°C.

5 Para la preparación de la sal hidroclo-  
 zuro se pone la base en suspensión en éter, y se in-  
 troduce cloruro de hidrógeno gaseoso hasta satura-  
 ción. Se filtra el precipitado, se lava con éter y  
 se seca. Rendimiento: 4,4 g; punto de fusión: -  
 178-181°C.

(Los hidroclozuros o las bases han sido  
 preparados de acuerdo con los siguientes Ejemplos -  
 de una manera similar).

10 Las sustancias preparadas por el mismo  
 procedimiento se indican en la Tabla IV.

TABLA IV

15	No de Ejemplo	Nombre químico del compuesto	Punto de fusión °C	Rendimiento %	*
	<u>17</u>	3-bencilamino-6-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-piridazina	172-4.* *	74,5	
	<u>18</u>	3-(bis-)hidroxietil(-amino)-6-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-piridazina	92,5	54	
20	<u>19</u>	3-dimetilamino-6-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-piridazina	218-221.* *	94	
	<u>20</u>	3-ciclopropilamino-6-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-piridazina	171-5	86,5	
25	<u>21</u>	3-bencilamino-6-(3,5-difenil-1-pirazolil)-piridazina	204-5	40	

TABLA IV (Continuación)

	Nº de Ejemplo	Nombre químico del compuesto	Punto de fusión °C.	Rendimiento % *
5	<u>22</u>	3-(bis-)hidroxietyl(-amino)-6-(3,5-dimetil-4-nitro-1-pirazolil)-piridazina	171-4	72
	<u>23</u>	3-morfolino-6-(3,5-dimetil-4-nitro-1-pirazolil)-piridazina	184-5	76
10	<u>24</u>	3-morfolino-6-(3-metil-5-amino-1-pirazolil)-piridazina	191-3	55

Notas de la Tabla IV:

\* : rendimientos de preparación

\*\* : sal hidrocioruro

15

Ejemplo 25

Preparación de la 3-hidrazino-6-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-piridazina.

20

Una mezcla de 34,2 g de 3-cloro-6-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-piridazina, 100 ml de hidrato de hidrazina al 72% y 200 ml de dioxano se agitan a 90-95°C durante 14 horas, a continuación se vierte la mezcla en un litro de agua, se extrae tres veces con 150 ml de cloroformo cada vez, y se secan las fases orgánicas combinadas sobre el sulfato de magnesio. Después de la evaporación del solvente, se recrystaliza el residuo a partir del isopropanol. Rendimiento: 27 g (80%); punto de fusión: 142-143°C.

25

Las sustancias preparadas por el mismo procedimiento, se representan en la Tabla V.

TABLA V

5	Nº de Ejemplo	Nombre químico del compuesto	Punto de fusión °C	Rendimiento %	*
	<u>26</u>	3-hidrazino-6-(3,5-diciclopropil-1-pirazolil)-piridazina	125-7 175-8	56,5	
10	<u>27</u>	3-hidrazino-6-(3,5-difenil-1-pirazolil)-piridazina	223-5	79,5	
	<u>28</u>	3-hidrazino-6-(1-pirazolil)-piridazina	188-190	56,5	
	<u>29</u>	3-hidrazino-6-(3,5-dietyl-1-pirazolil)-piridazina	128-129 155-157	87,5	**
15	<u>30</u>	3-hidrazino-6-(3,5-diisopropil-1-pirazolil)-piridazina	Aceite		
	<u>31</u>	3-hidrazino-6-(3,4,5-trimetil-1-pirazolil)-piridazina	152-4 237-9	63,0	**
20	<u>32</u>	3-hidrazino-6-(3,5-dimetil-4-etil-1-pirazolil)-piridazina	118-121 212-215	58,5	**
	<u>33</u>	3-hidrazino-6-(3,5-dimetil-4-isopropil-1-pirazolil)-piridazina	105-7 185-8	52,5	**
25	<u>34</u>	3-hidrazino-6-(3,5-dimetil-4-cloro-1-pirazolil)-piridazina	195-7	88,5	
	<u>35</u>	3-hidrazino-6-(3,5-dimetil-4-bromo-1-pirazolil)-piridazina	184-7 219-221	60,5	**

TABLA V (Continuación)

	Nº de Ejemplo	Nombre químico del compuesto	Punto de fusión °C	Rendimiento % *
5	<u>36</u>	3-hidrazino-6-(4-nitro-1-pirazolil)-piridazina	208-210	60,0
	<u>37</u>	3-hidrazino-6-(3,5-dimetil-4-nitro-1-pirazolil)-piridazina	240-2 213-5 * *	81,0
10	<u>38</u>	3-hidrazino-6-(3,5-diálil-4-nitro-1-pirazolil)-piridazina	148-150	78,0
	<u>39</u>	3-hidrazino-6-(3-metil-5-cloro-1-pirazolil)-piridazina	197-8	49,5
	<u>40</u>	3-hidrazino-6-(5-amino-1-pirazolil)-piridazina	208-210	40,0
15	<u>41</u>	3-hidrazino-6-(3-metil-5-amino-1-pirazolil)-piridazina	150-3	24,0

Notas de la Tabla V:

\* : rendimientos de preparación

20 \* \* : sal de hidrocioruro

Ejemplo 42

Preparación de la 3-(1-metilhidrazino)-6-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-piridazina.

25 Una mezcla de 4,17 g (0,02 mol) de 3-cloro-6-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-piridazina, 42 ml de etanol y 2,3 g (0,05 mol) de hidrazina de metilo se calienta a reflujo durante 9 horas, y después de refrigerar se

vierte la mezcla en 100 ml de agua. La solución se extrae con tres veces 50 ml de cloroformo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio. Después de evaporación, se recristaliza el residuo a partir de una mezcla de 3:1 de isopropanol y éter de petróleo. Rendimiento 1,9 g (44,5%); punto de fusión: 93-94°C.

Ejemplo 43

Preparación de la 3-(2-hidroxiethylhidrazino)-6-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-piridazina.

Una mezcla de 2,09 g (0,01 mol) de 3-cloro-6-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-piridazina, 30 ml de etanol y 1,52 g (0,02 mol) de hidroxietilhidrazina se hace reaccionar y se somete al mismo tratamiento que en el Ejemplo 42. Rendimiento: 0,3 g (10,5%); el hidrocloreuro funde a 302-305°C.

Ejemplo 44

Preparación de la 3-hidrazino-6-(3,5-dimetil-4-amino-1-pirazolil)piridazina.

Método "A":

Una mezcla de 2,54 g (0,01 mol) de 3-cloro-6-(3,5-dimetil-4-amino-1-pirazolil)-piridazina (preparada de acuerdo con el Ejemplo 13) y 10 ml de hidrato de hidrazina al 98% se agita a 95°C durante 3 horas, y a continuación se vierte la mezcla en agua. La solución obtenida se extrae de manera continua con cloroformo, se seca la parte orgánica, se evapora, y

se trata el residuo con ácido clorhídrico estenólico. El precipitado separado se filtra, se lava con cloroformo y éter y se seca. Rendimiento: 1,33 g (45,5%) de la sal de hidrocioruro; punto de fusión 259-261°C.

5 Método "B":

La mezcla de 9 g de 3-hidrazino-6-(3,5-dimetil-4-nitro-1-pirazolil)-piridazina (preparada de acuerdo con el Ejemplo 37) y 250 ml de metanol, se hidrogena a temperatura ambiente y bajo presión normal en presencia de 2 g de paladio sobre catalizador de carbón vegetal hasta consumo de la cantidad teórica de hidrógeno (aproximadamente 16-20 horas). A continuación, se filtra el catalizador, se lava con ácido clorhídrico acuoso al 5%, se evapora el filtrado a sequedad y se recristaliza el residuo a partir de etanol acuoso. Rendimiento: 7,4 g (70%) de la sal de dihidrocioruro; punto de fusión: 262-264°C.

10

15

Método "C":

Una mezcla de 3,19 g (10 mmol) de 3-(-)tarbutoxicarbonil(-1-hidrazino)-6-(3,5-dimetil-4-amino-1-pirazolil)-piridazina (preparada de acuerdo con el Ejemplo 56) y 64 ml de ácido clorhídrico acuoso al 20% se calienta a reflujo durante 40 minutos y a continuación se evapora a sequedad. Se recristaliza el residuo a partir del etanol. Rendimiento: 75% de la sal dihidrocioruro; punto de fusión: 260-264°C.

20

25

Las sustancias preparadas de acuerdo con

el método "B" del Ejemplo 44 se presentan en la Tabla VI.

TABLA VI

5	Nº de Ejemplo	Nombre químico del compuesto	Punto de Fusión °C	Rendimiento %	*
	<u>45</u>	3-hidrazino-6-(4-amino-1-pirazolil)-piridazina	240-4	**	59
10	<u>46</u>	3-hidrazino-6-(3,5-dietil-4-amino-1-pirazolil)-piridazina	242-245	**	44
	<u>47</u>	3-hidrazino-6-(3,5-dialpropil-4-amino-1-pirazolil)-piridazina	aceite		
15	<u>48</u>	3-morfolino-6-(3,5-dimetil-4-amino-1-pirazolil)-piridazina	223-228	**	28,5

Notas de la Tabla VI:

\* : rendimientos de preparación

20 \*\* : sal dihidrocloruro

Ejemplo 49

Preparación de la 3-(2-etoxicarbonil-1-hidrazino)-6-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-piridazina.

25 Una mezcla de 2,09 g (0,01 moles) de 3-cloro-6-(3,5-dimetil-1-pirazolil)-piridazina y 2,3 l (20 milimoles) de etoxi-carbonilhidracida se mantiene durante 2 horas a 125 - 130° C. Después de

enfriar, se incorporan a la mezcla de la reacción 25 ml de agua, removiendo. El sedimento se extrae mediante filtración, se lava con agua y se recristaliza desde alcohol. Rendimiento: 1,5 g (54,3%); punto de fusión: 168-170°C.

5

Ejemplo 50

Preparación de la 3-(2-ter-butoxicarbonil-1-hidrazino)-6-(3,5-dimetil-4-nitro-1-pirazolil)-piridazina.

10

Una mezcla de 2,29 g (9mmol) de 3-cloro-6-(3,5-dimetil-4-nitro-1-pirazolil)-piridazina (preparada de acuerdo con el Ejemplo 10) y 2,64 g (20 mol) de ter-butoxicarbonil-hidrazina, se calienta a 130°C durante 2 horas. Después de refrigeración, se tritura la mezcla con 25 ml de agua, se filtra, y el precipitado se recristaliza a partir de 40 ml de etanol. Rendimiento: 1,95 g (59%); punto de fusión: 196-198°C.

15

Ejemplo 51

Preparación de la 3-(2-ter-butoxicarbonil-1-hidrazino)-6-(3,5-dimetil-4-amino-1-pirazolil)-piridazina.

20

Esta sustancia se prepara de acuerdo con el método "B" del Ejemplo 44, pero se emplea como material inicial 3,5 g (10 mmoles) de 3-(2-ter-butoxicarbonil-1-hidrazino)-6-(3,5-dimetil-4-nitro-1-pirazolil)-piridazina (preparada según el Ejemplo 55). Rendimiento: 1,65 g (51,5%); punto de fusión: 195-198°C.

25

Ejemplo 52

Unas tabletas que contengan 200 mg de ingrediente activo cada una para uso oral y aplicaciones terapéuticas se preparan a partir de los siguientes componentes:

5	3-hidrazino-6-(3,5-dimetil-4-amino-1-pirazolil)-piridazina	200 mg
	Celulosa microcristalina	146,4 mg
	Dióxido de silicio coloidal	1,8 mg
10	Estearato de magnesio	1,8 mg

El peso medio de una tableta es de 350 mg.

Las tabletas están recubiertas con un revestimiento pelicular.

Para uso parenteral, se prepara un producto estéril, secado por congelación, que contiene en cada ampolla 25 mg de dihidrocloruro de 3-hidrazino-6-(3,5-dimetil-4-amino-1-pirazolil)-piridazina, partiendo de la solución del compuesto (en agua destilada de inyectable).

20

Ejemplo 53

Preparación de la 3-morfolino-6-(3,5-dimetil-4-bromo-1-pirazolil)-piridazina.

Una mezcla de 2,88 g (10 milimoles) de 3-cloro-6-(3,5-dimetil-4-bromo-1-pirazolil)-piridazina (ejemplo 9) y 1,92 g (22 milimoles) de morfolina se mantiene durante 90 minutos a 130°C. Después de enfriar, se recristaliza el producto desde alcohol

25

al 85%. Rendimiento: 2,25 g (57 %); punto de fusión: 176-178°C.

Ejemplo 54

5 Preparación de la dihidrocloruro de 3 hidracino-6-(3,5-diethyl-4-amino-1-pirazolil)-piridocina.

Una mezcla de 2,82 g (10 milimoles) de 3-cloro-6-(3,5-diethyl-4-nitro-1-pirazolil)-piridocina y 2,64 g (20 milimoles) de butoxicarbonil-hidra-  
10 cida terciaria se mantiene durante dos horas a 130°C. Después de enfriar, se incorporan a la mezcla 25 ml de agua, removiendo; el sedimento se extrae mediante filtración, se lava con agua, y después se seca. El producto bruto se hidrogena bajo presión atmosférica,  
15 en presencia de 100 ml de metanol y de 1 g carbón activo de paladio. Después de absorbida la cantidad calculada de hidrógeno, se extrae el catalizador mediante filtración, y se lava con alcohol. El filtrado y el líquido de lavado se juntan, y después se  
20 concentran mediante evaporación. El residuo se hierve durante media hora en 50 ml de ácido clorhídrico al 20 %. Después de desecado por evaporación, se recibe el residuo en alcohol, se filtra y se seca. Rendimiento: 35 %; punto de fusión: 243-246°C.  
25 Obtención de la sustancia de partida:

Estepa a

Preparación de la 3-cloro-6-(3,5-distil-1-pirazolil)-piridacina.

5 Una mezcla de 12,8 g (0,1 moles) de 3,5-heptendion, 14,5 g (0,1 moles) de 6-cloro-3-piridamínil-hidrezina y 145 ml de alcohol se hierve durante seis horas. Después de expulsado el alcohol mediante evaporación, se recristaliza el residuo desde isopropenol. Rendimiento: 12,1 g (51 %); punto de fusión:  
10 103 - 104° C.

Estepa b

Preparación de la 3-cloro-6-(3,5-distil-4-nitro-pirazolil)-piridacina.

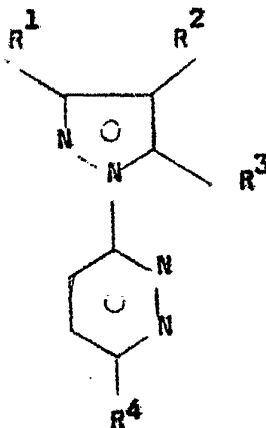
15 Se trabaja de la manera indicada en la etapa a del ejemplo 44/c, el bien se parte de 2,37 g (0,01 moles) de 3-cloro-6-(3,5-distil-1-pirazolil)-piridacina. Rendimiento: 1,55 g (55 %); punto de fusión: 83 - 85° C.

20 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 Vegyeszeti Gyár RT, con domicilio en Gyomroiti ut, 19-21, Budapest X., Hungría, lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de 3-(1-pirazolil)-piridazina, de fórmula general I



en la cual,

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo de C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> o un grupo fenilo,

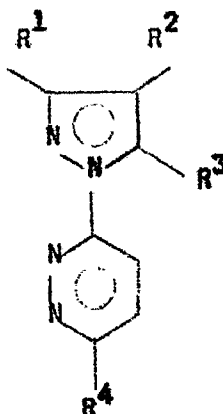
R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo de C<sub>2-4</sub>, un grupo nitro o un grupo -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, en el cual R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden tener el mismo significado o un significado diferente, y representar cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub> o hidroxialquilo de C<sub>2-4</sub>.

$R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo de  $C_{2-4}$ , cicloalquilo de  $C_{3-6}$ , o un grupo fenilo, un átomo de cloro, o un grupo hidróxilo, amino o metoxi.

5  $R^4$  representa un grupo carbonilo, un grupo ciano, o un grupo  $-NR^7NHR^8$ , en el cual  $R^7$  y  $R^8$  pueden tener el mismo significado o un significado diferente y representar cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo de  $C_{2-4}$ , alcoxí de  $C_{1-4}$ , carbonilo, o un grupo  $-NR^9R^{10}$ , en el cual  $R^9$  y  $R^{10}$  pueden tener el mismo significado, o un significado diferente, y representar cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de  $C_{1-5}$ , hidroxialquilo de  $C_{2-4}$ , cicloalquilo de  $C_{3-6}$ , un grupo fenilo o un grupo bencilo, o  $-NR^9R^{10}$  puede representar un anillo de morfolina, piperidina o piperazina,

10 y sus sales de adición ácida, farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,

25



(II)

5 en la cual  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el mismo significado que más arriba y  $R^4$  representa un átomo de cloro o un grupo ciano o carbomilo, se hace reaccionar con una hidrazina de fórmula general  $HNR^7 - NHR^8$ , en la  
10 que  $R^7$  y  $R^8$  tienen los significados ya indicados, o con una amina de fórmula general  $HNR^9R^{10}$ , en la cual  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen igualmente los significados ya indicados, cuando  $R^4$  representa un átomo de cloro, o se reduce cuando  $R^2$  representa un grupo nitro, sometiéndose luego, si se desea, el compuesto obtenido de fórmula general I, a descarboxilación hidrolítica.

15 2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-(1-PIRAZOLIL)-PIRIDAZINA Y SUS SALES DE ADICIÓN ACIDA".

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de treinta y una hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 14 de Julio de 1978

20 P.A. de RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT

Victor Gil Vegas

