

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



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 473.316	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 13-9-78	

PATENTE DE INVENCION

ESPAÑA

A1 473316 790516 C 07 D 23/704

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO P 27 41 260.8	14 de Septiembre 1977	República Federal Alemana

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

(64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,4-DIHIROPIDAZINAS

(71) SOLICITANTE (S) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leverkusen-Bayerwerk República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES) Dr. Horst Meyer, Dr. Gerhard Franckowiak, Dr. Friedrich Bossert, Dr. Arend Heise, Dr. Stanislav Kazda, Dr. Kurt Stoepel, Dr. Robertson Towart, Dr. Egbert Wehinger
--

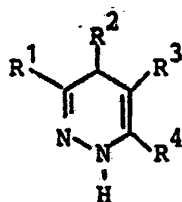
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO

La presente invención se refiere a nuevas 1,4-dihidropiridazinas, a un procedimiento para su obtención, así como a su empleo como medicamentos, especialmente como agentes influenciadores de la circulación y espasmolíticos.

5 Yá es conocido que las 1,4-dihidropiridazonas se obtienen si compuestos de 1,4-dicarbonilo sustituido se hacen reaccionar con hidrato de hidrazina (véase W. Borsche y M. Spannagel, Liebigs Ann. Chem. 331, 300 y s. (1904)).

10 La presente invención se refiere a nuevas 1,4-dihidropiridazinas de fórmula I



(I)

15 donde R_1 significa un resto hidrocarburo alifático, saturado ó insaturado, de cadena recta, ramificada ó cíclica, que en caso dado está sustituido por uno ó dos átomos de oxígeno ó de azufre en la cadena y/ó que está en caso dado sustituido por hidroxilo ó halógeno, ó por un grupo fenoxi ó fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, ciano, amino, alquilamino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo, trifluormetoxi ó nitro, ó por un grupo α -, β - ó γ -piridilo, ó un grupo amino, donde éste grupo amino lleva en caso dado bién hidrógeno ó un sustituyente ó dos sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo, alcoxi-
20 alquilo, arilo ó aralquilo, y donde éstos sustituyentes forman en caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 7 miembros con, en caso dado, un ulterior hete-
25

- roátomo, ó significa un resto arilo ó un resto heteroacri-
lo del grupo del resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazo-
lilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo,
piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo,
5 isoquinolilo, indolilo, benzimidazolilo, quinazolilo ó
quinoxalino, donde los restos heteroarilo contienen, en
caso dado, 1 hasta 3 sustituyentes iguales ó diferentes
del grupo fenilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi,
alquenoxi, alquinox, alquilen, dioxialquilen, halógeno,
10 trifluormetilo, trifluormetoxi, hidrox, amino, alquil-
amino, nitro, ciano, azido, carboxi, carbalcoxi, carboxil-
amido, sulfonamido, SO_m -alquilo ó SO_m -trifluoralquilo
($m = 0$ hasta 2),
- R^2
15 significa un resto arilo ó un resto heteroacri-
lo del grupo del resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo,
imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo,
piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, iso-
quinolilo, isoquinolilo, indolilo, benzimidazolilo, qui-
nazolilo ó quinoxalilo, donde el resto arilo, así como
20 los restos heteroarilo contienen, en caso dado 1 hasta
3 sustituyentes iguales ó diferentes del grupo fenilo,
alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquenoxi, alqui-
nox, alquilen, dioxialquilen, halógeno, trifluormetilo,
trifluormetoxi, hidrox, amino, alquilamino, nitro,
25 ciano, azido, carboxi, carbalcoxi, carboxilamido, sulfon-
amido, SO_m -alquilo ó SO_m -trifluoralquilo ($m = 0$ hasta 2),
donde los sustituyentes de alquilo y alcoxi a su vez
están en caso dado sustituidos por alcoxi, halógeno, car-
boxi, amino ó alquilamino,
- 30 R^3 significa hidrógeno ó el grupo COR^5 , donde R^5 significa

- alquilo, arilo ó aralquilo, donde R^5 en caso dado, junto con R^4 forman un anillo de 5 hasta 7 miembros que, como heteroátomos, pueden contener un átomo de oxígeno, azufre ó nitrógeno, ó R^5 significa un grupo amino ó hidrazino que, en caso dado, está sustituido por alquilo, arilo ó aralquilo, ó R^5 significa, además, el grupo OR^6 , donde R^6 significa un resto hidrocarburo alifático, saturado ó insaturado, de cadena recta, ramificada ó cíclica, que en caso dado, está interrumpida por 1 ó 2 átomos de oxígeno ó de azufre en la cadena, y/ó que, en caso dado, está sustituido por hidroxilo ó halógeno ó por un grupo fenoxi ó fenilo, en caso dado, sustituido por halógeno, ciano, amino, alquilamino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo ó nitro, ó por un grupo α -, β - ó δ -piridilo, ó por un grupo amino, donde éste grupo amino lleva, en caso dado hidrógeno y un sustituyente ó dos sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo, alcoxilalquilo, arilo y aralquilo, y donde éstos sustituyentes forman, en caso dado, con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 7 miembros, que como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxígeno, azufre ó nitrógeno, ó
- R^6 significa un grupo arilo, que en caso dado está sustituido por uno ó dos sustituyentes, iguales ó diferentes del grupo alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, amino, mono- y dialquilamino, y
- R^4 significa hidrógeno, un resto alquilo, de cadena recta ó ramificada, que en caso dado está sustituido por hidroxilo, halógeno, aciloxi, amino, dialquilamino ó aminoacilo, ó

un resto perfluoralquilo, un resto arilo, aralquilo ó tienilo, furilo, pirrilo ó piridilo, que en caso dado llevan 1 hasta 3 sustituyentes iguales ó diferentes.

5 Se ha descubierto que las nuevas 1,4-dihidropiridazinas de fórmula I, se obtienen si compuestos de 1,4-dicarbonilo de fórmula II



donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados arriba indicados se hacen reaccionar con hidrazina de fórmula III

10



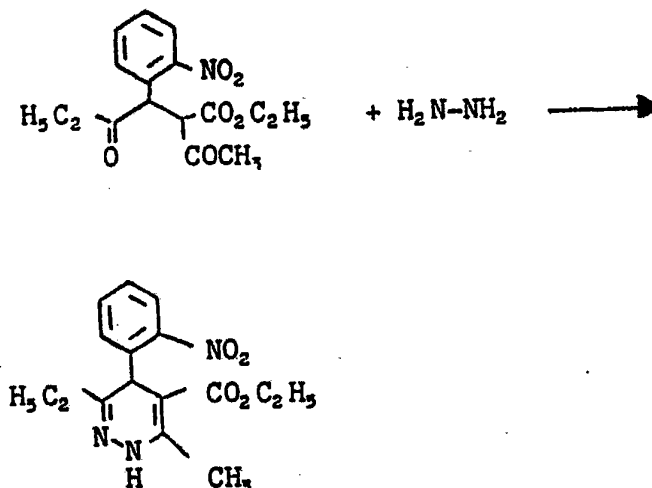
en disolventes orgánicos.

15 Las nuevas 1,4-dihidropiridazinas de la presente invención tienen valiosas propiedades farmacológicas. Debido a sus efectos influenciadores de la circulación y espasmolíticos se pueden emplear como agentes antihipertensivos, como vasodilatadores, así como terapéuticos coronarios y espasmolíticos. De las dihidropiridazinas hasta ahora conocidas no se han dado a conocer efectos sobre la circulación. Los compuestos de la presente invención representan por lo tanto una nueva clase de sustancias para el tratamiento de la circulación, así como para el tratamiento en las enfermedades del tracto digestivo-intestinal, del tracto urogenital y del sistema respiratorio y se consideran por lo tanto como un

20 enriquecimiento de la farmacia.

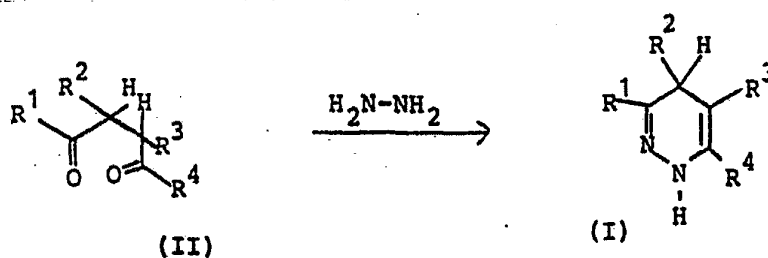
Empleando 2-acetil-3-(2'-nitrofenil)-4-oxo-hexancar-

boxilato de etilo e hidrazina como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción por ejemplo, mediante el siguiente esquema de fórmulas:



5

Según el procedimiento indicado se hace reaccionar con compuesto de 1,4-dicarbonilo de fórmula II con hidrazina de fórmula III a un derivado de 1,4-dihidropiridazina de fórmula I.



10

R¹

En las fórmulas I y II significa preferentemente hidrógeno ó un resto hidrocarburo alifático, saturado ó insaturado, de cadena recta, ramificada ó cíclica con hasta 8, especialmente hasta 6

átomos de carbono, que está interrumpida por un átomo de oxígeno y/ó de azufre en la cadena y/ó en caso dado está sustituido por hidroxilo ó por halógeno, especialmente fluor, ó por un grupo fenoxi ó fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, especialmente fluor, cloro ó bromo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, en cada caso con 1 hasta 2 átomos de carbono por grupo alquilo, alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, trifluormetilo, trifluormetoxi ó nitro ó por un grupo α -, β - ó γ -piridilo ó por un grupo amino que lleva dos sustituyentes iguales ó diferentes del grupo hidrógeno, alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, alcoxialquilo con hasta 6, especialmente con hasta 4 átomos de carbono, fenilo y aralquilo, especialmente bencilo, y donde éstos sustituyentes forman en caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 7 miembros, que puede contener como ulterior heteroátomo un átomo de oxígeno ó de azufre ó significa un resto fenilo ó naftilo ó un resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, benzimidazolilo, quinazolilo ó quinoxalilo, donde los mencionados restos arilo y heteroarilo, especialmente los restos fenilo, llevan en caso dado 1 ó 2 sustituyentes iguales ó diferentes siendo mencionados como sustituyentes, preferentemente, fenilo, alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 hasta 8, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo, con 3 hasta 7 átomos de carbono, alquenilo ó alquinilo con 2 hasta 6 átomos de carbono, especialmente 2 hasta 3 átomos de carbono, alcoxi, preferen-

temente con 1 hasta 4, especialmente 1 hasta 2 átomos de
 de carbono, alquenoxi y alquinoxí, con 2 hasta 6, espe-
 cialmente 3 hasta 5 átomos de carbono, dioximetileno, ha-
 lógeno, tal como fluor, cloro, bromo ó yodo, especialmente
 5 fluor, cloro ó bromo, trifluormetilo, trifluormetoxi, nitro,
 ciano, azido, hidroxí, amino, mono- y dialquilamino con
 preferentemente 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos
 de carbono por grupo alquilo, carboxi, carbalcoxi con pre-
 ferentemente con 2 hasta 4, especialmente 2 ó 3 átomos
 10 de carbono, carbonamido, sulfonamido ó SO_m -alquilo ó tri-
 fluormetilo, donde m representa un número de 0 hasta 2 y
 el alquilo contiene preferentemente 1 hasta 4, especial-
 mente 1 ó 2 átomos de carbono;

R^2 significa preferentemente un resto fenilo ó naftilo ó un
 15 resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo,
 oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo,
 pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo,
 benzimidazolilo, quinazolilo ó quinoxalilo, llevando los
 arilos y heterocíclicos antes mencionados especialmente
 20 el resto fenilo en caso dado, 1 ó 2 sustituyentes iguales
 ó diferentes, siendo mencionados como sustituyentes pre-
 ferentemente fenilo, alquilo de cadena recta ó ramificada
 con 1 hasta 8, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono,
 cicloalquilo con 3 hasta 7 átomos de carbono, alquenoilo ó
 25 alquinilo con 2 hasta 6 átomos de carbono, especialmente
 2 hasta 3 átomos de carbono, alcoxi, preferentemente con
 1 hasta 4, especialmente 1 hasta 2 átomos de carbono,
 alquenoxi y alquinoxí con 2 hasta 6, especialmente 3 hasta
 5 átomos de carbono, dioximetileno, halógeno, tal como
 30 fluor, cloro, bromo ó yodo, especialmente fluor, cloro ó

bromo, trifluormetilo, trifluormetoxi, nitro, ciano, azido, hidroxí, amino, mono- y dialquilamino, preferentemente con 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono por grupo alquilo, carboxi, carbalcoxi, preferentemente con 2 hasta 4, especialmente 2 ó 3 átomos de carbono, carbonamido, sulfonamido ó SO_m -alquilo ó SO_m -trifluormetilo, donde m significa un número de 0 hasta 2 y el alquilo contiene preferentemente 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono, donde

R^3 significa preferentemente hidrógeno ó el grupo COR^5 , donde R^5 significa preferentemente un resto alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 hasta 4 átomos de carbono, ó donde R^5 y R^4 juntos pueden formar un anillo de 5 hasta 7 miembros, preferentemente un anillo de 5 ó de 6 miembros, que en caso dado contiene un átomo de oxígeno, de azufre ó de nitrógeno como heteroátomo, ó

R^5 significa un resto fenilo, un resto bencilo, un resto hidrazina, un grupo amino, monoalquil- ó un grupo dialquilamino con hasta 4 átomos de carbono por grupo alquilo, donde los grupos alquilo forman en caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 7 miembros, que como ulterior heteroátomo puede contener 1 átomo de oxígeno ó de azufre, ó R^5 significa el grupo OR^6 , donde R^6 significa preferentemente un resto hidrocarburo alifático, saturado ó insaturado, de cadena recta, ramificada ó cíclica, con hasta 8, especialmente con hasta 6 átomos de carbono, que en caso dado está interrumpido por 1 ó 2 átomos de oxígeno ó de azufre en la cadena y/ó en caso dado está sustituido por hidroxí ó halógeno, preferentemente 1 ó varios átomos de fluor ó por un grupo fenoxi ó fenilo, en caso dado sus-

- 5 tituido por halógeno, tal como fluor, cloro ó bromo, ciano, amino, mono- y dialquilamino, en cada caso con 1 hasta 2 átomos de carbono por grupo alquilo, alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, trifluormetilo ó nitro ó por un grupo α -, β - ó γ -piridilo; ó por un grupo amino, donde éste grupo amino lleva en caso dado bién hidrógeno ó un sustituyente ó dos sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo con hasta 4 átomos de carbono, fenilo y aralquilo, especialmente bencilo, y donde éstos sustituyentes forman en caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 7 miembros que como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxígeno, de azufre ó de nitrógeno, llevando el átomo de nitrógeno adicional hidrógeno ó un grupo alquilo inferior, ó
- 10
- 15 R^6 significa un resto arilo, especialmente un resto fenilo que, en caso dado, lleva 1 hasta 2 sustituyentes iguales ó diferentes, donde como sustituyentes sean mencionados preferentemente alquilo de cadena recta ó ramificada con
- 20 1 hasta 4 átomos de carbono, alcoxi, con 1 hasta 2 átomos de carbono, halógeno, tal como fluor, cloro ó bromo, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, nitro, amino, mono- y dialquilamino, en cada caso con 1 hasta 2 átomos de carbono por grupo alquilo;
- 25 R^4 significa preferentemente hidrógeno ó un resto alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 hasta 4, especialmente 1 hasta 2 átomos de carbono, un resto perfluoralquilo, especialmente con 1 hasta 2 átomos de carbono, un resto fenilo, en caso dado sustituido por un grupo nitro ó metoxi
- 30 ó un resto aralquilo, especialmente un resto bencilo, ó

un resto hetero, especialmente un resto tienilo, furilo ó piridilo.

Los compuestos de 1,4-dicarbonilo empleados como productos de partida, de fórmula II, son en parte conocidos por la literatura ó se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase H. Stetter, *Angew. Chem.* 88, 695 y siguientes (1967) y F. Boberg y A. Kieso, *Liebigs Ann. Chem.* 626, 71 y s. (1959)).

Como ejemplos sean mencionados:

- 2-acetil-3-(2'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de etilo
- 10 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de metilo
- 2-acetil-3-(2'-nitrofenil)-4-oxo-heptancarboxilato de etilo
- 3-(3'-clorofenil)-4-oxo-2-propionil-pentancarboxilato de etilo
- 2-acetil-3-(2'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de isobutilo
- 2-acetil-3-(4'-dimetilaminofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de ciclo-
- 15 pentilo
- 2-acetil-3-(2'-cianofenil)-4-oxo-nonancarboxilato de etilo
- 2-acetil-3-(2'-cianofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de n-hexilo
- 2-acetil-3-(3'-metilfenil)-4-oxo-hexancarboxilato de ciclohexilo
- 3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-2-propionil-pentancarboxilato de metilo
- 20 2-acetil-4-oxo-3-(4'-trifluorometoxifenil)-butirato de metilo
- 2-acetil-3-(4'-isopropilfenil)-4-oxo-heptancarboxilato de isopropilo
- 2-benzoil-3-(4'-cianofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de metilo
- 3-(3'-clorofenil)-2-(4'-nitrobenzoil)-4-oxo-hexancarboxilato de
- etilo
- 25 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-5,5,6,6,6-pentafluorohexancarboxilato de etilo
- 3-(4'-clorofenil)-4-oxo-2-trifluoracetil-hexancarboxilato de metilo
- 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-6-fenil-hexancarboxilato de metilo
- 2-acetil-3-(5'-cloro-2'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de
- 30 -metoxietilo

- 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de β -fenoxietilo
- 2-acetil-3-(3'-metilmercaptofenil)-4-oxo-pentancarboxilato de propilo
- 5 2-acetil-3-(2'-cloro-5'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de isopropilo
- 2-acetil-3-(3',4'-diclorofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de metilo
- 2-acetiloxi-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de metilo
- 2-acetil-6-metoxi-4-oxo-3-(4'-trifluormetilfenil)-hexancarboxilato de t-butilo
- 10 2-acetil-3-(3'-cianofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de β -metilmercaptoetilo
- 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de β -dimetilaminoetilo
- 2-acetil-4-oxo-3-(piridil-(3))-hexancarboxilato de etilo
- 15 2-acetil-3-(isoquinolil-(1))-4-oxo-pentancarboxilato de metilo
- 2-acetil-3-(3'-clorofenil)-6-metilmercapto-4-oxo-hexancarboxilato de metilo
- 2-acetil-3-(4'-metilsulfonilmetil)-4-oxo-hexancarboxilato de metilo
- 2-acetil-4-ciclohexil-3-(2'-nitrofenil)-4-oxo-butirato de metilo
- 20 4-oxo-3-(tienil-(2))-2-trifluoracetil-hexancarboxilato de etilo
- 2-acetil-4-oxo-3-(pirril-(3))-hexancarboxilato de etilo
- 3-acetil-4-(3'-nitrofenil)-heptandiona-2,5
- 3-benzoil-4-(4'-trifluormetilfenil)-heptandiona-2,5
- 2- $\sqrt{1}$ -(3'',4''-diclorofenil)-2'-oxo-butyl-ciclohexandiona-1,3
- 25 2- $\sqrt{1}$ -(3''-nitrofenil)-2'-oxo-propil-ciclohexandiona-1,3
- 2- $\sqrt{1}$ -(3''-nitrofenil)-2'-oxo-2'-(pirril-(2))-etil-ciclohexandiona-1,3
- 2-acetil-3-(3'-clorofenil)-4-oxo-4-(pirril-(2))-butirato de metilo
- 2-acetil-4-(4',4'-dimetiloxazolinil-(2))-4-oxo-3-(2'-trifluormetil-
- 30 fenil)-butirato de metilo

2-acetil-3,4-di-(piridil-(3))-4-oxo-butirato de metilo

3-acetil-2-(3'-clorofenil)-1-(fural-(2))-pentandiona-1,4

2-acetil-3-(tiazolil-(5))-4-oxo-hexancarboxilato de etilo

5 Los mencionados compuestos de 1,4-dicarbonilo de fórmula II se pueden emplear como tales ó en forma de los correspondientes derivados 1-oxo-4-nitro. De los compuestos nitro se pueden obtener con ayuda de la reacción según Nef la correspondiente 1,4-dicetona in situ (véase F. Boberg y G.R. Schultze, Chem. Ber. 90, 1215 y s. (1957)).

10 La hidrazina empleada como producto de partida es conocida por la literatura (véase: L. F. Andrieth y B. A. Ogg, The Chemistry of Hydrazine, John Wiley and Sons Inc. New York N.Y. 1951).

15 Como diluyente entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como etanol, metanol, isopropanol, éteres, tales como dioxano, dietiléter, tetrahidrofurano, glicolmonometiléter, glicoldimetiléter, ácido acético glacial, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo, piridina y triamida del ácido hexametilfosfórico.

20 Las temperaturas pueden variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 20°C y 150°C, preferentemente a 40 - 120°C, especialmente a la temperatura de ebullición del correspondiente disolvente.

25 La reacción se puede realizar a presión normal, pero también a presión más elevada. Por lo general se trabaja bajo presión normal. En la realización del procedimiento de la presente invención se hace reaccionar 1 mol del compuesto 1,4-dicarbonilo de fórmula II con 1 mol del compuesto hidrazina de fórmula III

30 en un disolvente adecuado.

El aislamiento y la purificación de las sustancias de la presente invención se efectúa preferentemente separando por destilación en vacío el disolvente, en caso dado después de separar las sustancias insolubles, y recristalizar en un disolvente adecuado el residuo cristalino obtenido en caso dado después de haber enfriado con hielo.

El procedimiento de obtención anterior se ha indicado solo como aclaración y la obtención de los compuestos de fórmula I no está limitada a éste procedimiento, siendo aplicable cualquier modificación de éstos procedimientos en igual forma para la obtención de los compuestos de la presente invención.

Según la selección de las sustancias de partida se pueden presentar los compuestos de la presente invención en las formas estereoisómeras que se comportan bien como imagen y reflejo (enantiómeros) ó que no se comportan como imagen y reflejo (diastereómeros). Tanto los antípodas como también las formas racémicas y las mezclas de diastereómeros son objeto de la presente invención. Las formas racémicas se pueden separar al igual que los diastereómeros en forma conocida en los componentes unitarios estereoisómeros (véase, por ejemplo, E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Además de las sustancias activas según la presente invención mencionadas en los ejemplos de obtención sean señaladas las siguientes:

- 1,4-dihidro-3,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de metilo
- 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(2'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de isopropilo
- 4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidro-3,6-dimetil-piridazin-5-carboxilato de etilo

- 6-etil-1,4-dihidro-3-metil-4-(4'-trifluormetilfenil)-piridazin-5-carboxilato de metilo
- 3-etil-1,4-dihidro-4-(4'-metoxifenil)-6-metil-piridazin-5-carboxilato de etilo
- 5 1,4-dihidro-3,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de β -metoxietilo
- 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(piridil-(2))-piridazin-5-carboxilato de etilo
- 3-n-butil-4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-piridazin-5-carboxilato de t-butilo
- 10 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(4'-trifluormetilmercapto)-piridazin-5-carboxilato de metilo
- 1,4-dihidro-3,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de isopropilo
- 15 1,4-dihidro-3,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de isopropilo
- 3,6-dietil-1,4-dihidro-4-(2'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de n-propilo
- 3-ciclohexil-1,4-dihidro-6-metil-4-(4'-trifluormetilfenil)-piridazin-5-carboxilato de t-butilo
- 20 4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidro-3-n-hexil-6-metil-piridazin-5-carboxilato de etilo
- 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(2'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de t-butilo
- 25 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(2'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de β -metoxietilo
- 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de β -fenoxietilo
- 3-(β -n-butoxietil)-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de etilo
- 30

- 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de β , β' -hexafluoroisopropilo
- 3-etil-1,4-dihidro-4-(tienil-(2))-6-trifluormetil-piridazin-5-carboxilato de etilo
- 5 3-(β -etoxietil)-4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-piridazin-5-carboxilato de metilo
- 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(piridil-(2))-piridazin-5-carboxilato de β -dimetilaminoetilo
- 10 3,6-dietil-1,4-dihidro-4-(2'-trifluormetilfenil)-piridazin-5-carboxilato de etilo
- 1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de etilo
- 3-etil-1,4-dihidro-4-(3'-nitrofenil)-6-fenil-piridazin-5-carboxilato de metilo
- 15 3-etil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-5-oxo-4-(3'-nitrofenil)-cinnolina
- 1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-3-pentafluoretil-piridazina-5-carboxilato de etilo
- 3-(β -(3'-clorofenil)-etil)-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de metilo
- 20 3-etil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidro-6-metil-piridazin-5-carboxilato de β -etilmercaptoetilo
- 1,4-dihidro-3-(fural-(2))-6-metil-4-(2'-trifluormetilfenil)-piridazin-5-carboxilato de n-propilo
- 3-etil-1,4-dihidro-4,6-di-(piridil(3))-piridazina
- 25 3-(β -etilmercaptoetil)-1,4-dihidro-6-metil-4-(2'-trifluormetilfenil)-piridazin-5-carboxilato de n-propilo
- 3-etil-4-(3'-nitrofenil)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro/4,3-c/piridazina
- 3-etil-6-acetiloximetil-1,4-dihidro-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de etilo
- 30

1,4-dihidro-3,6-dimetil-4-(isoquinolil-(1)-piridazin-5-carboxilato
de β -metoxietilo

3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-metilsulfonilfenil)-piridazin-5-
carboxilato de etilo

- 5 5-acetil-3-etil-4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-piridazina
3-etil-5-benzoil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidro-6-metil-piridazina
5-acetil-3-n-butyl-1,4-dihidro-4-(3'-metilmercaptofenil)-piridazina

Especialmente adecuados como medicamentos influen-
ciadores de la circulación y de efecto espasmolítico son los com-
puestos de fórmula I donde

- 10 R^1 significa hidrógeno, alquilo ó alquenilo de cadena recta,
ramificada ó cíclica, con hasta 8, especialmente con 4
átomos de carbono, donde la cadena alquilo está en caso
dado interrumpida por un átomo de oxígeno, ó donde la
15 cadena alquilo está sustituida por halógeno, especialmente
fluor, por fenoxi, halogenofenilo, nitrofenilo, piridilo,
furilo, tienilo, dietil- ó bencilalquilamina, en cada caso
con 1 hasta 2 átomos de carbono en el resto alquilo, ó
por un resto piridilo, furilo, tienilo, pirrilo ó por
20 un resto fenilo, en caso dado está sustituido por 1 ó
2 sustituyentes iguales ó diferentes del grupo halógeno,
nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, alquilo ó
alcoxi, en cada caso con 1 hasta 4, especialmente con 1
hasta 2 átomos de carbono;
- 25 R^2 significa un resto fenilo, que en caso dado está susti-
tuido por 1 ó 2 sustituyentes iguales ó diferentes del
grupo halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluor-
metoxi, alquilo, alquenilo, alcoxi ó alquilmercapto, en
cada caso con 1 hasta 4, especialmente con 1 hasta 2
30 átomos de carbono ó significa un resto naftilo, piridilo,

tienilo, pirrilo ó furilo,

5 R^3 significa hidrógeno ó el grupo COR^5 , donde R^5 significa el resto hidrazino ó un resto alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, ó R^5 y R^4 juntos forman un anillo de 5 hasta 6 miembros, en caso dado con un heteroátomo, tal como oxígeno, ó donde R^5 significa el grupo OR^6 , donde R^6 significa alquilo de cadena recta, ramificada ó cíclica, alquenilo ó alquinilo con hasta 6 átomos de carbono, donde el grupo alquilo y alquenilo está interrumpido en caso dado por un átomo de oxígeno ó donde la cadena alquilo está en caso dado sustituida por fenilo, fenoxi, halogenofenilo, nitrofenilo, piridilo, dialquilamino, en cada caso con 1 hasta 2 átomos de carbono en los restos alquilo, ó bencilalquilamina, en cada caso con 1 hasta 15 2 átomos de carbono en el resto alquilo y

20 R^4 significa un resto alquilo con 1 hasta 4, especialmente 1 hasta 2 átomos de carbono, que con R^5 puede formar un anillo de 5 hasta 6 miembros, que en caso dado contiene como heteroátomo un átomo de oxígeno ó significa un resto fenilo, bencilo, piridilo ó tienilo.

Los nuevos compuestos tienen un espectro de eficacia farmacológica amplio y múltiple.

En detalle se han podido demostrar en el experimento con animales el siguiente efecto principal:

- 25 1) Los compuestos producen en administración parenteral, oral y perlingual una clara y duradera dilatación de los vasos coronarios. Este efecto sobre los vasos coronarios se refuerza por un efecto simultaneo aliviador del corazón similar al nitrito.
- 30 Influencian ó bien varían el metabolismo cardiaco en el sentido

de un ahorro de energía.

- 5
- 2) Se reduce la excitabilidad del sistema formador de irritaciones y conductor de excitaciones dentro del corazón, resultando un efecto antivibratorio demostrable en dosis terapéuticas.
- 10
- 3) Se reduce fuertemente el tono de la musculatura lisa de los vasos bajo los efectos de los compuestos. Este efecto espasmolítico de los vasos se puede presentar en todo el sistema de vasos ó manifestarse más ó menos aislados en zonas de vasos circunscritas (tal como, por ejemplo, en el sistema nervioso central).
- 15
- 4) Los compuestos reducen la presión sanguínea de animales normotonos e hipertonos y se pueden emplear, por lo tanto, como medios antihipertensivos.
- 20
- 5) Los compuestos tienen unos efectos fuertemente muscular-espasmolíticos, lo que se aprecia en la musculatura lisa del estómago, del tracto intestinal, del tracto urogenital y del sistema respiratorio.

25

Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones empleando excipientes ó disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Aquí deberá estar presente el compuesto terapéuticamente eficaz en cada caso en una concentración de aproximadamente un 0,5 hasta 90 % en

30

peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficien-

tes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

Las formulaciones se obtienen, por ejemplo, por alargamiento de las sustancias activas con disolventes y/ó materiales de carga, en caso dado, empleando emulsionantes y/ó dispersantes, donde, por ejemplo, en el caso de emplear agua como diluyente, en caso dado, se pueden emplear disolventes orgánicos, como disolventes auxiliares.

La invención se refiere también a aquellas formulaciones que además de los compuestos de fórmula I contienen otras sustancias activas, especialmente aquellas sustancias activas que son usuales como acompañantes para las sustancias influenciadoras de la circulación y de efecto espasmolítico, tales como, por ejemplo, saluréticas, diuréticas, β -bloqueadores.

Como agentes auxiliares sean mencionados como ejemplo:

Agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete/sésamo), alcoholes (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), excipientes sólidos, tales como, por ejemplo, minerales naturales molturados (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, cra-ta), minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa, glucosa), emulsionantes, tales como emulsionantes aniónicos no ionógenos (por ejemplo, éster polioxietilénico de ácido graso, éter polioxietilénico de alcohol graso, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, residuos de las lixiviaciones sulfíticas, celulosa metilica, fécula y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

La aplicación se efectúa en la forma usual por vía oral ó parenteral, especialmente por vía perlingual ó intravenosa. En el caso de aplicación oral pueden contener las tabletas naturalmente, además de los excipientes mencionados, también aditivos tales como citrato sódico, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con los más distintos aditivos, tales como féculas, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares.

Además se pueden emplear para la formación de las tabletas agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfatosódico y talco. En el caso de la suspensión acuosa y/ó elixires, destinados para aplicación oral se pueden mezclar las sustancias activas, además de con los agentes auxiliares arriba mencionados, con diferentes mejoradores del sabor ó colorantes. En el caso de la aplicación parenteral se pueden emplear las soluciones de las sustancias activas empleando excipientes líquidos adecuados.

En general ha demostrado ser ventajoso administrar en aplicación intravenosa cantidades de aproximadamente 0,0001 hasta 10 mg/kg, preferentemente aproximadamente 0,005 hasta 5 mg/kg de peso corporal por día, para lograr resultados eficaces, y en aplicación oral asciende la dosificación aproximadamente a 0,01 hasta 20 mg/kg, preferentemente 0,1 hasta 5 mg/kg de peso corporal por día.

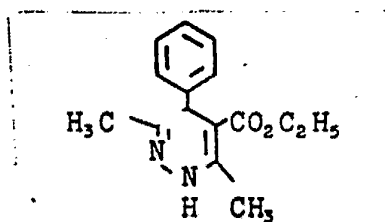
Sin embargo, en caso dado, pudiera ser necesario variar las cantidades mencionadas, y ésto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo ó bién de la clase de la vía de aplicación, pero también debido a la clase del animal y a su comportamiento individual con respecto al medicamento ó bién a la clase de su formulación y el momento ó bién intervalo en el cual se efectúa la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente

emplear una cantidad inferior a la cantidad mínima mencionada, mientras que en otros casos se habrá de sobrepasar el límite superior mencionado. En el caso de aplicarse cantidades superiores pudiera ser recomendable repartir éstas en distintas dosis individuales a través del día. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En igual sentido valen también las demás exposiciones de arriba.

Ejemplo de obtención

Ejemplo 1

1,4-dihidro-3,6-dimetil-4-fenil-piridazin-5-carboxilato de metilo



19 g (75 mmoles) de 2-acetil-4-oxo-3-fenil-pentancarboxilato de etilo se calientan junto con 3,75 g (75 mmoles) de hidrato de hidrazina en 100 cc de etanol durante 10 horas bajo nitrógeno hasta hervir. A continuación se separa el disolvente por destilación en vacío y el residuo se recristaliza en isopropanol.

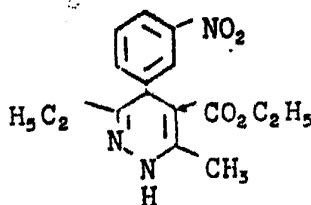
P.f. 118°C, Rendimiento: 48 % de la teoría.

Ejemplo 2

5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de
 2-acetil-4-oxo-3-fenil-hexancarboxilato de etilo con hidrazina el
 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-fenil-piridazin-5-carboxilato de etilo
 del P.f. 109°C (isopropanol).
 Rendimiento : 46 % de la teoría.

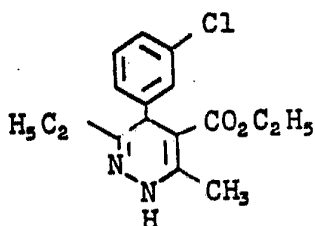
Ejemplo 3

10



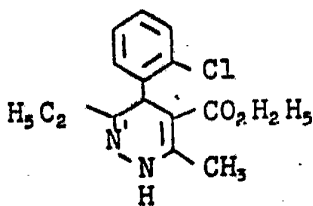
15

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de
 2-acetil-4-oxo-3-(3'-nitrofenil)-hexancarboxilato de etilo con hidra-
 zina el 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-
 carboxilato de etilo del P.f. 124°C (isopropanol).
 Rendimiento: 21,7 % de la teoría.

Ejemplo 4

5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(3'-clorofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de etilo con hidrazina el 3-etil-4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-piridazin-5-carboxilato de etilo del P.f. 112°C (isopropanol).

Rendimiento: 50,2 % de la teoría.

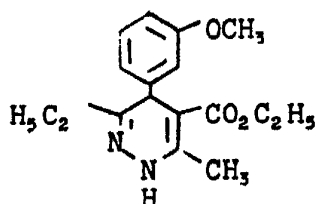
Ejemplo 5

10

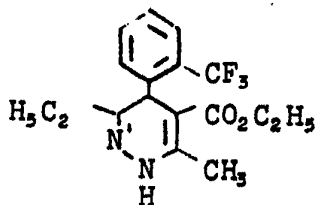
Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(2'-clorofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de etilo con hidrazina el 3-etil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-piridazin-5-carboxilato de etilo del P.f. 112°C (isopropanol).

15

Rendimiento: 48 % de la teoría.

Ejemplo 6

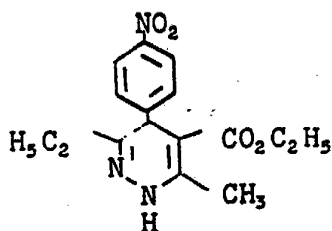
Análogo al ejemplo se obtiene por reacción de
 2-acetil-3-(3'-metoxifenil)-4-oxo-hexancarboxilato de etilo con
 5 hidrazina el 3-etil-1,4-dihidro-4-(3'-metoxifenil)-6-metil-piridazin-
 5-carboxilato de etilo del P.f. 89°C (isopropanol).
 Rendimiento : 56 % de la teoría.

Ejemplo 7

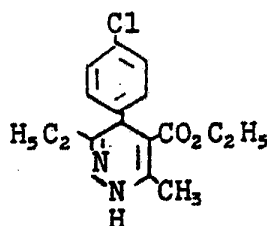
10

15

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de
 2-acetil-4-oxo-3-(2'-trifluorometilfenil)-hexancarboxilato de etilo
 con hidrazina el 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(2'-trifluorometil-
 fenil)-piridazin-5-carboxilato de etilo, del P.f. 124°C (isopropanol).
 Rendimiento: 56 % de la teoría.

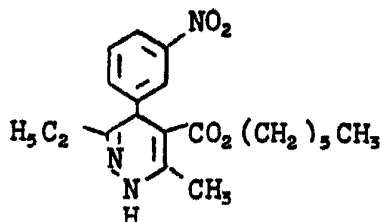
Ejemplo 8

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de
 2-acetil-4-oxo-3-(3'-nitrofenil)-hexancarboxilato de etilo con
 5 hidrazina el 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(4'-nitrofenil)-piridazin-
 5-carboxilato de etilo, del P.f. 141°C (isopropanol).
 Rendimiento: 62 % de la teoría.

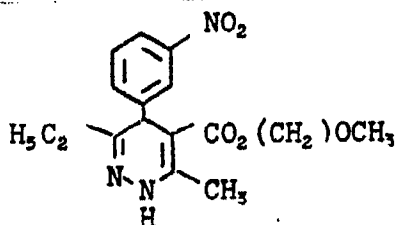
Ejemplo 9

10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de
 2-acetil-3-(4'-morfenil)-4-oxo-hexancarboxilato de etilo con hidra-
 zina el 3-etil-4-(4'-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-piridazin-5-
 carboxilato de etilo, del P.f. 111°C (isopropanol).
 15 Rendimiento: 39 % de la teoría.

Ejemplo 10

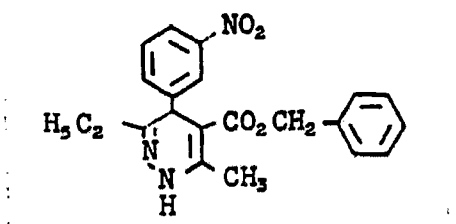
5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de n-hexilo con hidrazina se obtiene el 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de n-hexilo del P.f. 92°C (isopropanol).
Rendimiento: 83 % de la teoría.

Ejemplo 11

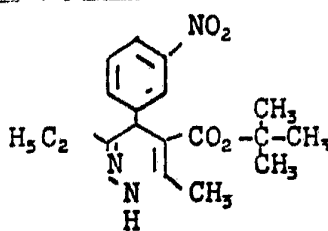
10

15

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de β -metoxietilo con hidrazina el 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de β -metoxietilo del P.f. 141°C (isopropanol).
Rendimiento: 67 % de la teoría.

Ejemplo 12

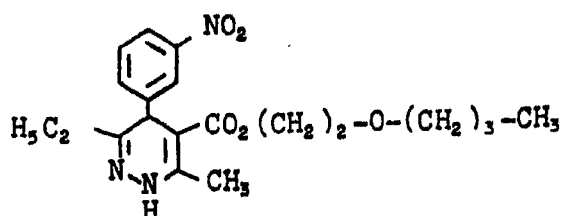
Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de
 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de bencilo con
 5 hidrazina el 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-
 5-carboxilato de bencilo del P.f. 154°C (isopropanol).
 Rendimiento : 43 % de la teoría.

Ejemplo 13

10

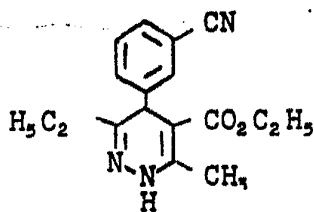
15

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de
 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de t-butilo con
 hidrazina el 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(4'-nitrofenil)-piridazin-
 5-carboxilato de t-butilo, del P.f. 122°C (isopropanol).
 Rendimiento: 26 % de la teoría.

Ejemplo 14

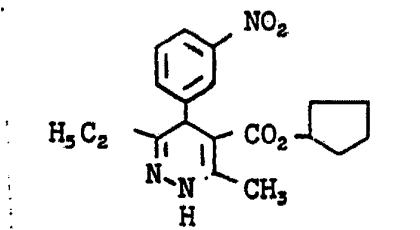
5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de β -n-butoxi-
 etilo con hidrazina el 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-
 piridazin-5-carboxilato de β -n-butoxi-
 etilo, del P.f. 122°C
 (isopropanol).

Rendimiento: 72 % de la teoría.

10 Ejemplo 15

15 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(3'-cianofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de etilo con
 hidrazina el 3-etil-4-(3'-cianofenil)-1,4-dihidro-6-metil-piridazin-
 5-carboxilato de etilo, del P.f. 91°C (isopropanol).

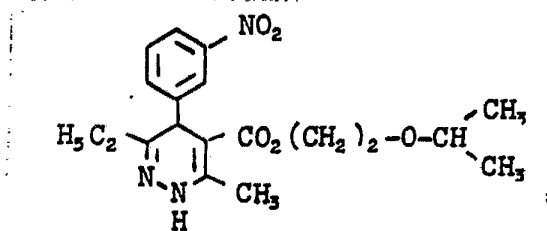
Rendimiento: 58 % de la teoría.

Ejemplo 16

5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de ciclopentilo con hidrazina el 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de ciclopentilo, del P.f. 110°C (isopropanol).

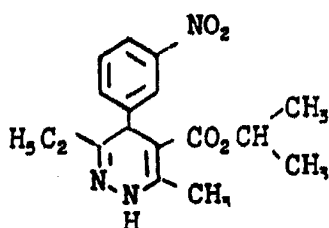
Rendimiento: 68 % de la teoría.

10

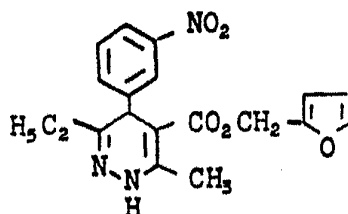
Ejemplo 17

15 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de β -i-propoxietilo con hidrazina el 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de β -i-propoxietilo, del P.f. 84°C (isopropanol).

Rendimiento: 46 % de la teoría.

Ejemplo 18

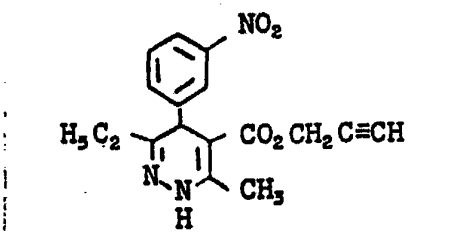
5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de isopropilo con hidrazina el 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de isopropilo, del P.f. 108°C (isopropanol). Rendimiento: 42 % de la teoría.

Ejemplo 19

10

15

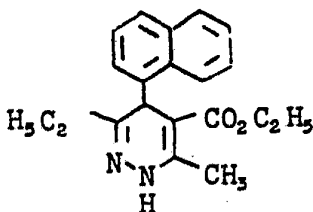
Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de furfurilo con hidrazina el 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de furfurilo, del P.f. 152°C (isopropanol). Rendimiento : 80 % de la teoría.

Ejemplo 20

5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de propargilo con hidrazina el 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxilato de propargilo, del P.f. 70°C (isopropanol). Rendimiento : 29 % de la teoría.

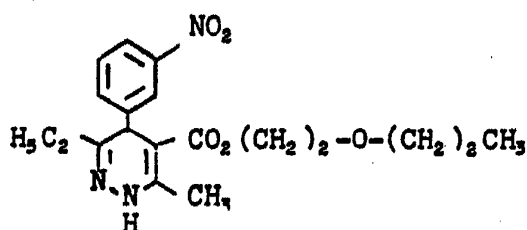
Ejemplo 21

10



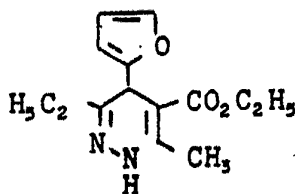
15

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-1-naftil-4-oxo-hexancarboxilato de etilo con hidrazina el 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-1-naftil-piridazin-5-carboxilato de etilo, del P.f. 122°C (isopropanol). Rendimiento: 72 % de la teoría.

Ejemplo 22

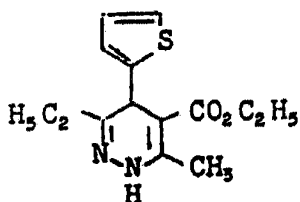
5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)-4-oxo-hexancarboxilato de β -n-propoxi- etilo con hidrazina el 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)- piridazin-5-carboxilato de β -n-propoxietilo, del P.f. 76°C (iso- propanol).

Rendimiento : 22 % de la teoría.

10 Ejemplo 23

15 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-4-(fúril-(2))-4-oxo-hexancarboxilato de etilo con hidrazina el 3-etil-dihidro-4-(fúril-(2))-6-metil-piridazina-5-carboxilato de etilo, del P.f. 82°C (isopropanol).

Rendimiento : 49 % de la teoría.

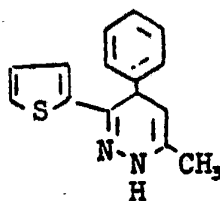
Ejemplo 24

5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-4-oxo-3-(tienil-(2))-hexancarboxilato de etilo con hidrazina el 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(tienil-(2))-piridazin-5-carboxilato de etilo, del P.f. 127°C (isopropanol).

Rendimiento: 61 % de la teoría.

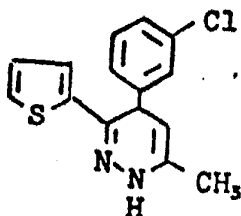
Ejemplo 25

10



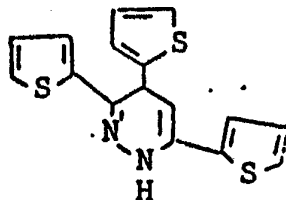
Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-fenil-1-(tienil-(2))-pentandiona-1,4 con hidrazina la 1,4-dihidro-6-metil-4-fenil-3-(tienil-(2))-piridazina, del P.f. 150°C.

Rendimiento : 83 % de la teoría.

Ejemplo 26

5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de
 2-(3'-clorofenil)-1-(tienil(2))-pentandiona-1,4 con hidrazina la
 4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3-(tienil-(2))-piridazina
 del P.f. 109°C (isopropanol).

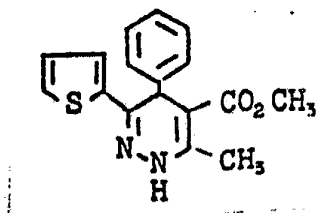
Rendimiento : 86 % de la teoría.

Ejemplo 27

10

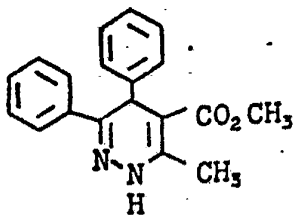
Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de
 1,2,4-tri-(tienil(2))-butandiona-1,4 con hidrazina la 1,4-dihidro-
 3,4,6-tri-(tienil(2))-piridazina, del P.f. 168°C (isopropanol).

Rendimiento : 78 % de la teoría.

Ejemplo 28

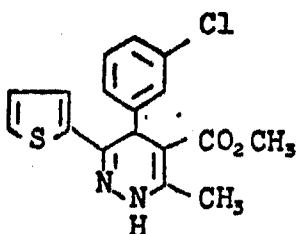
Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de
 2-acetil-4-oxo-3-fenil-4-(tienil-(2))-butirato de metilo con hidra-
 zina el 1,4-dihidro-6-metil-4-fenil-3-(tienil-(2))-piridazin-5-
 carboxilato de metilo, del P.f. 194°C (isopropanol).

Rendimiento : 38 % de la teoría.

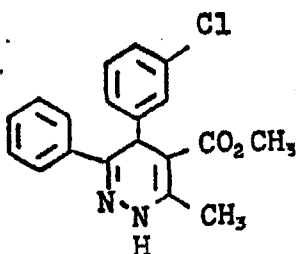
Ejemplo 29

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de
 2-acetil-3-benzoil-3-fenil-propionato de metilo con hidrazina el
 1,4-dihidro-3,4-difenil-6-metil-piridazin-5-carboxilato de metilo,
 del P.f. 158°C (isopropanol).

Rendimiento: 24 % de la teoría.

Ejemplo 30

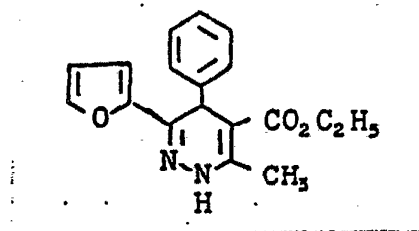
Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de
 2-acetil-3-(3'-clorofenil)-4-oxo-4-(tienil-(2))-butirato de metilo
 5 con hidrazina el 4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3-(tienil-(2))-
 piridazin-5-carboxilato de metilo, del P.f. 191°C (isopropanol).
 Rendimiento: 18 % de la teoría.

Ejemplo 31

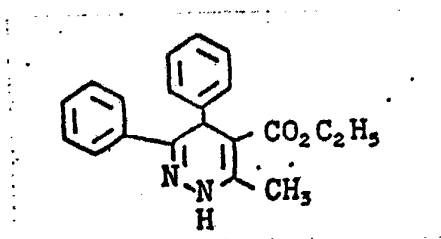
10

15

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de
 2-acetil-3-benzoil-3-fenilpropionato de metilo con hidrazina el
 4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3-fenil-piridazin-5-carboxi-
 lato de metilo, del P.f. 189°C (isopropanol).
 Rendimiento: 15,7 % de la teoría.

Ejemplo 32

5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-4-(furyl-(2))-4-oxo-3-fenil-butirato de etilo con hidrazina el 1,4-dihidro-3-(furyl-(2))-6-metil-4-fenil-piridazin-5-carboxilato de etilo, del P.f. 158°C (isopropanol).
Rendimiento: 48 % de la teoría.

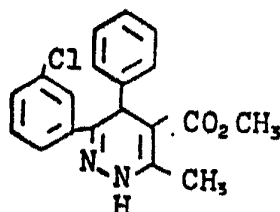
Ejemplo 33

10

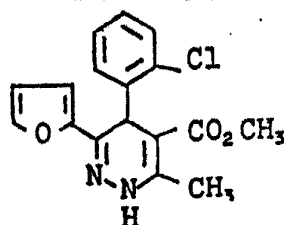
Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-benzoil-3-fenil-propionato de etilo con hidrazina el 1,4-dihidro-3,4-difenil-6-metil-piridazin-5-carboxilato de etilo, del P.f. 130°C.

15

Rendimiento: 18 % de la teoría.

Ejemplo 34

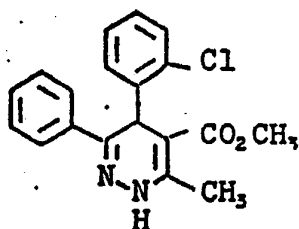
5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(3'-clorobenzoil)-3-fenil-propionato de metilo con hidrazina el 3-(3'-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-4-fenil-piridazin-5-carboxilato de metilo, del P.f. 176°C (isopropanol).
Rendimiento: 26 % de la teoría.

Ejemplo 35

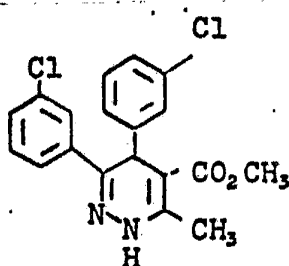
10

15

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(2'-clorofenil)-4-(furyl-(2))-4-oxo-butirato de metilo con hidrazina el 4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidro-3-(furyl-(2))-6-metil-piridazin-5-carboxilato de metilo, del P.f. 195°C (isopropanol).
Rendimiento: 24 % de la teoría.

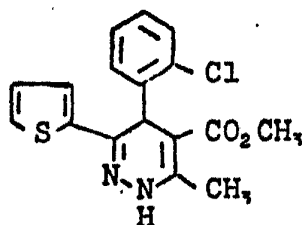
Ejemplo 36

5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-benzoil-3-(2'-clorofenil)-propionato de metilo con hidrazina el 4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3-fenilpiridazina-5-carboxilato de metilo, del P.f. 198°C (isopropanol).
Rendimiento: 18,9 % de la teoría.

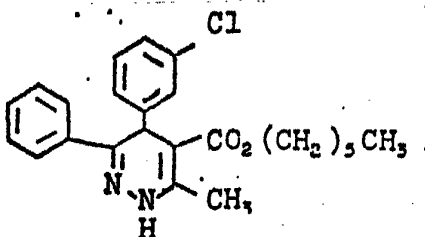
Ejemplo 37

10

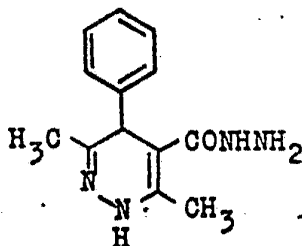
15 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(3'-clorobenzoil)-3-(3'-clorofenil)-propionato de metilo con hidrazina el 3,4-di-(3'-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-piridazina-5-carboxilato de metilo, del P.f. 204°C (isopropanol).
Rendimiento: 12,4 % de la teoría.

Ejemplo 38

5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(2'-clorofenil)-4-oxo-4-(tienil-(2))-butirato de metilo con hidrazina el ácido 4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3-(tienil-(2))-piridazin-5-carboxílico, del P.f. 188°C (isopropanol). Rendimiento: 18,3 % de la teoría.

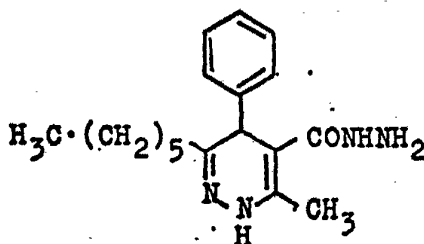
Ejemplo 39

10 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-benzoil-3-(3'-clorofenil)-propionato de n-hexilo con hidrazina el 4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3-fenil-piridazin-5-carboxilato de n-hexilo, del P.f. 103°C (isopropanol).
15 Rendimiento: 45,1 % de la teoría.

Ejemplo 40

5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de hidrazida de ácido 2-acetil-4-oxo-3-fenil-pentancarboxílico con hidrazina el hidrazida de ácido 1,4-dihidro-3,6-dimetil-4-fenil-piridazin-5-carboxílico, del P.f. 156° (etanol).

Rendimiento: 32 % de la teoría.

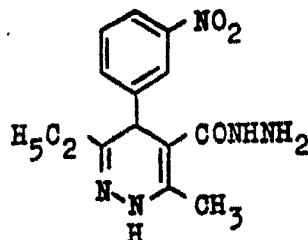
Ejemplo 41

10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de hidrazida de ácido 2-acetil-4-oxo-3-fenil-decancarboxílico con hidrazina el hidrazida de ácido 1,4-dihidro-6-metil-3-n-pentil-4-fenil-piridazin-5-carboxílico, del P.f. 161°C (etanol).

15

Rendimiento: 29 % de la teoría.

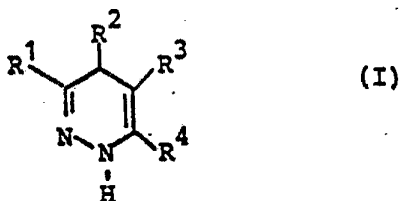
Ejemplo 42

5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de hidrazida de ácido 2-acetil-4-oxo-3-(3'-nitrofenil)-hexancarboxílico con hidrazina el hidrazida de ácido 3-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-piridazin-5-carboxílico, del P.f. 98°C (etanol).
Rendimiento: 28 % de la teoría.

10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constatar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

Reivindicaciones

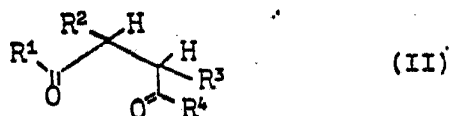
1. Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidropiridazinas de fórmula general I



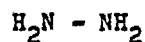
5 donde R¹ significa un resto hidrocarburo alifático, saturado o insaturado, de cadena recta, ramificada ó cíclica, que en caso dado está sustituido por uno o dos átomos de oxígeno o de azufre en la cadena y/c que está en caso dado sustituido por hidroxí o halógeno, ó significa un grupo fenoxi o fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, ciano, amino, alquilamino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo, trifluormetoxi
 10 ó nitro, ó significa un grupo α -, β - ó γ -piridilo, o un grupo amino, donde este grupo amino lleva en caso dado bien hidrógeno y un sustituyente o dos sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxialquilo, arilo o aralquilo, y donde estos sustituyentes forman
 15 en caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 7 miembros con, en caso dado, un ulterior heteroátomo, ó significa un resto arilo o un resto heteroacrilo del grupo del resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo,
 20 indolilo, benzimidazolilo, quinazolilo ó quinoxalino, donde los restos heteroarilo contienen, en caso dado, 1 hasta 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo fenilo, alquilo, alquenilo, alquinilò, alcoxi, alquenoxi, alquinoxí, alquilenó, dioxialquilenó, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidroxí, amino, alquilamino, nitro, ciano, azido,
 25 do, carboxi, carbalcoxi, carboxilamido, sulfonamido, SO_m-alquilo ó

SO_m -trifluoralquilo ($m = 0$ hasta 2), R^2 significa un resto arilo ó un resto heteroacrilo del grupo del resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indoli-
5 lo, benzimidazolilo, quinazolilo o quinoxalilo, donde el resto arilo así como los restos heteroarilo contienen en caso dado 1 hasta 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo fenilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, alquenoxi, alquinox, alquilen, dioxialquilen, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidrox, amino, alquilamino,
10 nitro, ciano, azido, carboxi, carbalcoxi, carboxilamido, sulfonamido, SO_m -alquilo ó SO_m -trifluoralquilo ($m = 0$ hasta 2), donde los sustituyentes de alquilo y alcoxi a su vez están en caso dado sustituidos por alcoxi, halógeno, carboxi, carbalcoxi, amino o alquilamino, R^3 significa hidrógeno o el grupo COR^5 , donde R^5 significa alquilo, arilo ó aralquilo, donde R^5 en caso dado junto con R^4 forman un anillo de 5
15 hasta 7 miembros que, como heteroátomo, puede contener un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, ó R^5 significa un grupo amino o hidrazino que, en caso dado, está sustituido por alquilo, arilo o aralquilo, o R^5 significa, además, el grupo CR^6 , donde R^6 significa un resto hidrocarburo alifático, saturado o insaturado, de cadena recta, ramificada
20 o cíclica, que en caso dado está interrumpido por 1 ó 2 átomos de oxígeno o de azufre en la cadena, y/o que, en caso dado, está sustituido por hidrox o halógeno ó por un grupo fenoxi o fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, ciano, amino, alquilamino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo o nitro, ó por un grupo α -, β - ó γ -piridilo, ó por
25 un grupo amino, donde este grupo amino lleva en caso dado hidrógeno y un sustituyente o dos sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxialquilo, arilo y aralquilo, y donde estos sustituyentes forman, en caso dado, con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 7
30 miembros, que como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxí

geno, azufre o nitrógeno, ó R^6 significa un grupo arilo, que en caso
 dado está sustituido por uno o dos sustituyentes, iguales o diferentes
 del grupo alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, halógeno, nitro, ciano,
 trifluormetilo, trifluormetoxi, amino, mono- y dialquilamino, y R^4
 5 significa hidrógeno, un resto alquilo, de cadena recta o ramificada,
 que en caso dado está sustituido por hidroxilo, halógeno, aciloxi, ami-
 no, dialquilamino o aminoacilo, ó un resto perfluoralquilo, un resto
 arilo, aralquilo ó tienilo, furilo, pirrilo o piridilo, que en caso
 dado llevan 1 hasta 3 sustituyentes iguales o diferentes, caracteriza-
 10 do porque compuestos de 1,4-dicarbonilo de fórmula (II)



donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados arriba indicados, se ha-
 cen reaccionar con hidrazina de fórmula III



15 en disolventes orgánicos.

2. Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidropirazinas,
 tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 46 hojas escritas a máquina
 por una sola cara.

Madrid,

7 NOV. 1978

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
 J. DE...
 Dr. Fernando J. Suarez Diaz