



MNL

Concedido el Registro de acuerdos
con los datos que figuran en la pre-
sente declaración y con el con-
tenido de la memoria de la invención.

5 MAR. 1979

NUMERO	474282
FECHA DE PRESENTACION	17 Octubre 1.978

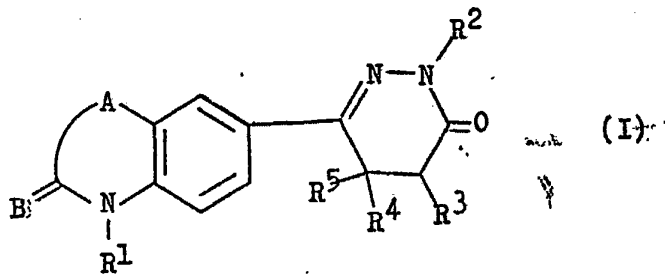
(10) A 1

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES: 61 NUMERO			62 FECHA			63 PAIS		
Int. Cl. ³ C07D 403/10 / A61K 31/50								
64 FECHA DE PUBLICIDAD			61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D A61K			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
64 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UN COMPUESTO DE PIRIDAZINONA.								
67 SOLICITANTE (S) YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE No. 35, Hirano-machi 3-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka JAPON								
68 INVENTOR (ES) Toru Nakao; Shinro Setoguchi y Osamu Yaoka.								
69 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.								

1 Esta invención se refiere a compuestos de piridazinona con utilidad terapéutica como fármacos antitrombóticos y antihipertensores.

5 De acuerdo con la presente invención, se obtiene un compuesto de piridazinona de fórmula:



10 y una sal correspondiente por adición de ácido, farmacéu-
ticamente aceptable, en donde A representa un grupo metileno,
etileno o vinileno, en el caso de que A es un grupo etileno
o vinileno, puede estar sustituido por un grupo alquilo in-
15 ferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o butilo); el
grupo $B=\text{X}$ representa $O=\text{X}$ o $H_2\text{X}$; R^1 representa un átomo
de hidrógeno, un grupo alquilo inferior (por ejemplo, me-
tilo, etilo, propilo o butilo), un grupo alcanoilo (por ejem-
20 plo, acetilo, propionilo o butirilo), un grupo alquilsulfo-
nilo (por ejemplo, metanosulfonilo o etanosulfonilo) o un
grupo benzoilo, que puede estar sustituido por un sustituye-
yente, al menos, en cualquier posición o posiciones del nu-
cleo fenílico, cada uno de estos sustituyentes puede estar
seleccionado del grupo formado por un átomo de halógeno
(por ejemplo, fluor, cloro o bromo), un grupo alquilo infe-
25 rior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo o butilo) o un
grupo alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi o etoxi); R^2 re-
presenta un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (por ejem-
plo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, hep-
tulo, octilo, nonilo, decilo, pentadecilo, hexadecilo, hep-
30 tadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo, heneicosilo o

1 docosilo), un grupo hidroxialquilo inferior (por ejemplo,
hidroximetilo, 2-hidroxietilo o 3-hidroxipropilo), un grupo
carbamoilalquilo (por ejemplo, carbamoilhexil, carbamoiloc-
5 til, carbamoildecil o carbamoilundecil), un grupo naftiloxial-
quilo (por ejemplo, naftiloximetilo o 2-naftiloxietilo), un
grupo oxoalquilo (por ejemplo, 3-oxobutilo, 4-oxopentilo) o
un grupo $(R^6)(R^7)N-(CH_2)_n-$, en donde R^6 y R^7 representan,
cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior
(por ejemplo, metilo, etilo, propilo o butilo) o R^6 y R^7 jun-
to con el átomo de nitrógeno adyacente forman un heterociclo
10 (por ejemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina
o N-metilpiperazina) y n es 2 ó 3; R^3 representa un átomo
de hidrógeno; R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo
alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo o bu-
tulo), un grupo hidroximetilo o un grupo alcanoiloximetilo
inferior (por ejemplo, acetoximetilo, propioniloximetilo
15 o butiriloximetilo); y R^5 representa un átomo de hidrógeno
o un grupo alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo,
propilo o butilo); o R^3 y uno de los sustituyentes R^4 y R^5
forman un enlace sencillo.

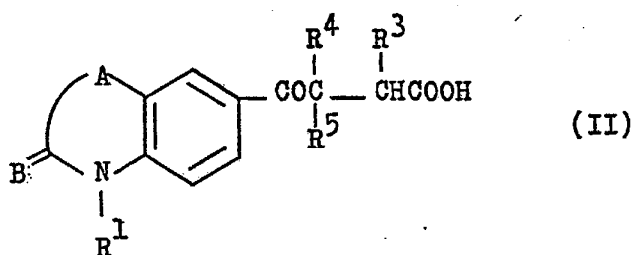
Los compuestos de fórmula I preferidos son aquellos
20 en los que A es un grupo etileno o vinileno, que puede es-
tar sustituido por un grupo alquilo inferior; $B=C<$ repre-
senta $O=C<$; R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alqui-
lo inferior; R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o
un grupo $(R^6)(R^7)N-(CH_2)_n-$, en donde R^6 y R^7 representan,
cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
25 o R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, for-
man un heterociclo, y n es 2 ó 3; R^3 es un átomo de hidró-
geno; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior,
un grupo hidroximetilo o un grupo alcanoiloximetilo; y R^5
es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

30

1 Los compuestos de fórmula I son, mas preferiblemente,
aquellos en los que A es un grupo etileno, que puede estar
sustituido por un grupo alquilo inferior; B=C< representa
O=C< ; R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo in-
5 ferior; R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo infe-
rior o un grupo (R⁶)(R⁷)N-(CH₂)_n-, en donde R⁶ y R⁷ repre-
sentan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo in-
ferior, o R⁶ y R⁷, junto con el átomo de nitrógeno adyacen-
te, forman un heterociclo y n es 2 ó 3; R³ es un átomo de
10 hidrógeno; R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo
inferior, un grupo hidroximetilo o un grupo alcanoiloximeti-
lo inferior; y R⁵ es un átomo de hidrógeno.

El compuesto de fórmula I puede prepararse por reac-
ción de un compuesto de fórmula

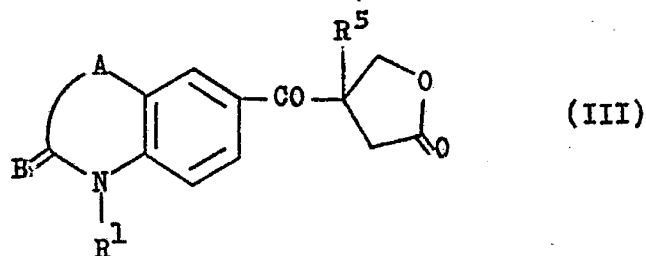
15



20

en donde cada uno de los símbolos conserva la significación
mencionada anteriormente, o un derivado funcional, (por ejem-
plo, un ester o un anhídrido de ácido) correspondiente, o un
compuesto de fórmula

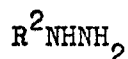
25



30

en donde cada símbolo conserva la significación mencionada
anteriormente, con un compuesto de fórmula

1



(IV)

5

en donde R^2 conserva la significación mencionada, o un hidrato correspondiente, y posteriormente, si se desea, el producto obtenido puede ser esterificado, alquilado, sulfonado, dihidrogenado o convertido en una sal por adición de ácido, farmacéuticamente aceptable.

10

La reacción del compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula IV se realiza, normalmente, sin disolvente o en un disolvente inerte, tal como agua, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, cloroformo, dimetilformamida o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o calentando.

15

La reacción del compuesto de fórmula III con el compuesto de fórmula IV se realiza, preferiblemente, calentando la mezcla de reactivos a reflujo durante 1 a 20 horas, en un disolvente, tal como metanol, etanol o isopropanol.

20

El compuesto de fórmula I en el que R^4 es un grupo alcaniloximetilo inferior puede prepararse esterificando el compuesto de fórmula I en el que R^4 es un grupo hidroximetilo. La reacción de esterificación se realiza ventajosamente calentando a reflujo durante 1 a 10 horas en presencia de un base, tal como trietilamina o piridina en un disolvente inerte, tal como cloroformo, dimetilformamida o tetrahidrofurano. El agente esterificante puede ser, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico o un derivado funcional (por ejemplo, un anhídrido o un haluro de ácido) correspondiente.

25

30

El compuesto de fórmula I en el que R^2 es distinto de un átomo de hidrógeno puede prepararse por alquilación de un compuesto de fórmula I, en el que R^2 es un átomo de hidrógeno. Esta reacción se realiza preferiblemente a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, durante 1 a 10 ho-

1 ras, en presencia de un agente que capta el ácido, tal co-
mo hidruro sódico, metóxido sódico o amiduro sódico en un
disolvente, tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, di-
metilacetamida, N-metilpirrolidona o tetrahidrofurano. El
5 agente alquilante es uno del grupo formado por un haluro
de alquilo (por ejemplo, yoduro de metilo, bromuro de eti-
lo, bromuro de butilo, bromuro de octilo o bromuro de doco-
silo) un haluro de hidroxialquilo inferior (por ejemplo, bro-
muro de 2-hidroxietilo o bromuro de 3-hidroxipropilo), un halu-
ro de carbamoilalquilo (por ejemplo, bromuro de 10-carba-
moildecilo), un haluro de naftiloxialquilo (por ejemplo,
10 bromuro de 2-(2-naftiloxi)etilo), un haluro de oxoalquilo
(por ejemplo, bromuro de 4-oxopentilo), un haluro del tipo
(R⁶)(R⁷)N-(CH₂)_n-Hal, en donde R⁶ y R⁷ y n conservan la sig-
nificación mencionada anteriormente y Hal es un átomo de
15 halógeno (tal como bromuro de 2-dimetilaminoetilo, bromuro
de 3-dimetilaminopropilo, bromuro de 2-morfolinoetilo o
bromuro de 3-piperidinilpropilo), o un sulfonato orgánico
correspondiente (por ejemplo, metanosulfonato de metilo o
p-toluensulfonato de metilo) o sulfato (por ejemplo, sul-
fato de dimetilo).

20 El compuesto de fórmula I, en el que B=C< representa
H₂C< y R¹ es un grupo alcanilo, alquilsulfonilo o
benzoilo, que puede estar sustituido por un sustituyente,
al menos, en cualquier posición o posiciones del nucleo fe-
nílico, cada uno de estos sustituyentes puede estar selec-
cionado del grupo formado por un átomo de halógeno, un
25 grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, puede
prepararse por reacción de un compuesto de fórmula I en el
que B=C< representa H₂C< y R¹ es un átomo de hidrógeno
con un agente acilante, tal como un anhídrido o un haluro
de ácido o un haluro de alquilsulfonilo, tal como cloruro
de metanosulfonilo. La reacción se realiza ventajosamente
30

1 en un disolvente adecuado, tal como benceno, tolueno, clo-
roformo o dioxano, en presencia, si se desea, de un agente
captor de ácido, tal como carbonato sódico, carbonato po-
tásico, piridina, que también puede usarse como disolvente,
5 o trietilamina.

El compuesto de fórmula I en el que $B=C<$ represen-
ta $H_2C<$ y R^1 es un átomo de hidrógeno, pueden prepararse
se por hidrólisis de un compuesto de fórmula I, en el que
 $B=C<$ representa $H_2C<$ y R^1 es un grupo alcanilo, un
grupo alquilsulfonilo o un grupo benzoilo, que puede estar
10 sustituido por un sustituyente, al menos, en cualquier po-
sición o posiciones del núcleo fenílico, cada uno de estos
sustituyentes puede estar seleccionado del grupo formado
por un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un
grupo alcoxi inferior. La hidrólisis se realiza, preferi-
blemente, por calefacción a reflujo en presencia de hidró-
15 xido sódico en un alcohol.

El compuesto de fórmula I en el que R^3 y uno de los
sustituyentes R^4 y R^5 forman un enlace sencillo, pueden
prepararse por deshidrogenación de un compuesto de fórmu-
la I, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un áto-
20 mo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidro-
ximetilo o un grupo alcaniloximetilo inferior y R^5 es un
átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior. La reac-
ción se realiza, preferiblemente, a una temperatura compren-
dida entre 0 y 100°C, durante varias horas hasta veintenas
de horas, en presencia de un agente deshidrogenante, tal
25 como cloro o bromo, en presencia o en ausencia de un di-
solvente inerte, tal como cloroformo, dicloroetano, benceno,
tolueno o ácido acético.

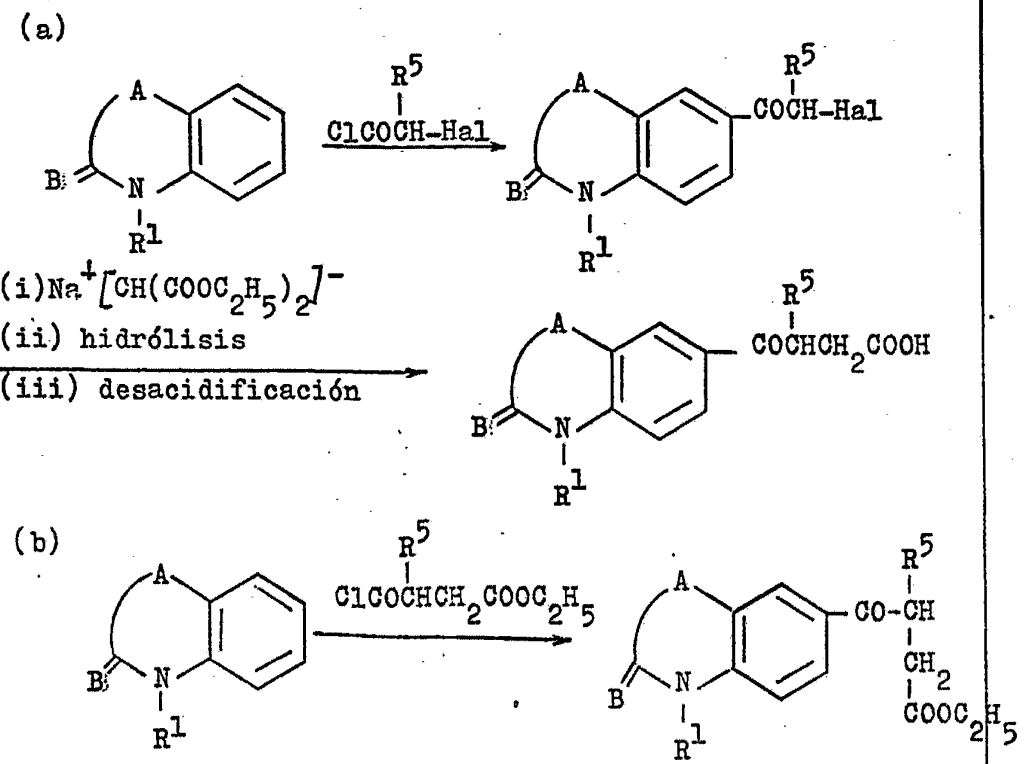
El compuesto de fórmula I, en el que A es un grupo
vinileno, que puede estar sustituido por un grupo alquilo
inferior, puede prepararse por deshidrogenación de un com-
30

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

puesto de fórmula I, en el que A representa un grupo etileno, que puede estar sustituido por un grupo alquilo inferior. La reacción se realiza, preferiblemente, a temperatura ambiente o a reflujo, durante varias horas hasta veintenas de horas, en presencia de un agente deshidrogenante, tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, 2,3,5,6-tetracloro-1,4-benzoquinona o paladio-carbono en un disolvente inerte, tal como metanol, benceno, tolueno, xileno o dioxano.

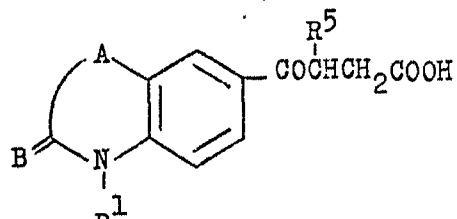
Los compuestos de la presente invención pueden convertirse, según métodos convencionales, en las sales correspondientes por adición de ácido, por reacción con varios ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, maléico, fumárico, oxálico y cítrico.

Los compuestos de partida de fórmulas II y III pueden prepararse por métodos convencionales, como los descritos en el siguiente esquema de reacción:



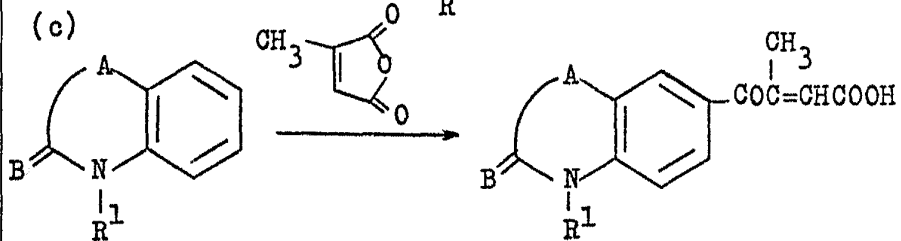
1

hidrólisis



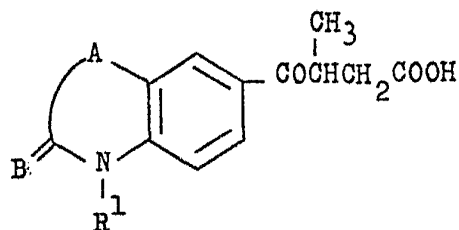
5

(c)



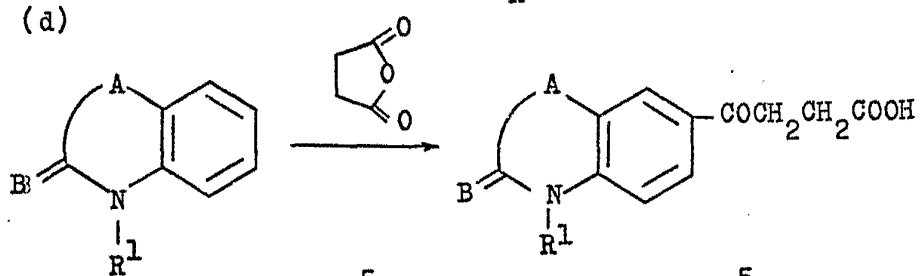
10

reducción
catalítica



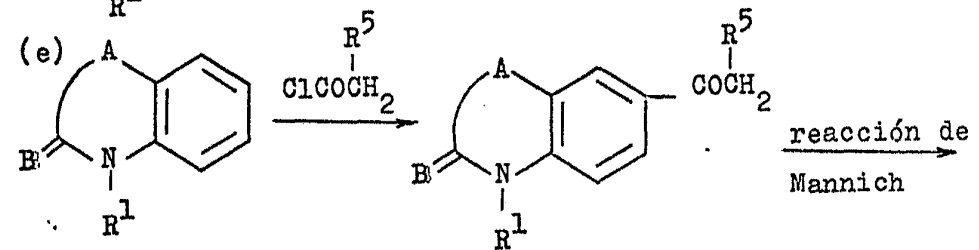
15

(d)

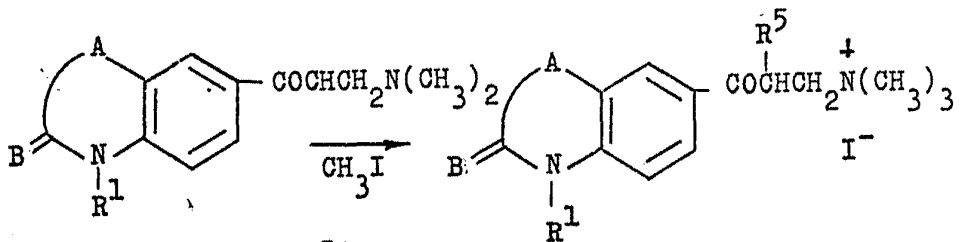


20

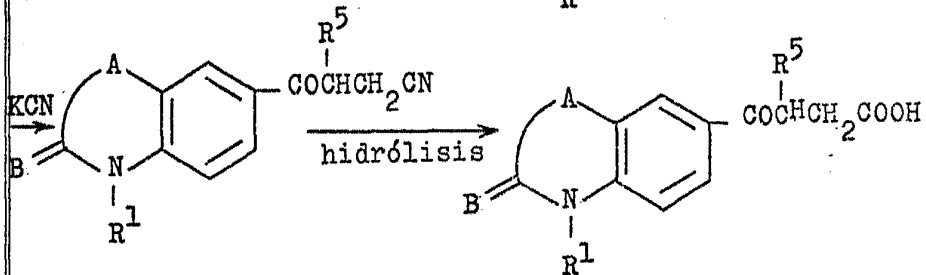
(e)

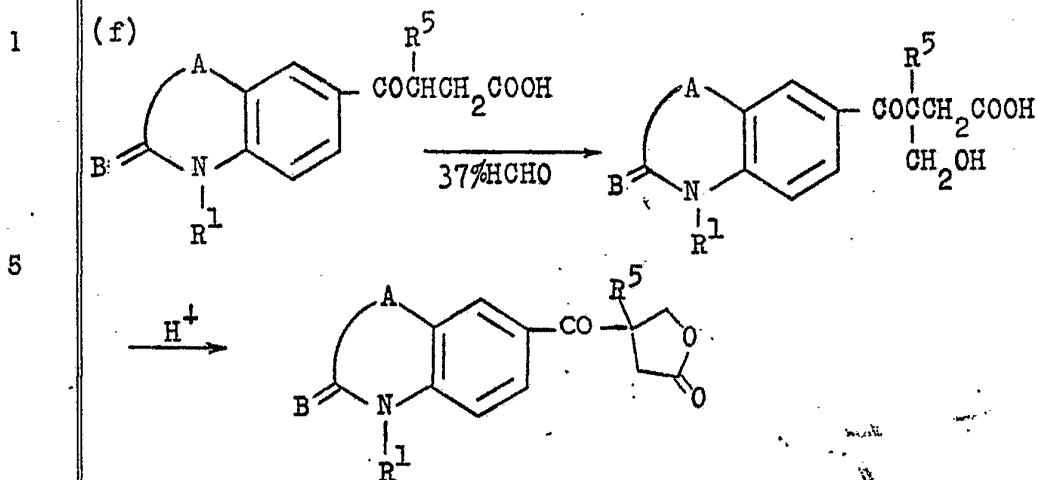


25



30





Ejemplos de compuestos de partida

- 15
- 20
- 25
- (1) Acido 4-oxo-4-(1-metil-2-oxoindolin-5-il)-3-metilbutanoico, de punto de fusión 180-182°C;
 - (2) Acido 4-oxo-4-(1-metil-2-oxoindolin-5-il)butanoico, de punto de fusión 236-240°C;
 - (3) Acido 4-oxo-4-(indolin-5-il)-3-metilbutanoico, de punto de fusión 193-195°C;
 - (4) Acido 4-oxo-4-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-3-metilbutanoico;
 - (5) Acido 4-oxo-4-(1,4,4-trimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-3-metilbutanoico, de punto de fusión 133-135°C;
 - (6) Acido 4-oxo-4-(4-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-3-metilbutanoico, de punto de fusión 172-174°C;
 - (7) Acido 4-oxo-4-(1,4,4-trimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)butanoico, de punto de fusión 194-197°C;
 - (8) 4-(1-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)carbonil-γ-butirolactona, de punto de fusión 135-138°C; y
 - (9) 4-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)carbonil-γ-butirolactona, de punto de fusión 142-144°C.

Los compuestos de fórmula I y las sales correspon-

1 dientes por adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, tienen actividades inhibitoras de la agregación plaquetaria y actividades antihipertensoras, tal como se demuestra por ejemplo, en las pruebas siguientes:

5 Métodos de pruebas

I. Actividad inhibitora de la agregación plaquetaria en ratas y conejos.

10 Se utilizó un grupo de 4-6 ratas (250-300 g.) o 3 conejos (3-3,5 Kg.). La sangre se obtuvo 2 horas después de un tratamiento oral con los compuestos de prueba. La agregación plaquetaria de plasma rico en plaquetas se indujo por adición de adenosina difosfato $1,5 \times 10^{-5}$ M (de concentración final) y se midió con un agregómetro de seis canales tipo Born (G.V.R. Born, J.Physiol. 162, 67 (1962)). Los resultados se incluyen en la Tabla I siguiente como porcentaje de inhibición de la agregación en comparación con el grupo de control.

15 II. Actividad antihipertensora en ratas espontáneamente hipertensas.

20 Se utilizó un grupo de ratas espontáneamente hipertensas, (300-350 g.). La presión sanguínea en la cola se determinó inmediatamente antes y 5 horas después del tratamiento oral con los compuestos de prueba, con un manómetro para cola de rata (NARCO, PE-300), sin administración de anestesia. La rata se calentó a 40°C durante 10 minutos. El aparato detecta los pulsos de flujo sanguíneo en la cola mediante un sensor de pulso. El flujo de sangre arterial se interrumpió aplicando presión a la cola mediante un aro neumático. El flujo de sangre reapareció cuando la presión del aro disminuyó. El valor fue, aproximadamente, igual al máximo de presión sanguínea. Los resultados se incluyen en la Tabla I siguiente como mm Hg de disminución de la presión

25
30

1 sanguinea máxima a las 5 horas después del tratamiento.

Compuestos de prueba

5 Compuesto A: 6-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona

Compuesto B: 6-(5-Acetoximetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona

10 Compuesto C: 6-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona

Compuesto D: 6-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona

15 Compuesto E: 6-(5-Hidroximetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona

Compuesto F: 6-(5-Hidroximetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona

20 Compuesto G: 6-(5-Etil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona

Compuesto H: 6-(5-Hidroximetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona

25 Compuesto I: 6-(5-Acetoximetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona

Compuesto J: 6-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona

30 Compuesto K: 6-[5-Metil-2-(2-morfolinoetil)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il]-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona clorhidrato hemihidrato.

Resultados

Tabla I

Compuesto	Dosis (mg/kg, oral)	Porcentaje de inhibición de la agregación plaquetaria		Disminución de la presión sanguínea en la cola (mm Hg) de ratas espontáneamente hipertensas
		Rata	Conejo	
A	0,03	62	93 [±] 2 (SE)	
	0,10	61		
	0,30			23
	1,0			56
B	3	51	85 [±] 6	31
	30			62
C	3	59	93 [±] 1	48
	30			63
D	0,1	38	78 [±] 6	
	0,3			16
	3,0			71
E	10	43	48 [±] 16	
	30			
F	3	62		
	30			92
G	3	34		
H	3	46		
I	3	46		
	30			47
J	3	35		
K	3	51	75 [±] 8	45

Los agentes inhibidores de la agregación plaquetaria son útiles en la profilaxis o en la terapia de tromboembolias inducidas por plaquetas, y en la modificación de

1 otros procesos patológicos, en los que intervienen las pla-
quetas, tales como la arterioesclerosis de humanos. Por tan-
to, estos agentes son útiles como fármacos para el tratamien-
to de pacientes con las siguientes enfermedades o desórde-
5 nes: (i) desórdenes cerebrovasculares, tales como los ata-
ques isquémicos pasajeros, ceguera pasajera monocular o in-
farto completo, (ii) enfermedades isquémicas del corazón,
tales como infarto de miocardio, (iii) trombosis en otras
arterias, (iv) trombosis microcirculatoria y (v) trombosis
venosa. Estos agentes también se usan en pacientes con vál-
10 vulas de corazón o conexiones arterio-venosas protésicas,
y son útiles como agentes antihipertensores.

Los compuestos de fórmula I y las sales correspon-
dientes por adición de ácido, farmacéuticamente aceptables,
pueden administrarse con seguridad como fármacos antitrom-
bóticos o antihipertensores, tanto solos, como en forma de
15 preparaciones farmacéuticas con un excipiente o aditivo ade-
cuado y convencional, por vía oral, sin efectos secundarios
perjudiciales para los pacientes.

La composición farmacéutica puede tener la forma de
tabletas, gránulos, polvos o cápsulas, para administración
20 oral o disolución inyectable para administración subcutánea
o intramuscular. La elección de un excipiente viene determi-
nada por la forma preferida de administración, la solubili-
dad de los compuestos y la práctica farmacéutica habitual.

Ejemplo de formulación

25 Las tabletas de 10 mg. se preparan a partir de las
composiciones siguientes:

30	Compuesto A	10,0 mg.
	Lactosa	32,0 mg.
	Celulosa microcristalina	4,7 mg.
	Almidón de maíz	12,0 mg.

1	Estearato magnésico	0,3 mg.
	Talco	1,0 mg.
		<hr/>
		60,0 mg.

5 La dosis oral diaria de los compuestos de fórmula I o de sus sales correspondientes por adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, para humanos adultos está comprendida entre 0,1 y 100 mg., pero puede variar dependiendo de la edad, peso, y/o gravedad del estado a tratar, así como de las respuestas a la medicación.

10 Los ejemplos siguientes, que no deben considerarse como limitativos, explican más aún la presente invención:

Ejemplo 1

15 Una disolución de 7 g. de ácido 4-oxo-4-(1-metil-2-oxoindolin-5-il)butanoico y 3 ml. de hidrato de hidrazina en 70 ml. de dimetilformamida se calentó en un baño de agua durante 4 horas. Los cristales precipitados se filtraron y recrystalizaron de dimetilformamida para dar 4 g. de 5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metilindolin-2-ona como prismas de color amarillo claro, de punto de fusión 261-264°C.

20

Ejemplo 2

25 Una disolución de 27 g. de clorhidrato del ácido 4-oxo-4-(indolin-5-il)-3-metilbutanoico y 15 ml. de hidrato de hidrazina en 200 ml. de etanol se calentó a reflujo en un baño de agua durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y se recrystalizaron de etanol, para dar 20 g. de 5-(5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)indolina, como cristales blancos, de punto de fusión 187-189°C.

30

1

Ejemplo 3

5

10

A una disolución de 5-(5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)indolina en 100 ml. de cloroformo se añadió, con agitación, 5 ml. de trietilamina. A la mezcla se le añadieron, gota a gota, 3 ml. de anhídrido acético. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de mantenerla a temperatura ambiente durante una hora. Los cristales residuales se filtraron, se lavaron con agua y se recristalizaron de etanol, para dar 4,3 g. de 5-(5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-acetilindolina como cristales blancos, de punto de fusión 258-261°C.

Los siguientes compuestos se pueden preparar de forma análoga a la mencionada en los Ejemplos anteriores:

15

5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)indolin-2-ona, punto de fusión 340°C con descomposición;

5-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)indolin-2-ona, punto de fusión 276°C;

5-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metilindolin-2-ona, punto de fusión 213-214°C;

5-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metanosulfonilindolina, punto de fusión 230-232°C;

20

6-(3-Oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinoleina, punto de fusión 210°C;

6-(3-Oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoleina, punto de fusión 166-168°C;

25

6-(3-Oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-(4-fluorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoleina;

6-(3-Oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-(3,4-diclorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoleina;

6-(3-Oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-(4-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoleina;

30

6-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoleina, punto de fusión 154-157°C;

1 6-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-
1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinoleina, punto de fusión
175-178°C;

5 6-(3-Oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-(4-
metilbenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoleina;

5-(5-Butil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)
indolina;

6-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-
1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona, punto de fusión
166-168°C;

10 6-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-
1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona, punto de fusión 300-305°C
con descomposición;

6-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-
1-(4-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoleina, punto de
fusión 236-238°C; y

15 6-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-
1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoleina, punto de fusión 164-
165°C.

Ejemplo 4

20 Una disolución de 2,72 g. de ácido 4-oxo-4-(1-
metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3-metilbutanoi-
co y 1,5 g. de 2-hidrazino etanol en 30 ml. de etanol se
calentó a reflujo en un baño de agua durante 2 horas. La
mezcla se concentró a presión reducida y se añadió agua al
residuo. Los cristales precipitados se filtraron y recris-
25 talizaron de isopropanol para dar 2,5 g. de 6-2-(2-hidroxil-
etil)-5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il-1-metil-
1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona como cristales incoloros,
de punto de fusión 171-173°C.

30

1

Ejemplo 5

5

10

15

20

25

30

A una disolución de 5,4 g. de 6-(5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona en 50 ml. de dimetilformamida se añadieron 1,1 g. de hidruro sódico al 50%. Después de agitar durante 30 minutos, aproximadamente, se añadieron 2,4 g. de bromuro de etilo y la mezcla se agitó a una temperatura de 40°C, aproximadamente, durante una hora. La mezcla de reacción se vertió sobre 200 ml de agua y se extrajo con 100 ml. de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó de etanol para dar 3,7 g. de 6-(2-etil-5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, como cristales incoloros, de punto de fusión 170-172°C.

Los siguientes compuestos se pueden preparar de forma analoga a la mencionada en el Ejemplo anterior:

6-[2-(2-Naftiloxi)etil-5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il]-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto de fusión 127-129°C;

5-[2-(2-Hidroxi)etil)-5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il]-indolina, punto de fusión 117-120°C;

6-(2-Butil-5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto de fusión 109-110°C;

6-(5-Metil-2-octadecil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto de fusión 66-70°C;

6-(2-Docosil-5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto de fusión 65-67°C;

6-(5-Metil-2-pentadecil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto

1 de fusión 68,5-70,5°C;

6-[2-(4-Oxopentil)-5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il]-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto de fusión 80-83°C;

5 6-[2-(10-carbamoildecil)-5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il]-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto de fusión 77-81°C;

6-(2-Heptadecil-5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto de fusión 76-78°C;

10 6-(2-Hexadecil-5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto de fusión 70-71°C; y

5-(2-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metilindolin-2-ona, punto de fusión 200-203°C.

15

Ejemplo 6

A una disolución de 3 g. de 6-(5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona en 30 ml. de dimetilformamida se añadieron 0,9 g. de hidruro sódico al 50%. Después de agitar durante 30 minutos, aproximadamente, se añadieron 1,7 g. de cloruro de 2-morfolinoetilo y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C, aproximadamente, durante una hora. La mezcla de reacción se vertió sobre 200 ml. de agua enfriada con hielo y se extrajo con 150 ml. de cloroformo. El extracto se secó sobre carbonato potásico y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió cloruro de hidrógeno alcohólico y los cristales precipitados se filtraron. La recristalización de isopropanol dió 2,5 g. de hidrocloreto de 6-5-metil-2-(2-morfolinoetil)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il -1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, de punto de fusión 243-246°C.

25

30

1 Los siguientes compuestos se pueden preparar de mane-
ra análoga a la mencionada en los Ejemplos anteriores:

5 Hidrocloruro de 6-[5-metil-2-(2-morfolinoetil)-3-oxo-
2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-ona hemihidrato, punto de fusión 221-229°C;

Hidrocloruro de 6-[5-metil-2-(3-piperidinopropil)-3-
oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il]-1-metil-1,2,3,4-te-
trahidroquinolin-2-ona, punto de fusión 232-233°C;

10 Dihidrocloruro de 6-[5-metil-2-(3-(4-metilpiperazin-
1-il)propil)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il]-1-
metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona, punto de fusión
257-259°C con descomposición;

Hidrocloruro de 6-[2-(2-Dimetilaminoetil)-5-metil-3-oxo-
2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-ona, punto de fusión 237-239°C con descomposición; y

15 Hidrocloruro de 6-[2-(3-dimetilaminopropil)-5-metil-3-
oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il]-1,4,4-trimetil-1,2,3,4
tetrahidroquinolin-2-ona hidrato, punto de fusión 220-224°C.

Ejemplo 7

20 Una mezcla de 20 g. de ácido 4-oxo-4-(1,4,4-trimetil-
2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3-metilbutanoico,
10 g. de hidrato de hidrazina y 200 ml. de etanol se ca-
lentó a reflujo durante una hora. Después de enfriar, los
cristales precipitados se filtraron y recristalizaron de
etanol para dar 15,1 g. de 6-(5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetra-
hidropiridazin-6-il)-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroqui-
nolin-2-ona, de punto de fusión 238-241°C.

Ejemplo 8

30 A una mezcla de 6 g. de 6-(5-metil-3-oxo-2,3,4,5-
tetrahidropiridazin-6-il)-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-ona y 60 ml. de dimetilformamida se añadieron

1 1,8 g. de hidruro sódico. Después de 30 minutos, se añadieron a la mezcla 4,6 g. de bromuro de butilo y la mezcla resultante se agitó durante una hora. Después de completada la reacción, la mezcla se vertió sobre agua enfriada con
5 hielo y los cristales precipitados se filtraron y recrystalizaron de una mezcla de etanol y agua para dar 5,2 g. de 6-(2-butil-5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, de punto de fusión 137-139°C.

10 Ejemplo 9

A una mezcla de 12 g. de 6-(5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-4-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona y 200 ml. de ácido acético se añadieron, gota a gota, 8,4 g. de bromuro. La mezcla se calentó con agitación a 60-70°C, durante 3 horas y entonces el disolvente se destiló a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y el precipitado se filtró. Por recrystalización de ácido acético se obtuvieron 6,5 g. de 6-(5-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-6-il)-4-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, de punto de fusión superior a 300°C.

20 Ejemplo 10

Una mezcla de 5,4 g. de 6-(5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, 5,5 g. de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona y 500 ml. de benceno se calentó a reflujo durante 48
25 horas. Después de enfriarlo, los cristales del precipitado se filtraron. El filtrado se lavó con una disolución de hidróxido sódico al 10% y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se destiló a presión reducida. El residuo y los cristales se combinaron y purificaron por medio de una columna de cromatografía. Los cristales resultantes se recryst-

30

1 talizaron de metanol para dar 1,5 g. de 6-(5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2-dihidroquinolin-2-ona, de punto de fusión 248-251°C.

5 Los siguientes compuestos se pueden preparar de forma análoga a la mencionada en los Ejemplos anteriores:

6-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona, punto de fusión 223-225°C;

10 6-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona, punto de fusión 275-278°C;

6-(3-Oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona, punto de fusión 233-235°C;

15 6-(2,5-Dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona, punto de fusión 165-169°C;

6-(5-Metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-6-il)-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona, punto de fusión 270-274°C;

20 6-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,4-dimetil-1,2-dihidroquinolin-2-ona;

6-(5-Metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2-dihidroquinolin-2-ona;

6-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-etil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona;

25 6-(5-Etil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona;

6-(2-Etil-5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona;

6-(5-Etil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,4-dimetil-1,2-dihidroquinolin-2-ona;

30 6-(5-Metil-2-propil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-

1 6-il)-1,4-dimetil-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-(2,5-Dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-6-il)-1,4-
dimetil-1,2-dihidroquinolin-2-ona; y
6-(5-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-
5 1-butil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona.

Ejemplo 11

Una disolución de 4,9 g. de 4-(1-metil-2-oxo-1,2,
3,4-tetrahidroquinolin-6-il)carbonil- δ -butirolactona y
3,0ml. de hidrato de hidrazina al 85% en 50 ml. de etanol
10 se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reac-
ción se concentró a presión reducida y se añadió agua en-
friada con hielo al residuo. La mezcla se dejó estar, los
cristales precipitados se filtraron y recristalizaron de
agua para dar 2,5 g. de 6-(5-hidroximetil-3-oxo-2,3,4,5-
15 tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquino-
lin-2-ona, como prismas incoloros, de punto de fusión 201-
204°C.

Ejemplo 12

Una disolución de 13,6 g. de 6-(5-hidroximetil-3-
20 oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-te-
trahidroquinolin-2-ona, 5,8 g. de anhídrido acético y 10
ml. de trietilamina en 300 ml. de cloroformo se calentó a
reflujo en un baño de agua durante 3 horas. La mezcla de
reacción se lavó con agua, se secó sobre carbonato potásico
25 y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió
sobre una pequeña cantidad de acetato de etilo. Después de
que la disolución se dejó estar, los cristales precipita-
dos se filtraron y recristalizaron de isopropanol para dar
7,3 g. de 6-(5-acetoximetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirida-
zin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona en forma
30 de agujas, de punto de fusión 149-153°C.

1 Los siguientes compuestos se pueden preparar de forma analoga a la mencionada en los Ejemplos anteriores:

5 6-(5-Hidroximetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto de fusión 325-330°C;

6-(5-Hidroximetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto de fusión 241-243°C;

10 6-(5-Hidroximetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto de fusión 198-200°C;

6-(5-Acetoximetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto de fusión 157-159°C;

15 6-(5-Hidroximetil-5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto de fusión 218-219°C;

6-(5-Acetoximetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto de fusión 230-232°C;

20 6-(5-Butiriloximetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto de fusión 93-98°C;

6-(5-Hidroximetil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona;

6-(5-Hidroximetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,4-dimetil-1,2-dihidroquinolin-2-ona;

25 6-(5-Hidroximetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, punto de fusión 222-223°C;

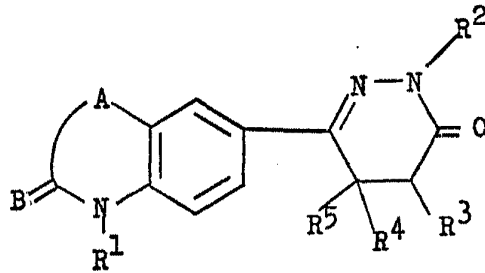
6-(2-Butil-5-hidroximetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona; y

30 6-(5-Acetoximetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-

6-11)-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona.

REIVINDICACIONES

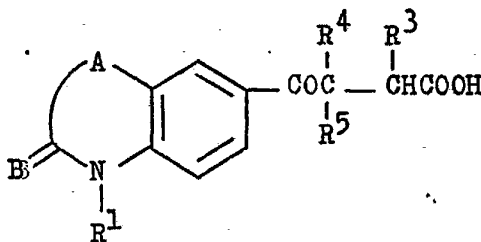
1.- Un procedimiento para producir un compuesto de piridazinona, de fórmula



y una sal correspondiente por adición de ácido, farmacéu-
ticamente aceptable, donde A representa un grupo metileno,
etileno o vinileno, en el caso de que A es un grupo etile-
no o vinileno, puede estar sustituido por un grupo alquilo
inferior; B=C < representa O=C < o H₂C < ; R¹ representa
un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo
alcanoilo, un grupo alquilsulfonilo o un grupo benzoilo,
que puede estar sustituido por, al menos, un sustituyente
en cualquier posición o posiciones del núcleo fenílico, ca-
da uno de estos sustituyentes puede estar seleccionado, in-
dependientemente, del grupo formado por un átomo de halógeno
un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; R²
representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un
grupo hidroxialquilo inferior, un grupo carbamoilalquilo,
un grupo naftiloxialquilo, un grupo oxoalquilo o un grupo
(R⁶)(R⁷)N-(CH₂)_n-, donde R⁶ y R⁷ representan, cada uno,
un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o R⁶ y
R⁷, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un
heterociclo y n es 2 ó 3; R³ representa un átomo de hidró-
geno; R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo
inferior, un grupo hidroximetilo o un grupo alcanoiloxime-

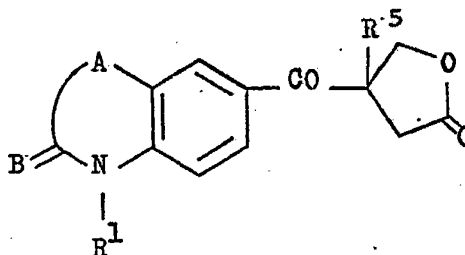
1 tilo inferior; y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; o R³ y uno de R⁴ y R⁵, juntos, forman un enlace sencillo, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula

5



10 donde cada símbolo conserva la significación mencionada, o un derivado funcional correspondiente, o un compuesto de fórmula

15



donde cada símbolo conserva la significación mencionada, con un compuesto de fórmula

20



donde R² conserva la significación mencionada anteriormente, o un hidrato correspondiente, y, posteriormente, si se desea, el producto obtenido puede ser esterificado, alquilado, acilado, sulfonado, deshidrogenado o convertido en una sal por adición de ácido, farmacéuticamente aceptable.

25

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UN COMPUESTO DE PIRIDAZINONA.

30

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de veintisiete páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 17 Octubre de 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30