

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de ⁽¹⁸⁾ ~~Patente~~ con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

NÚMERO 75671	(19) A1
FECHA DE PRESENTACION - 2 DIC. 1978	

PATENTE DE INVENCION

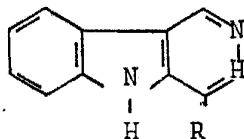
(20) PRIORIDADES:		
(21) NUMERO	(22) FECHA	(23) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDRAZINO Y AMINO PIRIDAZINO (4,5-b) INDOLES".		
(71) SOLICITANTE (ES)		
LABORATORIOS COMERCIALES E INDUSTRIALES FARMACEUTICOS, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Bide-Berri, s/n - BERRIOPLANO (Pamplona).		
(72) INVENTOR (ES)		
Antonio Monge, Ignacio Aldana y Eldiberto Fernández, que ceden sus derechos a la empresa solicitante.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. MIGUEL FERNANDEZ-LOAYSA PINZON.		

EC/dg/ 2.017-B.-

POOR QUALITY

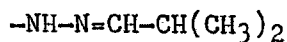
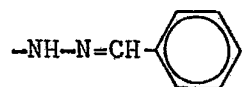
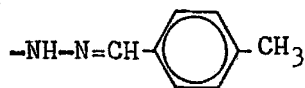
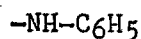
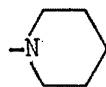
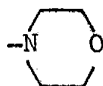
1
5
La presente memoria descriptiva tiene como fin la declaración del objeto sobre el cual ha de recaer el privilegio de explotación industrial y comercial, exclusivo en el territorio nacional de una Patente de Invención, de acuerdo con la vigente Legislación sobre Propiedad Industrial, que como el enunciado indica, se trata de "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDRAZINO Y AMINO PIRIDAZINO (4,5-b) INDOLES".

10
La presente invención conforme se indica en su enunciado se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de piridazino (4,5-b) indoles, que tienen la siguiente estructura.

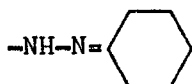
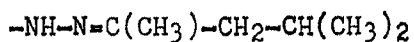


(Fórmula I)

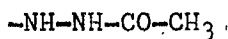
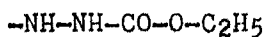
donde R, representa un radical elegido entre los siguientes:



1

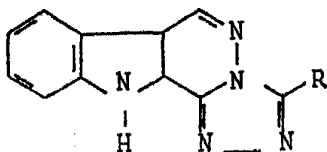


5



así como los compuestos referibles a la estructura:

10



(Fórmula II)

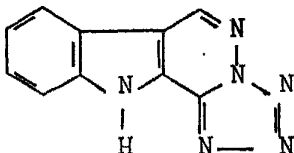
donde R representa un radical elegido entre los siguientes:

15



20

y además el compuesto cuya fórmula desarrollada es:



(Fórmula III)

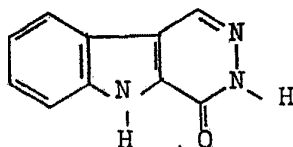
25

los cuales compuestos tienen interés en medicina humana.

El procedimiento se caracteriza esencialmente porque el compuesto de fórmula general

30

1

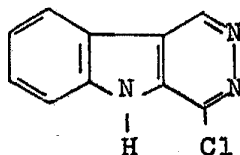


5

(Fórmula IV)

se le hace reaccionar con oxiclورو de fósforo, obteniéndose la cloroimina correspondiente

10



(Fórmula V)

15

la cual por su parte se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general



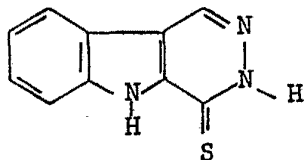
(Fórmula VI)

20

que corresponde a la MORFOLINA, PIPERIDINA, ANILINA, HIDRAZINA, usando como disolventes las mismas aminas a su temperatura de ebullición y obteniéndose compuestos de fórmula general (VII).

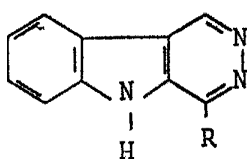
Tambien se ha utilizado un procedimiento, que a partir del compuesto de fórmula IV por tratamiento con pentasulfuro de fósforo en xileno, a su temperatura de ebullición, rinde el compuesto:

25

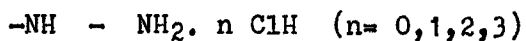
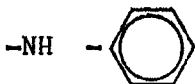
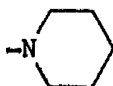
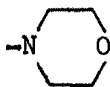


30

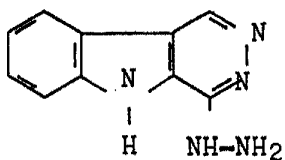
1 el cual por reacción con los compuestos de fórmula general (VI),
arriba descritos, da lugar a productos referibles a la fórmula
(VII):



10 Correspondiendo R a un radical elegido
entre los siguientes:



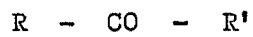
Por tratamiento de 4 - HIDRAZINO-PIRIDAZI-
NO (4,5-b) INDOL de fórmula:



(Fórmula VIII)

30 con compuestos de fórmula general

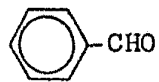
1



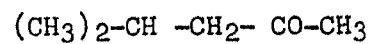
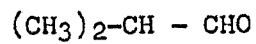
(Fórmula IX)

en donde R y R' son variables, y corresponden a los compuestos

5

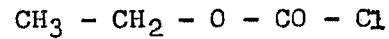
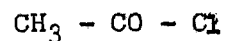


10



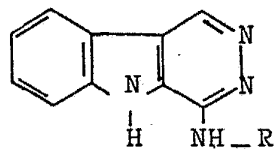
Ciclohexanona

15



se obtuvieron los compuestos de fórmula general:

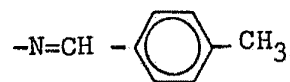
20



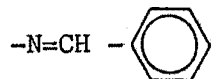
(Fórmula X)

25

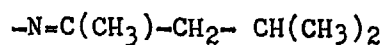
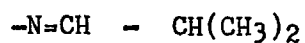
en la que R corresponde a uno de los radicales siguientes:



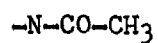
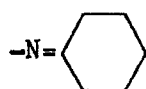
30



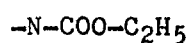
1



5

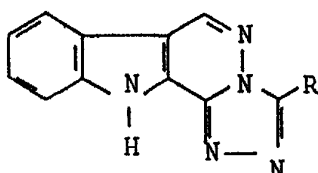


10



Por tratamiento del compuesto de fórmula (VIII), con cloruro de benzoilo, ac. acético, o ac. fórmico, se obtuvieron los compuestos:

15



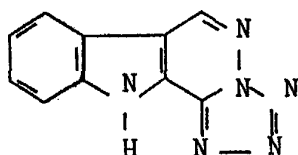
(Fórmula XI)

20

en donde R, es respectivamente, $-C_6H_5$, $-CH_3$, $-H$.

Por tratamiento del compuesto de fórmula (VIII), con nitrito sódico en medio ácido, se obtuvo el compuesto:

25

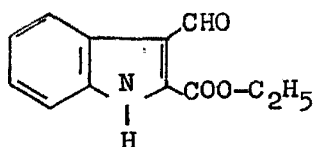


(Fórmula XII)

30

El compuesto de fórmula (IV) se obtuvo

1 preferentemente haciendo reaccionar 3-formil indol-2-carboxilato
de etilo, de fórmula estructural



(Fórmula XIII)

con hidrato de hidrazina.

10 Otro método para la preparación de dicho
compuesto de fórmula (IV), es el tratamiento de indol-2-carbonil-
hidrazina con oxicloruro de fósforo y N,N-dimetilformamida.

15 Para facilitar la comprensión de cuanto
antecede, se describen a continuación unos ejemplos del procedi-
miento según la invención, aunque por razón de su naturaleza pu-
ramente ilustrativa, dichos ejemplos deben ser considerados sin
ningún efecto limitativo, en cuanto al alcance de la protección
que se solicita, y podrán por lo tanto introducirse aquellas va-
riaciones de detalle que la experiencia aconseje, sin que ello
20 menoscabe la esencialidad del contenido de la invención.

EJEMPLO 1

3-HIDRO-4-OXO-PIRIDAZINO (4,5-b) INDOL.

25 A 45 ml (0,5 moles) de N,N-dimetilforma-
mida enfriada en baño de hielo y agitada mecánicamente, se añaden
15 ml. (0,16 moles) de oxicloruro de fósforo, gota a gota, duran-
te 30 minutos.

30 Terminada la adición, se pone la mezcla
a temperatura ambiente y manteniendo la agitación sobre esa solu-
ción se añaden, gota a gota, 19 gr. (0,11 moles) de indol-2- car-
bohidrazina disueltos en la mínima cantidad de N,N-dimetilformami-

1 da. La reacción es exotérmica, por lo que se refrigera con baño de agua fría, para que la temperatura se mantenga entre 8-10° C. La adición se prolonga durante 45 minutos.

5 Terminada la adición, se pone el matraz en baño maría a 40° C. durante 2 horas.

Se hidroliza con hielo, y se pone pH= 8 con solución NaOH 1N. Se deja precipitar. Se filtra, se suspende en un vaso de precipitados con 800 ml. de agua para eliminar sales inorgánicas, y se vuelve a filtrar. Se recristaliza de dioxano.

El rendimiento es del 90%. P.f.= 326-8° C

Análisis para C₁₀H₇N₃O

Calculado : C-64,86 H-3,78 N-22,70

Encontrado : C-64,05 H-4,06 N-23,47

15 IR(BrK), $\nu_{\max.}$ = 1.670 (C=O); 1.630 (C=N);
3.020-3.190 (NH - CO)

RMN (DMSO) δ = 7,1-8,2 (m), 5H (H₃, H₆, H₇, H₈, H₉);

8,7 (s), 1H (H₁); 12,6-13 (s.a.), ¹H(in-

20 dol)

EJEMPLO 2

4-CLORO-5H-PIRIDAZINO- (4,5-b)- INDOL.

25 Una mezcla de 2,4 dihidro-4 oxo - 5H- piridazino- (4,5-B) indol, 1 g. (0,0054 moles) y oxicloruro de fósforo (30 ml.), se pone a ebullición con agitación durante 2 horas. Se enfría se filtra y se lava sucesivamente con éter y ligroina.

Rendimiento 89% . P.f.= 325° C (etanol).

Análisis. C₁₀H₆N₃Cl. HCl (CHNCl) - compatible

30 IR(BrK), $\nu_{\max.}$ = 3.050 (NH indol); 2.520 (=NH-)

1.630 (C=N); 760 (disust. aromat. 1,2)

1 RMN (DMSO); δ = 1,50 (s.b.), 1H (NH); 10,55 (s), 1H (H₁);
8,30-8,70 (dd), 1H(H₉); 7,30-8,10 (m),
3H (H₆₋₈).

5 EJEMPLO 3

3,4-DIHI-DRO-4-TIOCARBONIL-5H-PIRIDAZINO (4,5-b) INDOL.

Una suspensión de 3,4-dihidro-4-oxo-5H-piridazino (4,5-b) indol, 8 g. (0,039 moles) en xileno (60 ml), se añade pentasulfuro de fósforo 3 g. (0,0135 moles) y la mezcla se calienta a ebullición. Se mantiene el reflujo con fuerte agitación durante 6 horas.

10 El producto que cristaliza al enfriar, se filtra y se lava con disulfuro de carbono, dioxano y etanol.

Rendimiento 90%. P.f. = 300° C (DMF-agua)

15 Análisis - C₁₀H₇N₃S - compatible.

IR (BrK); ν max. = 3.400 (m); 3.000-3.150 (NH);

1.620 (C=N); 1.500 (s); 1.240 (N-C=S);

760 (disust. aromat. 1,2)

20 RMN (DMSO); δ = 1,5 (s.b.), 1H (NH-indol); 12,60 (s.b.),
1H (S=C-NH); 9,20 (s), 1H(H₁); 8,00-8,50
(dd), 1H(H₉); 7,10-8,00 (m), 3H (H₆₋₈)

EJEMPLO 4

4-HIDRAZINO-5H-PIRIDAZINO (4,5-b) INDOL.

25 Una mezcla de 3,4-dihidro-4-tiocarbonil-5H-piridazino (4,5-b) indol, 1 g. (0,005 moles) ó el clorhidrato de 4-cloro-5H-piridazino (4,5-b) indol, 1 g. (0,004 mol) e hidrato de hidrazina del 90% (10 ml), se pone a ebullición durante 90 minutos. Al enfriarse, precipita un producto. Se filtra y se lava con agua, y después con etanol y con éter.

30 Rendimiento: 95%. P.f. = 230-231° C (DMF-agua)

IR (BrK), $\nu_{\text{max.}}$ = 3.400 (NH); 2.500-2.700 (=NH-); 1.640⁺
(C=N); 760 (disust. aromat. 1,2)

RMN (DMSO); δ = 9,40 (s), 1H (H₁); 7,65-8,00 (dd),
1H (H₉); 6,90-7,65 (m); 3H (H₆₋₈)

EJEMPLO 5

4-HIDRAZINO-5H-PIRIDAZINO (4,5-b) INDOL, CLORHIDRATO.

Recristalizado el producto anterior de EtOH/ClH, da el correspondiente triclorhidrato. P.f. = 252-254° C
(d)

EJEMPLO 6

4-PIPERIDIN-5H-PIRIDAZINO (4,5-b) INDOL.

Se pone en un matraz con agitación 1 g. (0,004 moles) de 4-cloro-5H-piridazino (4,5-b) indol ó 1 g. (0,005 moles) de 3,4-dihidro-4-tiocarbonil-5H-piridazino (4,5-b) indol., y 10 ml. de piperidina recién destilada.

Se pone a ebullición la mezcla con lo que se disuelve el indol, se mantiene así durante 2 horas la reacción y se deja enfriar. El producto que precipita se filtra y se recristaliza. P.f. = 288-289° C.

	C	H	N
Análisis - C ₁₅ H ₁₆ N ₄ Teórico:	71,40	6,39	22,20
Hallado:	70,88	6,59	21,95

IR (BrK); $\nu_{\text{max.}}$ = 3.400 (NH); 1.640 (C=N); 760 (disust. aromat., 1,2)

RMN (DMSO); δ = 9,5 (s.b.), 1H (NH indol); 8,3-7,3 (m),
5H (H₁, H₆, H₇, H₈, H₉); 3,5 (s), 4H (piper);
1,7 (s), 6H (piper.).

EJEMPLO 7

4-(N²-BENZILIDENHIDRAZINO)-5H-PIRIDAZINO (4,5-b) INDOL.

1 A una suspensión de 4-hidrazino-5H-piridazino (4,5-b) indol, 0,5 g. (0,0025 moles) en dioxano o etanol (30 ml), se añade benzaldehído (0,004 moles).

5 La mezcla se pone a reflujo durante 4 horas y se enfría apareciendo un precipitado amarillo que se separa por filtración.

Rendimiento: 95%. P.f. = 330° C (d) (DMF-agua)

	C	H	N
Análisis elemental - Teórico:	71,07	4,56	24,37
- Hallado:	71,40	4,78	23,98

IR(BrK); ν_{max} = 3.420 (NH); 1.590 (s); 1,615 (s);
1.630 (C=N); 740 (disust. aromat., 1,2);
700 (s); 760 (s).

15 RMN (DMSO); δ = 12,5 (s.b.), 1H (NH-indol); 9,15 (s.b.),
1H (NH-N); 8,42 (s), 1H (H₁); 7,80-8,30
(m), 4H (H₉, CH=N, H₂, H₆); 7,20-7,80 (m),
6H (H₆, H₇, H₈, H₃, H₄, H₅).

20 EJEMPLO 8

IMIDAZOL (3,4-d) PIRIDAZINO (4,5-b) INDOL

25 Se toma 1 g. (0,005 moles) de 4-hidrazino-5H-piridazino (4,5-b) indol, se disuelve en 10 ml. de HCOOH y se pone a reflujo durante 5 horas. Se enfría y se vierte sobre agua, precipitando un sólido blanco que se filtra y recristaliza de N,N-dimetilformamida.

P.f. = 320° C

	C	H	N
Análisis: - Teórico:	58,65	3,11	31,10
- Hallado:	59,01	3,52	31,70

30

1 IR (BrK); $\nu_{\max.}$ = 3.150 (NH indol); 1.650 (C=N);
1.630 (C=N); 740 (disust. aromat., 1,2)

5 RMN (DMSO); δ = 9,78 (s), 1H (H₁); 9,74 (s), 1H
8,30-8,65 (dd), 1H (H₉); 7,60-8,15 (m),
3H (H₆₋₈).

EJEMPLO 9

TRIAZOL (4,5-d) PIRIDAZINO (4,5-b) INDOL.

10 A una mezcla de 4-hidrazino-5H-piridazino
(4,5-b) indol, (400 mg) y de NO₂Na (2 g.) en un matraz, se añaden,
con agitación, 10 ml. de CH₂, diluido con agua.

15 Se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Se filtra y recristaliza de N,N-dimetilformamida.

P.f. = 300± C (d)

	C	H	N
Análisis: - Teórico:	57,14	2,86	40
- Hallado:	57,22	3,27	39,5

20 IR (BrK); $\nu_{\max.}$ = 3.050-3.150 (NH); 1.640 (C=N);
1.620 (C=N); 740 (disust. aromat., 1,2).

25 RMN (DMSO); δ = 9,77 (s), 1H (H₁); 8,30-8,60 (dd),
1H (H₉); 7,60-8,15 (m), 3H (H₆₋₈).

30 Descrita suficientemente la naturaleza del presente invento, así como su realización industrial. sólo cabe añadir que en su conjunto y partes constitutivas es posible introducir cambios de forma, materia y disposición, sin salirse del cuadro del invento, en cuanto tales alteraciones no supongan variación sustancial del mismo.

1 El solicitante, al amparo de los Convenios Internacionales sobre Propiedad Industrial, se reserva el derecho de extender la presente demanda a los países extranjeros si fuera posible, reivindicando la misma prioridad de la presente solicitud.

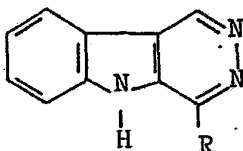
5 Igualmente el solicitante se reserva el derecho de solicitar los adecuados Certificados de Adición, en la forma señalada por la Ley, al introducir en el presente invento cuantos perfeccionamientos se deriven del mismo.

10 NOTA

La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación sobre Propiedad Industrial, deberá recaer sobre "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDRAZINO Y AMINO PIRIDAZINO (4,5-b) INDOLES", en todo de acuerdo con las siguientes

15 REIVINDICACIONES

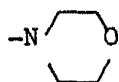
20 1.- Procedimiento para la obtención de hidrazino y amino piridazino (4,5-b) indoles, con la siguiente fórmula general.



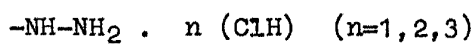
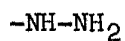
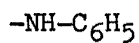
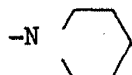
25 donde R, representa un radical elegido entre el grupo constituido por

30

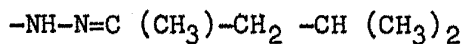
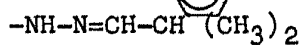
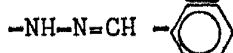
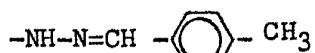
1



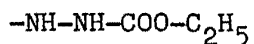
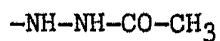
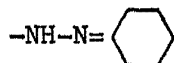
5



10



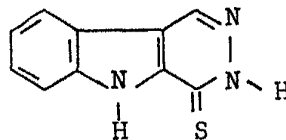
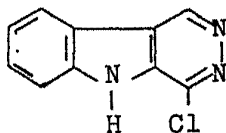
15



20

caracterizado porque los compuestos

25



se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general

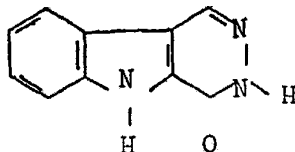


en la que R_1 y R_2 tienen la significación antes expresada.

30

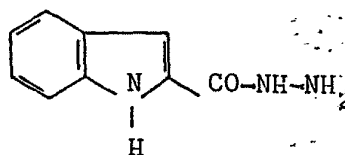
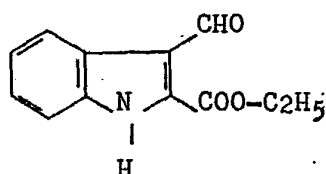
2.- Procedimiento para la obtención de

1 hidrazino y amino piridazino (4,5-b) indoles, en todo de acuerdo
con la reivindicación uno, caracterizado porque los compuestos 4-
5 cloro-5H-piridazino-(4,5-b) indol y 3,4-dihidro-4-tiocarbonil-5H-
piridazino (4,5-b) indol se obtienen preferentemente haciendo
reaccionar 3-Hidro-4-oxo-piridazino (4,5-b) indol, de fórmula es-
tructural:



10 con oxiclóruo de fósforo en caliente y pentasulfuro de fósforo
también en caliente, respectivamente.

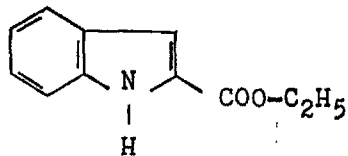
3.- Procedimiento para la obtención de hidrazino y amino piridazino (4,5-b) indoles, en todo de acuerdo
con las reivindicaciones uno y dos, caracterizado porque el com-
15 puesto 3-Hidro-4-oxo-piridazino (4,5-b) indol, se obtiene a partir
de 3-formilindol-2-carboxilato de etilo y de indol 2-carbonilhidrazina de fórmulas:



25 por reacción de los mismos con hidrato de hidrazina y con oxicló-
ruo de fósforo y N,N-dimetilformamida, respectivamente.

4.- Procedimiento para la obtención de hidrazino y amino piridazino (4,5-b) indoles, en todo de acuerdo con
las reivindicaciones uno, dos y tres, caracterizado porque el
compuesto 3-formil-indol-2-carboxilato de etilo se obtiene a
30 partir de indol-2-carboxilato de etilo, de fórmula:

1

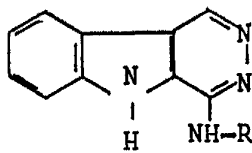


5

por reacción con el complejo formilante formado entre la N,N-dimetilformamida con el oxiclórico de fósforo.

10

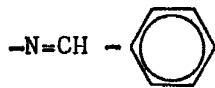
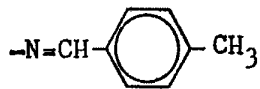
5.- Procedimiento para la obtención de hidrazino y amino piridazino (4,5-b) indoles, en todo de acuerdo con la reivindicación uno, caracterizado porque los compuestos de fórmula general:



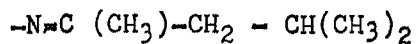
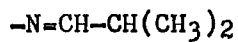
15

en la que R representa un radical elegido entre el grupo constituido por

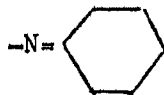
20

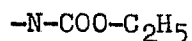
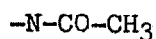


25

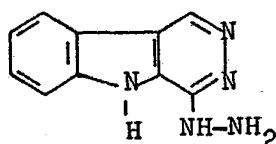


30





han sido obtenidos por reacción del compuesto

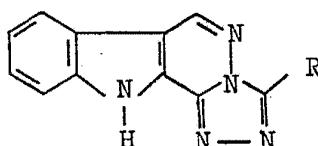


con compuestos de fórmula general:



en la que R y R' tienen la significación ya antes expresada.

6.- Procedimiento para la obtención de hidrazino y amino piridazino (4,5-b) indoles, en todo de acuerdo con las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque los compuestos de fórmula



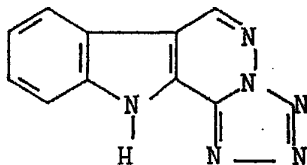
donde R representa un radical elegido entre el grupo constituido por

- H
- CH₃
- C₆H₅

se obtiene por reacciones del compuesto 4-hidrazino-5H-piperazino

1 (4,5-b) indol, con ácido fórmico, ácido acético y cloruro de benzoilo, respectivamente.

7.- Procedimiento para la obtención de hidrazino y amino piridazino (4,5-b) indoles, en todo de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto de la fórmula



se obtiene por reacción de 4-hidrazino-5H-piperazino (4,5-b) indol, con nitrito sódico en medio ácido.

8.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDRAZINO Y AMINO PIRIDAZINO (4,5-b) INDOLES".

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria descriptiva, que consta de diecinueve hojas mecanografiadas por una sola cara.

Madrid,

El Agente Oficial

MIGUEL FERNANDEZ-LOAISA PINZON

2 Dic. 1978

20

25

30