



ESPAÑA

Co
con los datos que figuran
sobre el invento y
tenido de la memoria de la solicitud

5 MAR. 1979

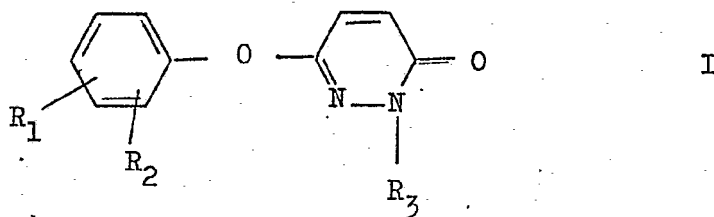
NUMERO	476.449
FECHA DE PRESENTACION	28. DIC. 1978

10 A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
77/12888	28.4.77	Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	469.234
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRIDAZINONA"		
71 SOLICITANTE (S)		
ALBERT ROLLAND S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
49 rue Saint André des Arts, París, Francia		
72 INVENTOR (ES)		
Germaine Nachmias de Thuillier y Sylviane Suzanne Juliette Mondon de Mignonac		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 70.281)

1 La presente invención se refiere a la preparación
de nuevos compuestos químicos derivados de la piridazino-
na-3, y a su utilización en terapéutica como medicamentos,
en particular sicotrópicos y anorexígenos. Estos compuestos
5 responden a la fórmula I:



10 en la que R_1 y R_2 , idénticos y diferentes, representan el
átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo
de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos
15 de carbono, un grupo trifluorometilo, y R_3 representa un ra-
dical alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono mono o polihidro-
xilado, pudiendo estar las funciones alcohol esterificadas
con un ácido benzoico sustituido o no. La invención se re-
fiere también a los productos que por vía metabólica liberan
20 los compuestos de fórmula I.

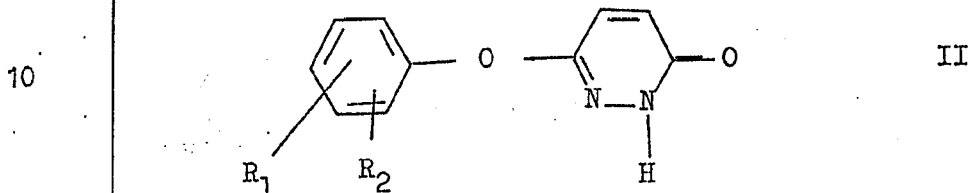
En la fórmula I, R_1 representa de preferencia un
átomo de hidrógeno y R_2 representa de preferencia un átomo
de halógeno, más particularmente de cloro, en posición 4.

25 R_3 representa de modo apropiado un grupo mono- o
dihidroxi alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, estando las
funciones alcoholes no esterificadas o esterificadas por un
ácido benzoico no sustituido o sustituido con halógenos,
grupos alcoholos o alcoxiolos. De preferencia las funciones
alcoholes no están esterificadas.

30 El invento se refiere en particular a la prepara-

1 ción de compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa un
 átomo de hidrógeno, R_2 representa un átomo de cloro o de
 flúor, o un grupo metilo o trifluorometilo y R_3 representa
 5 un grupo hidroxialcohilo, benzoiloxialcohilo, p-cloro, p-
 -metil- o p-metoxibenzoiloxialcohilo o un grupo dihidroxial-
 cohilo.

Según el invento, estos compuestos se preparan
 reemplazando en los productos de fórmula II:

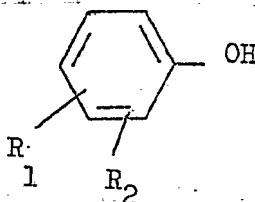


en la cual R_1 y R_2 son tales como los definidos anteriormen-
 te, el átomo de hidrógeno en la posición 2 existente en el
 15 ciclo de piridazinona por un sustituyente R_3 tal como el de-
 finido anteriormente. Este reemplazamiento puede efectuarse
 por reacción en medio básico de un alcohol alifático halo-
 genado de fórmula R_3X o de una acetona alifática halogena-
 da, siendo a continuación la acetona obtenida transformada
 20 en alcohol por reducción catalítica o química para dar los
 productos de fórmula I por reacción del aldehído fórmico
 cuando R_3 está constituido por un solo átomo de carbono o
 por reacción en medio neutro o básico de un epóxido que tie-
 ne de 2 a 4 átomos de carbono.

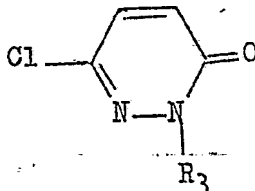
25 Cuando se utiliza un alcohol alifático halogenado
 mono- o polifuncional se pueden obtener todos los grupos R_3 ;
 cuando se utilizan un epóxido se obtiene un grupo R_3 cuyo
 átomo de carbono en posición beta lleva un grupo hidroxilo y
 es igualmente posible obtener así un grupo R_3 dihidroxilado,
 30 utilizando por ejemplo glicidol; cuando se utiliza formal-

1 dehidro se obtiene para R_3 el grupo hidroximetilo; y cuando se utiliza una cetona alifática halogenada se obtiene para R_3 un grupo alcoholo monoxilado en C_3-C_4 .

5 Los compuestos de fórmula I son ventajosamente preparados también por acción, en presencia de una base, de un fenol de fórmula:



10 sobre una cloro-6-piridazinona-3 de fórmula III



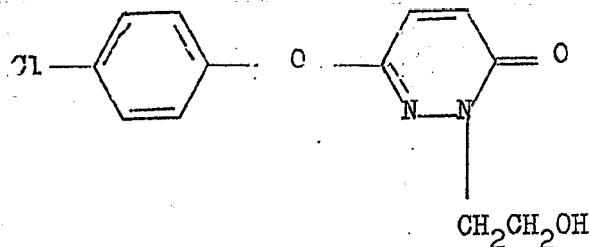
15 fórmulas en las cuales R_1 , R_2 y R_3 tienen los mismos significados que anteriormente.

Las ariloxi-6-hidroxi-2-piridazinonas-3 pueden ser, si es necesario, esterificadas por acción de un ácido benzoico, sustituido o no, o por un derivado de tal ácido tal como el cloruro, anhídrido o éster. Las ariloxi-20 -6-piridazinonas-3, de fórmula II, se preparan por acción de fenoles sobre la dicloro-3,6-piridazina, en presencia de una base, operación que conduce a las ariloxi-3-cloro-6-piridazinonas, de las que se realiza la hidrólisis en medio ácido, y por ejemplo en ácido acético.

25 Los ejemplos siguientes ilustran la invención, sin limitarla por ello. Los puntos de fusión mencionados se han medido en tubo capilar.

Ejemplo 1: (Hidroxi-2-etil)-2-((cloro-4)-fenoxi)-6-piridazinona-3

1



5

a) Se introducen rápidamente 68,6 g (0,7 moles) de anhídrido maleico en una solución a 100°C de 75,6 g (0,7 moles) de diclorhidrato de hidrazina en 500 ml de agua. Tras 3 horas a esta temperatura se deja volver la solución a la temperatura ambiente, y luego se filtra el precipitado de dihidroxi-3,6-piridazina.

10

Rendimiento = 85%, F = 300°C.

15

b) 35 g de dihidroxi-3,6-piridazina y 300 ml de oxiclóruo de fósforo se mantienen a la temperatura de reflujo durante 5 horas. Tras eliminación de las fracciones volátiles por destilación bajo presión reducida, el sólido residual se vierte sobre 500 g de hielo machacado; la mezcla se neutraliza por adición de una solución de amoníaco, y el precipitado que aparece se aísla. Así se obtienen 29 g de dicloro-3,6-piridazina, recristalizable con ciclohexano.

20

F = 68-9°C.

25

c) Una mezcla de 14,9 g de dicloro-3,6-piridazina, 10,45 g de cloro-4-fenol y 13,8 g de carbonato potásico se lleva $\frac{1}{2}$ hora hacia 160°C, y luego se vierte en una solución acuosa diluida de hidróxido sódico. El precipitado que aparece se aísla y recristaliza con un disolvente aromático. Así se obtiene, con 70% de rendimiento, cloro-3-((cloro-4)-fenoxi)-6-piridazina, que funde a 119°C.

30

d) Una solución de 10 g de cloro-3-((cloro-4)-fenoxi)-6-piridazina en 100 ml de ácido acético se mantiene a su tem

1 temperatura de reflujo algunas horas. El precipitado que aparece por enfriamiento se aísla, y luego se recristaliza con butanol. Así se obtiene, con 80% de rendimiento, ((cloro-4)-fenoxi)-6-piridazinona-3, que funde a 202°C.

5 e) Se disuelven 6 g de hidróxido potásico en 60 ml de metanol, y luego 22 g de ((cloro-4)-fenoxi)-6-piridazinona-3, y se lleva la mezcla 30 minutos a la temperatura de reflujo del disolvente. Luego se añaden gota a gota bajo agitación, sin aportación de calor, 10 g de cloro-2-etanol, y luego se mantiene a la temperatura de reflujo aproximadamente 5 horas. El cloruro potásico formado se elimina por filtración en caliente; el producto final precipita de la solución a 5°C.

10 Rendimiento = 80%; F = 142-5°C (recristalización en CH₃OH).

15 Esta última reacción se efectúa con 90% de rendimiento en dimetilformamida, en presencia de hidróxido o de carbonato potásico y, por ejemplo:

20 Se disuelven 5 g de ((cloro-4)-fenoxi)-6-piridazinona-3 y 6,5 g de carbonato potásico en 100 ml de dimetilformamida. Tras 1 hora de calentamiento se introducen 3 g de cloro-2-etanol y se mantiene algunas horas a reflujo. El disolvente se elimina bajo presión reducida, y se obtienen 5,3 g de producto final, que precipita en agua.

25 Método 2)

A) Se llevan a reflujo 4 horas 6 g de dicloro-3,6-piridazina en 50 ml de ácido acético. Se elimina el disolvente bajo presión reducida, y se recristaliza en benceno, para obtener 5 g de cloro-6-piridazinona-3, que funde a 141°C.

30

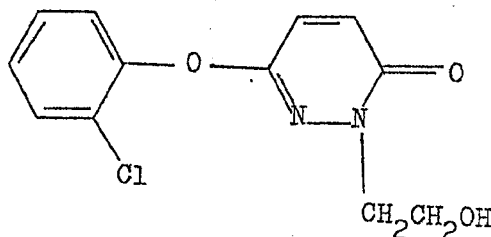
1 B) Se disuelven 4 g del producto obtenido según A), y 6 g
de carbonato potásico, en 50 ml de dimetilformamida. Se
vierten luego en el medio 3 g de cloro-2-etanol, y se
5 mantiene la temperatura 2 horas hacia 70°C. Luego se des-
tila el disolvente y se recristaliza el residuo en ben-
ceno, dando 4 g de producto que funde a 102°C.

10 C) Se disuelven 5 g de cloro-4-fenol en 50 ml de butanol en
el que se ha introducido 1 g de sodio. Tras $\frac{1}{2}$ hora a
100°C se introducen 6,5 g de ((hidroxi-2)-etil)-2-cloro-
-6-piridazinona-2, y la mezcla se lleva a su temperatura
de reflujo varias horas. Se enfría, se neutraliza, se
elimina el disolvente bajo presión reducida, y luego el
resto de los productos de partida, en soluciones acuosas
alcalinas y neutras.

15 Se obtienen, con 50% de rendimiento, 6,8 g de ((hidroxi-
-2)-etil)-2-((cloro-4)-fenoxi)-6-piridazinona-3.

Esta reacción puede realizarse en otros disolventes ta-
les como dimetoxietano o dimetilformamida operando a
100°C, siendo preparado el fenato por acción del hidru-
ro de sodio, de un alcoholato alcalino o de un carbonato
o hidroxido alcalino. Esta reacción puede ser realizada
20 también sin disolvente, en presencia de carbonato de po-
tasio y a una temperatura de aproximadamente 150°C.

25 Ejemplo 2: (Hidroxi-2)-etil-2-((cloro-2)-fenoxi)-6-piridazi-
nona-3



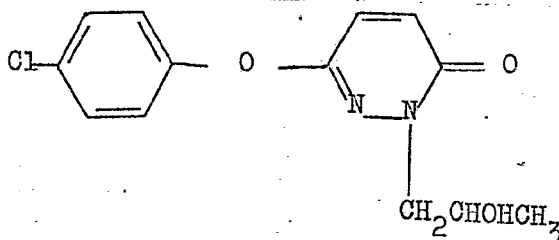
30

170478

1 Se disuelven 2,4 g de sodio en 100 ml de butanol-
 -1-anhidro, y luego 30 g de ((cloro-2)-fenoxi)-6-piridazino
 na-3 preparada como en el ejemplo 1 (F = 182°C), y se lleva
 el medio de reacción 1 hora a 100°C. Entonces se introducen
 5 9 g de cloro-2-etanol, sin aportación de calor, y luego se
 mantiene 9 horas a la temperatura de reflujo. Se elimina el
 disolvente bajo presión reducida, se vierte el residuo en
 50 ml de solución acuosa de hidróxido sódico N, y se extrae
 el producto final en éter etílico.

10 Rendimiento = 40%; F = 78-89°C (éter etílico/éter de petró-
 leo).

Ejemplo 3: ((Hidroxi-2)-propil)-2-((cloro-4)-fenoxi)-6-piri-
 dazinona-3



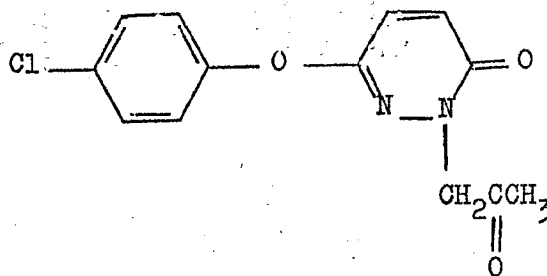
Método 1)

20 Se mantiene 24 horas a reflujo una suspensión de
 11 g de ((cloro-4)-fenoxi)-6-piridazinona-3 en etanol anhi-
 dro, en presencia de gran exceso de óxido de propileno (8 a
 9 g). Tras disolución total se elimina el disolvente bajo
 presión reducida; el aceite residual cristaliza en éter etí-
 lico.

25 Rendimiento = 70%; F = 97-98°C (éter n-butílico).

Método 2)

A) Preparación de oxo-2-propil-((cloro-4)-fenoxi)-6-pirida-
 zinona-3



Se introducen 10 g de ((cloro-4)-fenoxi)-6-piridazinona-3 en una solución de 3 g de hidróxido potásico en 45 ml de metanol, y se lleva a reflujo 30 minutos antes de añadir 4,6 g de cloroacetona. Tras 15 horas de reflujo se elimina la sal potásica por filtración, y luego el disolvente bajo presión reducida. Entonces se vierten 50 ml de solución acuosa de hidróxido sódico N sobre el residuo, y luego se extrae el producto final con cloroformo. Rendimiento = 40%; F = 120°C (éter isopropílico).

B) Reducción

2,7 g del producto antes obtenido se ponen en suspensión en 500 ml de metanol. Se introducen poco a poco 0,2 g de borohidruro sódico. Tras 30 minutos de agitación se añaden 50 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 2N, se evapora el metanol y se extrae el producto final con cloroformo.

Rendimiento = 30%.

Ejemplo 4: Hidroximetil-2-((cloro-4)-fenoxi)-6-piridazinona-3

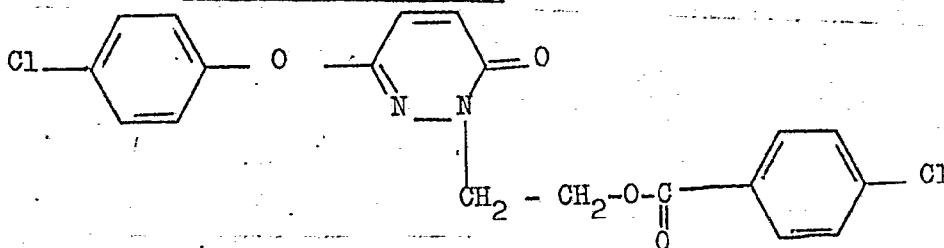
En una solución a reflujo de 7 g de ((cloro-4)-fenoxi)-6-piridazinona-3 en 100 ml de etanol se vierten 30 ml de aldehído fórmico en solución acuosa (al 20%), y luego, 1 hora después, de nuevo 30 ml.

Al cabo de 3 horas de reflujo se concentra la solución a la mitad, se introducen 100 ml de agua en el medio, del que se

1 extraen 4,5 g de producto final con cloroformo.

Tras recristalización en benceno, funde a 162°C (con descomposición).

5 Ejemplo 5: ((cloro-4)-benzoiloxi-2'-etil)-2-((cloro-4)-feno-
xi)-6-piridazinona-3



10 Se añaden gota a gota 4 g de cloruro de (cloro-4)-
benzofilo a 100 ml de una solución de 5,3 g de (hidroxi-2)-
etil-2-((cloro-4)-fenoxi)-6-piridazinona-3 y 2,5 g de tri-
etilamina en cloroformo. Tras 5 a 6 horas a reflujo, la so-
lución se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico,
15 una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico, y luego
agua. Tras desecación y eliminación del disolvente, el
residuo se recristaliza con éter isopropílico, dando el pro-
ducto final puro.

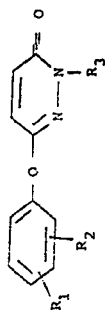
Rendimiento = 55%; F = 109-10°C.

20 Los compuestos de los ejemplos siguientes han si-
do preparados aplicando uno de los modos de operación des-
critos en los ejemplos 1 a 5, con rendimientos equivalentes.

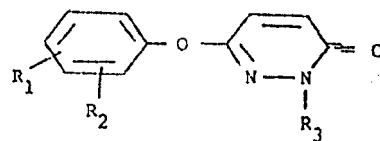
25


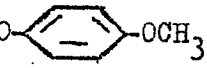
30

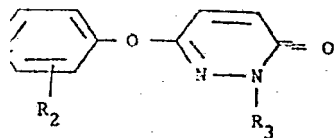
170478

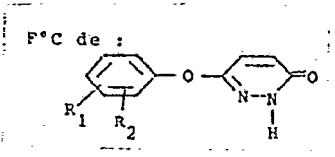




Ejemplo nº	R ₁	R ₂	R ₃	FºC	FºC de I
6	Cl-4	H	CH ₂ CHOHCH ₂ OH	98-98,5	202
7	Cl-4	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	77-78	202
8	Cl-4	H	CH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	109-110	202
9	CH ₃ -2	H	CH ₂ CH ₂ OH	68-69	170
10	F-4	H	CH ₂ CH ₂ OH	116-117	165
11	CH ₃ -4	H	CH ₂ CH ₂ OH	122-123	170
12	CF ₃ -3	H	CH ₂ CH ₂ OH	111-112	131
13	Cl-4	H	CH ₂ CHOHCH ₂ CH ₃	97-98	202
14	Cl-4	H	CH ₂ CH ₂ OCOC ₆ H ₅	104	202
15	Cl-4	H	CH ₂ CH ₂ OCO-C ₆ H ₄ -CH ₃	108	202
16	Cl-4	H	CH ₂ CH ₂ OCO-C ₆ H ₄ -OCH ₃	90	202
17	Cl-3	H	CH ₂ CH ₂ OH	78	144
18	C ₂ H ₅ O-2	H	CH ₂ CH ₂ OH	100	152
19	CH ₃ O-4	H	CH ₂ CH ₂ OH	88	194
20	Br-4	H	CH ₂ CHOHCH ₂ OH	102	191
21	CH ₃ -2	CH ₃ -3	CH ₂ CH ₂ OH	122	212



Ejemplo nº	R ₁	R ₂	R ₃	FºC
6	Cl-4	H	CH ₂ CHOHCH ₂ OH	98-98,5
7	Cl-4	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	77-78
8	Cl-4	H	CH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	109-110
9	CH ₃ -2	H	CH ₂ CH ₂ OH	68-69
10	F-4	H	CH ₂ CH ₂ OH	116-117
11	CH ₃ -4	H	CH ₂ CH ₂ OH	122-123
12	CF ₃ -3	H	CH ₂ CH ₂ OH	111-112
13	Cl-4	H	CH ₂ CHOHCH ₂ CH ₃	97-98
14	Cl-4	H	CH ₂ CH ₂ OCOC ₆ H ₅	104
15	Cl-4	H	CH ₂ CH ₂ OCO- 	108
16	Cl-4	H	CH ₂ CH ₂ OCO- 	90
17	Cl-3	H	CH ₂ CH ₂ OH	78
18	C ₂ H ₅ O-2	H	CH ₂ CH ₂ OH	100
19	CH ₃ O-4	H	CH ₂ CH ₂ OH	88
20	Br-4	H	CH ₂ CHOHCH ₂ OH	102
21	CH ₃ -2	CH ₃ -3	CH ₂ CH ₂ OH	122



R ₃	F ^o C	F ^o C de : 
H ₂ CHOHCH ₂ OH	98-98,5	202
H ₂ CH ₂ CH ₂ OH	77-78	202
H ₂ C(CH ₃) ₂ OH	109-110	202
H ₂ CH ₂ OH	68-69	170
H ₂ CH ₂ OH	116-117	165
H ₂ CH ₂ OH	122-123	170
H ₂ CH ₂ OH	111-112	131
H ₂ CHOHCH ₂ CH ₃	97-98	202
H ₂ CH ₂ OCOC ₆ H ₅	104	202
	108	202
	90	202
I ₂ CH ₂ OH	78	144
I ₂ CH ₂ OH	100	152
I ₂ CH ₂ OH	88	194
I ₂ CHOHCH ₂ OH	102	191
I ₂ CH ₂ OH	122	212

1 Los ensayos toxicológicos y farmacológicos en ani-
males han puesto en evidencia la débil toxicidad de estos
compuestos, sus propiedades anorexígenas y sus propiedades
sicotrópicas de tipo analéptico, asociadas a veces a una
5 importante actividad ansiolítica.

Las DL_{50} por vía oral, determinadas en ratones y
calculadas según un método descrito en Journal Pharmacol.
Exp. Ther. 96, 99-113 (1949) son siempre iguales o superio-
res a 750 mg/kg.

10 La actividad sicotrópica de los compuestos de la
invención ha sido puesta en evidencia, y su naturaleza pre-
cisada, por diferentes ensayos de los que algunos se presen-
tan a continuación.

- Actividad de tipo sicoanaléptico:

15 Se manifiesta por un aumento de la vigilancia en ratones,
observada, por ejemplo, para el compuesto del ejemplo 1,
tras administración por vía oral de una dosis correspon-
diente a 10 mg/kg. Además, aparece un aumento de la moti-
lidad y de la exploración en ratones sometidos al "ensayo
20 del tubo". Las DE_{50} de los compuestos de los ejemplos 1 y
3 son de 50 mg/kg para la vía oral, para estos ensayos.

- Actividad de tipo antidepresivo:

25 Se admite que un compuesto tiene actividad antidepresiva
cuando su administración disminuye la hipotermia de rato-
nes a los que se han inyectado por vía intraperitoneal 3
mg/kg de reserpina; el compuesto del ejemplo 1 actúa cuan-
do se administra por vía oral a 25 mg/kg, y la mayor par-
te de los compuestos según la invención tienen una dosis
30 mínima activa próxima a 100 mg/kg.

1 - Actividad de tipo ansiolítico:

Se pone en evidencia por el "ensayo de las 4 placas" descrito en "Eur. J. Pharm. 4 145-51 (1968)". Algunos de los compuestos según la invención, aunque no tengan actividad sicoanalítica neta a dosis muy baja, son activos en este ensayo, tales como los compuestos de los ejemplos 8 y 15 ($DE_{50} = 50$ mg/kg) ó 6 ($DE_{50} = 75$ mg/kg). Las DE_{50} determinadas son en general inferiores a 100 mg/kg.

5 - Actividad anticolinérgica:

10 Como los sicoestimulantes y antidepresivos tricíclicos, los derivados de la invención tienen actividad anticolinérgica. En efecto, su administración previa por vía oral disminuye los temblores de ratones, causados por inyección intraperitoneal de 0,5 mg/kg de oxotremorina. Por ejemplo, la DE_{50} del compuesto del ejemplo 1 es de 25 mg/kg, la del ejemplo 3 de 40 mg/kg.

15 - Actividad anorexígena:

20 La anorexia en ratones, provocada por administración oral de los compuestos, ha sido estimada en función de la cantidad de alimento tomado por los animales durante la hora siguiente a la administración del producto en estudio. El compuesto del ejemplo 1 tiene una DE_{50} próxima a 30 mg/kg; los compuestos de los ejemplos 2, 3, 8 y 15 tienen DE_{50} inferiores a 75 mg/kg.

25 Los compuestos de fórmula I, que tienen actividad sicotrópica de tipo analéptico y ansiolítico, se pueden utilizar según la invención como principio activo de medicamentos administrados en el tratamiento de ciertas enfermedades nerviosas. Su actividad anorexígena permite utilizarlos también como medicamentos en el tratamiento de las sobrecargas

30

170478

1 ponderales de causas diversas.

5 Se pueden administrar por vía oral, en forma de comprimidos o gélulas, por vía rectal o parenteral, asociados a los excipientes aceptables en farmacia, y a dosis unitarias comprendidas entre 10 y 200 mg.

Por ejemplo, los comprimidos con 100 mg de principio activo se prepararán por compresión de una mezcla de 100 mg de compuesto descrito en el ejemplo 1, con 250 mg de celulosa microcristalina.

10

15

20

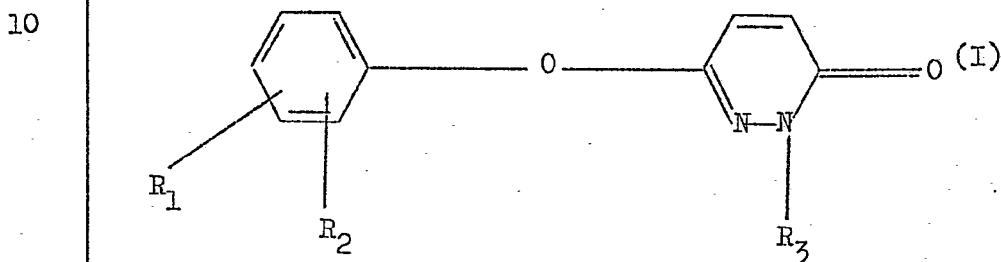
25

30

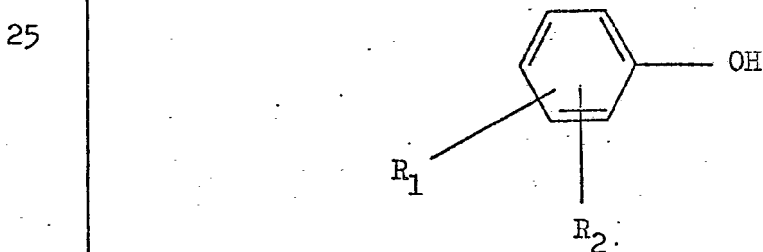
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
 5 tente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

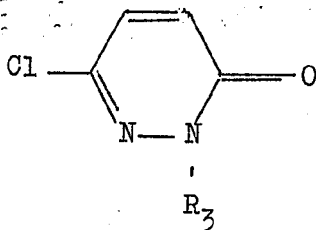
1ª.- Procedimiento de preparación de deriva-
 dos de piridazinona de la fórmula I



15 en la cual R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcohilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo, y R_3 representa un grupo alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono mono o poli-
 20 hidroxilado, pudiendo estas funciones alcoholes estar este-
 rificadas por un ácido benzoico, sustituido o no, procedi-
 miento caracterizado porque en medio básico se hace reaccio-
 nar un fenol de la fórmula:



30 con un compuesto de la fórmula:



5 fórmulas en las cuales R_1 , R_2 , R_3 tienen el mismo significado que se ha definido antes.

2ª.- Procedimiento de preparación de derivados de piridazinona.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28. DIC. 1978

P.A.

15 **Fernando de Elzaburu**
Por Poder