

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(10) ES

(11)

NUMERO

484.616

(12) A1

(21)

(22)

FECHA DE PRESENTACION

1-10-1979

PATENTE DE INVENCION

(50) PRIORIDADES:	(52) FECHA	(53) PAIS
(51) NUMERO		
38898/78	2-10-1978	Gran Bretaña

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D403/12; A61K31/40,3150	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLIN-PIRIDAZIN-AMINA"

(71) SOLICITANTE (S)

GRUPPO LEPPETIT S.P.A. (Lp 562 RG/Sm)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

via Durando, 38, Milán, Italia

(72) INVENTOR (ES)

Elvio Bellasio, Nunzio Di Mola, Ambrogio Campi y Emiliana Baldoli

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DOÑ OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-72.943)

POOR QUALITY

1 El invento se refiere a nuevos derivados de N-pirrolil-piridazinaminas que tienen actividad antihipertensora, al procedimiento para su producción y a su empleo como -- agentes antihipertensores.

5 Las 2-(pirrol-1-il)imidazolaminas que tienen eficacia antihipertensora, son conocidas por la patente del Reino - Unido Nº 1.408.362.

10 Las 3-hidrazinopiridazinas y las 4-hidrazino-ftalazinas que tienen actividad antihipertensora, están descritas ampliamente en la bibliografía farmacéutica (véase Progress in Drug Research, volumen 20, páginas 203 a 205, editada - por E. Jucker, Birkhäuser Verlag, Basilea, 1976).

15 La bibliografía anterior indica que el bloqueo del nitrógeno terminal del resto hidrazina de las 4-hidrazino-ftalazinas mediante sustituyentes químicamente estables, tales como grupos alcoholilo o arilo, conduce a compuestos virtualmente inactivos (véase Progress in Drug Research volumen 4, página 332, editado por E. Jucker, Birkhäuser Verlag, Basilea, 1962).

20 Los nuevos compuestos que forman el primer objeto de esta invención, son derivados de N-pirrolil-piridazinamina de la fórmula general

25

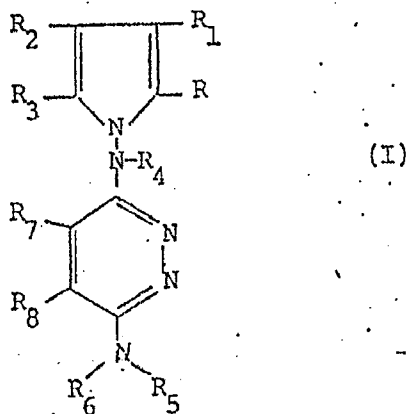
30

27109

1

5

10



15

20

25

30

donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados, independientemente, entre hidrógeno y alcoholo inferior; R<sub>4</sub> representa hidrógeno, alcoholo inferior, alcoholo inferior-amino-alcoholo inferior, di-alcoholo inferior-amino-alcoholo inferior, alcanilo inferior, halógeno-alcanilo inferior, carbo(alcoxi inferior) o carbobenciloxi; R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan, cada uno independientemente, alcoholo inferior, hidroxialcoholo inferior, alcoxi inferior-alcoholo inferior, alcaniloxi inferior-alcoholo inferior, alquenilo inferior, fenilo, fenilo sustituido, fenilo-alcoholo inferior y fenilo sustituido-alcoholo inferior, o considerados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, representan un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, que puede contener un heteroátomo adicional, seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y que puede llevar de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre alcoholo inferior, fenilo, fenilo sustituido, fenilo-alcoholo inferior, fenilo

1 -sustituído-alcoholo inferior, hidroxí, hidroxí-alcoholo -  
inferior, y alcanoiloxi inferior; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan áto-  
mos de hidrógeno o, considerados juntos, un radical 1,3-butadienileno que forma un sistema benzo fusionado con el -  
5 anillo de piridazina.

La invención incluye las sales de adición de ácido -  
farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula  
(I). En la memoria y en las reivindicaciones, la expresi-  
10 ón "alcoholo inferior" designa un alcoholo de 1 a 4 áto-  
mos de carbono, de cadena recta o ramificada, preferible-  
mente metilo y etilo; la expresión "alcoxi inferior" de-  
signa un grupo alcoxi, en el que la porción alifática es  
un alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, de cadena recta o  
15 ramificada, preferiblemente un grupo metoxi o etoxi; la -  
expresión "alcanoil inferior" designa un radical alcanoi-  
lo de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente, acetilo y  
propionilo, la expresión "halógeno-alcanoil inferior" de-  
signa un alcanoil inferior de 2 a 4 átomos de carbono, -  
con 1 a 3 sustituyentes halógeno, preferiblemente, cloroa-  
20 cetilo, fluoroacetilo, tricloroacetilo y trifluoroacetilo;  
la expresión "hidroxí-alcoholo inferior" designa un alcohí-  
lo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, con una sustitu-  
ción hidroxí en la cadena, preferiblemente, 2-hidroxietí-  
lo, 2-hidroxipropilo y 3-hidroxipropilo; las expresiones  
25 "alcoholamino inferior-alcoholo inferior" y "di-alcoholo  
inferior-amino-alcoholo inferior" designan alcoholos infe-  
riores de 1 a 4 átomos de carbono, que tienen un sustitu-  
yente alcoholo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino o di-alcoholo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino,  
tal como por ejemplo, metilamino, dimetilamino, etilamino  
30 y dietilamino; la expresión "alcanoiloxi inferior" designa

1 un grupo alcanoiloxi de 1 a 4 átomos de carbono, preferi-  
blemente formiloxi, acetiloxi y propioniloxi; la expresión  
"alcoxi inferior-alcoholo inferior" designa un grupo, en  
el que la porción de alcoxi inferior se define como antes,  
5 y la porción de alcoholo inferior es un alcoholo de 1 a 4  
átomos de carbono, preferiblemente etilo y propilo; la ex-  
presión "alcanoiloxi inferior-alcoholo inferior" designa  
un grupo en el que la porción alcanoiloxi inferior se de-  
fine como antes y la porción alcoholo inferior es un al-  
10coholo de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente etilo  
y propilo; la expresión "alquenilo inferior" designa un  
alquenilo de 3 a 4 átomos de carbono, preferiblemente ali-  
lo; la expresión "fenilo sustituido" representa un fenilo  
sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados indepen-  
15dientemente entre cloro, flúor, bromo, alcoholo inferior,  
hidroxi, alcoxi inferior y metilendioxo, preferiblemente,  
clorofenilo, tolilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, trime-  
toxifenilo y 3,4-metilendioxifenilo; la expresión "fenilo  
sustituido-alcoholo inferior" designa un grupo en el que  
20 la porción fenilo sustituido es como se ha definido antes  
y la porción alcoholo inferior es un alcoholo de 1 a 4 --  
átomos de carbono, preferiblemente, metilo y etilo; miem-  
bros representativos de los "anillos heterocíclicos de 5  
a 6 miembros, saturados, que pueden contener un heteroáto-  
25mo adicional, seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azu-  
fre", son pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina  
y tiomorfolina; ejemplos típicos de sustituciones sobre --  
dichos anillos heterocíclicos, incluyen sustituyentes de  
alcoholo inferior, hidroxi, hidroxi-alcoholo inferior y -  
30 alcanoiloxi inferior, sobre el resto del átomo de carbono

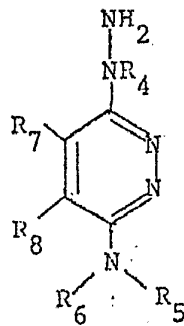
1 de dichos anillos y/o sustituyentes de alcoholo inferior,  
hidroxi-alcoholo inferior, fenilo, fenilo sustituido, fe-  
nilo-alcoholo inferior, fenilo sustituido-alcoholo infe-  
rior, en el segundo átomo de nitrógeno, cuando el anillo  
5 contiene dicho heteroátomo adicional.

La frase "sales de adición de ácido farmacéuticamen-  
te aceptables" se refiere a sales de adición de ácido no  
tóxicas de los compuestos cuyos aniones son relativamente  
inocuos para los animales en dosis compatibles con una  
10 buena actividad antihipertensora, de tal manera que el  
efecto farmacológico beneficioso no sea viciado por los  
efectos secundarios atribuibles a los aniones.

Las sales farmacológicamente aceptables incluyen las  
derivadas de ácidos minerales, tales como ácido clorhídri-  
co, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, así como las deri-  
vadas de ácidos orgánicos, tales como ácido láctico, ma-  
leico, succínico, fumárico, oxálico, glutárico, cítrico,  
málico, tartárico, p-toluensulfónico, bencenosulfónico, -  
metanosulfónico, ciclohexanosulfónico y similares. El  
20 uso de nuevas N-pirrolil-piridazinaminas como agentes an-  
tihipertensores, se refiere a todos los aspectos y actos  
de dicho uso industrialmente aplicables, incluida la in-  
corporación de los nuevos compuestos a composiciones far-  
macéuticas. Las composiciones farmacéuticas que contienen  
25 dichos compuestos activos son, de hecho, un objeto especí-  
fico adicional de esta invención. Los compuestos y las  
composiciones de esta invención son útiles como agentes  
antihipertensores, es decir, cuando dichas sustancias se  
administran en cantidades farmacológicamente eficaces a  
30 animales que sufren de una hipertensión espontánea o expe-

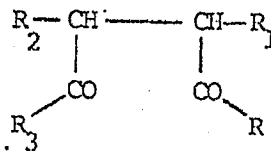
1 rimentalmente inducida, producen una considerable disminu-  
 2 ción de la presión sanguínea, sin mostrar ningún efecto -  
 3 secundario intolerable. Los compuestos de esta invención  
 4 tienen la característica peculiar de una acción de dura-  
 5 ción prolongada, puesto que una notable disminución de la  
 6 presión sanguínea en los animales de ensayo, persiste to-  
 7 davía incluso 7 horas después de la administración.

8 El procedimiento para la producción de las nuevas  
 9 N-pirrolil-piridazinaminas de esta invención comprende po-  
 10 ner en contacto un derivado hidrazino de la fórmula



(II)

11 donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen los mismos significados  
 12 que antes o una de sus sales de adición de ácido, con un  
 13 compuesto dicarbonílico de la fórmula



30

1     donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados que --  
antes, o con uno de sus derivados funcionales, donde las  
funciones cetónicas pueden ser fácilmente restablecidas  
bajo las condiciones de reacción. Los dos reaccionantes  
5     se ponen en contacto, generalmente, en cantidades aproxi-  
madamente equimoleculares, aunque, en algunos casos, un --  
exceso del 1 al 20% del compuesto dicarbonílico puede in-  
fluir positivamente sobre los rendimientos de la conver-  
sión del compuesto de hidrazina,

10     La reacción se realiza usualmente en presencia de un  
disolvente, tal como agua, un alcohol de 1 a 4 átomos de  
carbono, ácido acético, benceno, tolueno, tetrahidrofura-  
no, dioxano y mezclas de los mismos, preferiblemente en --  
presencia de un catalizador ácido.

15     Aunque pueden emplearse varios tipos de catalizadores,  
tales como ácidos halohídricos, ácido sulfúrico, ácido --  
para-toluensulfónico y ácidos de Lewis, los ácidos alca-  
noicos inferiores son particularmente adecuados, porque --  
pueden ser utilizados simultáneamente, tanto como disol-  
20     ventes como catalizadores. Entre los ácidos alcanóicos --  
inferiores se prefiere, particularmente, el ácido acético.  
En el caso en que se emplee una sal de adición de ácido --  
de la hidrazina de la fórmula (2), tal como los halogeno-  
-hidratos, los dihalógeno-hidratos, el sulfato y el hidró-  
25     geno-sulfato, resulta necesaria la adición de una base o  
de un agente tamponador básico a la solución de reacción,  
para permitir la reacción de la hidrazina en la forma de  
base libre.

30     La temperatura de reacción oscila, generalmente, en-  
tre aproximadamente 10°C y la temperatura de ebullición --

1 de la mezcla de reacción, preferiblemente, entre 15 y --  
120°C, lo más preferiblemente, entre 20 y 85°C.

5 El tiempo de reacción puede variar entre aproximada-  
mente 0,5 y aproximadamente 4 horas, durante el cual puede  
vigilarse el curso de la reacción mediante cromatografía  
de capa delgada.

La recuperación del producto de reacción se realiza  
de acuerdo con los métodos generales para recuperar pro-  
ductos sólidos u oleosos de soluciones orgánicas.

10 En las operaciones de tipo genérico, una vez que la  
reacción se ha completado, se evapora hasta sequedad la --  
solución de reacción, se pone el residuo en suspensión con  
una solución acuosa de una base, para separar las trazas  
del catalizador ácido (o disolvente); el residuo puede di-  
15 solverse en un disolvente orgánico y, seguidamente, recu-  
perarse por concentración y/o enfriamiento de la solución  
orgánica. El compuesto así obtenido puede ser purificado  
adicionalmente, mediante procedimientos usuales, tales co-  
mo cristalización en disolventes, cromatografía en columna,  
20 cromatografía de capa delgada de tipo preparativo y méto-  
dos similares.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de --  
fórmula (I) pueden obtenerse mediante métodos comunes, --  
partiendo de las bases libres correspondientes, mediante  
25 la adición de un ácido apropiado. Las hidrazinas inter-  
medias de fórmula (II) se preparan de acuerdo con métodos  
descritos en la bibliografía. Algunas hidrazino-pirida--  
zinas están descritas específicamente, por ejemplo, en --  
las siguientes patentes del Reino Unido: R.U. (Reino Uni-  
do) 1.157.642, R.U. 1.373.548, R.U. 1.299.421 y en los --  
30

1 siguientes artículos: E. Bellasio y otros *Il Farmaco Ed. Sci.* 24, 921 (1969); G. Pifferi y otros *J. Med. Chem.* 18, 741 (1975).

5 Para la preparación de compuestos de fórmula (I), don  
de  $R_4$  representa alcoholo inferior, alcanolo inferior, -  
carbo (alcoxi inferior) o carbobenciloxi, puede emplearse  
ventajosamente, además del método general descrito antes,  
un método adicional, en aquellos casos en los que es difi-  
10 cil la preparación del correspondiente material de parti-  
da de hidrazina N-alcoholada o acilada. Este método alter-  
nativo implica la preparación de los compuestos de fórmula  
(I), donde  $R_4$  es hidrógeno, los cuales se alcoholan o aci-  
lan seguidamente, en el átomo de nitrógeno no sustituido,  
por medio de métodos comunes de alcoholación o acilación.

15 La alcoholación puede realizarse, por ejemplo, con ha-  
logenuros o sulfatos de alcoholo inferior, en presencia -  
de aceptadores de ácido, tales como hidruros de metales -  
alcalinos, alcoxidos de metales alcalinos y similares. La  
acilación puede realizarse mediante reacción del compuesto  
20 no sustituido en N, con el apropiado halogenuro o anhidri-  
do de acilo, opcionalmente en presencia de un aceptador de  
ácido, tal como piridina.

El método de acilación puede emplearse, también, para  
la conversión de grupos hidroxil libres a grupos aciloxi in-  
25 feriores, en la porción  $-N \begin{matrix} R_5 \\ \diagdown \\ R_6 \end{matrix}$  de los compuestos de la  
fórmula (I) anterior. Los ejemplos representativos de los  
compuestos de esta invención se indican en la Tabla I.

30 La actividad antihipertensora de los compuestos de -  
la invención se demostró en ensayos representativos con -

1 ratas con hipertensión espontánea y con perros con hiper-  
tensión renal. En los experimentos representativos con -  
perros con hipertensión renal, se administraron por vía -  
oral, a los animales hipertensos en estado consciente, --  
5 cantidades efectivas (de 1 a 4 mg/kg) de los compuestos -  
de los ejemplos 3, 4, 5, 6, 8, 13, 14 y 15. Se midió la  
presión sanguínea arterial sistólica, mediante el método  
indirecto sobre la cola, antes del tratamiento y 1, 3, 5  
y 7 horas después del tratamiento.

10 Los resultados de estos experimentos demostraron que  
los compuestos eran eficaces para disminuir la presión --  
sanguínea. La caída de la presión sanguínea sistólica os  
cilaba entre 20 y 70 mm Hg, dependiendo del compuesto es-  
pecífico ensayado y del momento en que se observó la pre-  
15 sión sanguínea. En general, el efecto antihipertensor se  
inició aproximadamente 3 horas después del tratamiento, y  
el efecto máximo persistía todavía 7 horas después del --  
tratamiento.

20 En los experimentos representativos con ratas con hi  
pertensión espontánea (RHM : ratas hipertensas Milano; --  
véase G. Bianchi y otros - Clinical and Experimental Phar  
macology and Physiology, suppl. 3, 15-20, 1976), se ob--  
servó una disminución de la presión sanguínea sistólica -  
de 20 a 60 mm Hg, en los animales de ensayo a los que se  
25 habían administrado por vía oral cantidades eficaces (2 a  
100 mg/kg) de los compuestos de los ejemplos 1, 2, 3, 4,  
5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21,  
22, 23, 25 y 26.

30 La toxicidad de estos compuestos resultó ser muy ba  
ja, puesto que los valores de la  $DL_{50}$  en ratones eran ge-

1 neralmente mayores que 500 mg/kg, por vía oral, y en la --  
mayoría de los casos, la  $DL_{50}$  era mayor que 800 mg/kg, --  
por vía oral. Además, los compuestos representativos de  
5 esta invención han demostrado ausencia de cualquier efec-  
to mutágeno: en los actuales ensayos mutagenéticos in vi-  
tro (véase Ames y otros : Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.  
70:782, 1973).

Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 3 que tiene un  
valor de  $DL_{50}$  de aproximadamente 800 mg/kg, por vía oral,  
10 provocó una caída de presión sanguínea de 38 mm de Hg, --  
cuando se administró a una dosis de 5 mg/kg, a ratas con  
hipertensión espontánea. En los perros con hipertensión  
renal, se observaron descensos de la presión sanguínea --  
sistólica de 50 y 70 mm de Hg, con dosis de 1 a 4 mg/kg,  
15 por vía oral, respectivamente. El clorhidrato de dicho --  
compuesto del Ejemplo 3, así como los compuestos de los --  
ejemplos 2, 19 y 21, mostraron resultados análogos.

Un efecto farmacológico sorprendente y muy interesan-  
te mostrado por estos compuestos, es la persistencia de --  
20 la acción antihipertensora, incluso después de transcurri-  
do un considerable período de tiempo tras la administra-  
ción. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 3, adminis-  
trado a una dosis de 2 mg/kg a perros con hipertensión re-  
nal, mostró una caída máxima de presión sanguínea sistóli-  
ca de 52 mm Hg, después de unas 3 horas, registrándose to-  
25 davía. después de 7 horas una caída de presión sanguínea  
de 48 mm Hg. En las mismas condiciones y con la misma do-  
sificación, la hidralazina (1-hidrazinofthalazina) mostró  
una disminución máxima de la presión sanguínea sistólica  
30 de 41 mm Hg, después de aproximadamente 1 hora, pero al

1      cabo de 7 horas, el descenso de la presión sanguínea era  
solamente de 29 mm Hg.

5      El efecto fue confirmado en experimentos en los que  
se administraron las dos sustancias, por vía intravenosa,  
en dosificaciones equipotentes.

10      Otro efecto muy notable de los compuestos antihiper-  
tensores de esta invención, es que la caída máxima de la  
presión sanguínea se alcanza mediante una disminución gra-  
dual, que no afecta de un modo acusado sobre la totalidad  
de los parámetros circulatorios afectados, evitando de es-  
te modo los efectos secundarios indeseables que muestran  
generalmente la mayoría de las sustancias antihipertenso-  
ras conocidas.

15      La persistencia del efecto antihipertensor es una ca-  
racterística muy favorable de los nuevos compuestos de es-  
ta invención, porque permite un programa de administración  
menos frecuente y, además, la cantidad total de sustancia  
antihipertensora necesaria para mantener el valor de la -  
presión sanguínea a un nivel normal en los pacientes crón-  
nicamente hipertensos, es menor que con otras sustancias  
20      antihipertensoras que tienen la misma potencia, pero con  
un período de acción más corto.

25      Lo que sigue son ejemplos de preparación de compues-  
tos representativos de esta invención, dados únicamente a  
modo de ilustración, sin ninguna intención de limitar el  
alcance de la presente invención.

30

1

Ejemplo 1N-(2,5-dietil-1H-pirrol-1-il)-6-morfolino-3-piridazinamina

5

A 1,95 g (10 milimoles) de 3-hidrazino-6-morfolino-  
-piridazina disueltos en 12 ml de ácido acético, se añaden  
a la temperatura ambiente, 1,71 g (12 milimoles) de 3,6-oc-  
tanodiona disueltos en 4 ml de ácido acético. La mezcla  
se calienta a 67°C durante 2 horas y, seguidamente, se --  
evapora hasta sequedad bajo vacío. El residuo oleoso se  
disuelve en tolueno y la solución se evapora hasta sequed-  
dad. El residuo se pone en suspensión con hielo-agua y se  
neutraliza con bicarbonato sódico, para dar 2,58 g de un  
producto sólido. Dicho material, después de cristaliza-  
ción en isopropanol, proporciona 1,25 g (42%) del producto  
del epígrafe, que funde a 186-9°C. El análisis elemental,  
y los espectros infrarrojo, de resonancia magnética nu-  
clear y de masas, están en concordancia con la estructura  
asignada.

10

15

Ejemplo 26-dietilamino-N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-3-piridazina-  
mina

20

A 105 ml de ácido acético se añaden 15,3 g (60 mili-  
moles) de diclorhidrato de 6-dietilamino-3-hidrazino-piri-  
dazina, 9,85 g (120 milimoles) de acetato sódico y 7,51 g  
(66 milimoles) de 2,5-hexanodiona, y se calienta la mezcla  
a 67°C durante 3,5 horas.

25

El disolvente se separa por evaporación a vacío, dan-  
do un residuo oleoso, que se disuelve en tolueno. La so-  
lución toluénica se evapora y el residuo obtenido se pone  
en suspensión con hielo-agua y se neutraliza con una solu-  
ción saturada de carbonato sódico. Después de la extrac-

30

1 ción de la mezcla con tres porciones de 150 ml de cloroformo, se lava la capa orgánica con agua y se evapora a vacío dando 17 g de producto crudo. Dicho material se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con mezclas de ciclohexano-acetato de etilo, en 5 las que la relación de acetato de etilo a ciclohexano se aumenta gradualmente desde 1:4 a 1:1.

Evaporando el eluato se obtienen 6 g (39%) del producto del epígrafe.

10 Después de cristalizar en isopropanol, el compuesto funde a 148-150°C.

Los datos del análisis elemental, y de los espectros infrarrojo, y de resonancia magnética nuclear, están en concordancia con la estructura asignada.

15

### Ejemplo 3

N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-morfolino-3-piridazinamina

a) 8,25 g (42,3 milimoles) de 3-hidrazino-6-morfolino-piridazina y 5,82 g (51 milimoles) de 2,5-hexanodiona en 40 20 ml de ácido acético, se calientan a 67°C durante 3,25 horas. El disolvente se separa por evaporación a vacío y el residuo se pone en suspensión con hielo-agua y se neutraliza con carbonato sódico acuoso.

El producto se purifica mediante cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con mezclas de ciclohexano-acetato de etilo, en las que la relación de acetato de etilo a ciclohexano se aumenta gradualmente desde 1:4 a 2:1. Las fracciones que contienen el producto purificado se combinan y se evaporan hasta sequedad dando un residuo sólido, el cual después de cristalización en isopropano 25 30

1. nol, funde a 191-193°C (rendimiento 6 g, 52%).

Los datos de los análisis elemental, infrarrojo y de resonancia magnética nuclear, están en concordancia con la estructura asignada;

5 b) Se obtiene también el mismo compuesto siguiendo el método del ejemplo 2, utilizando 14 g de diclorhidrato de 3-hidrazino-6-morfolino-piridazina, 8,6 g de acetato sódico y 6,52 g de 2,5-hexanodiona en 90 ml de ácido acético. El rendimiento es 9,5 g (48%) del producto del epígrafe --  
10 arriba indicado.

c) Un método adicional para la preparación del compuesto del epígrafe, es el siguiente:

15 A 58,6 g (200 milimoles) de sulfato de 6-hidrazino-3-(4-morfolino)-piridazina disueltos en 100 ml de agua, se añaden gradualmente, enfriando, 200 ml de hidróxido sódico 1 N y, una vez completada esta adición, se añaden a la mezcla 25 g (220 milimoles) de 2,5-hexanodiona, la cual se calienta seguidamente a 70°C, durante 4 horas. Después de enfriar hasta unos 20°C, se efectúa una adición más de  
20 200 ml de hidróxido sódico 1 N, y el producto precipitado se retira por filtración y se lava sobre el filtro, con tres porciones de 100 ml de hielo-agua. Después de secar a 50°C sobre pentóxido de fósforo, el sólido pesa 54,4 g (99%). El producto muestra características analíticas satisfactorias. El sulfato de 6-hidrazino-3-(4-morfolino)-  
25 -piridazina se obtiene por adición de la cantidad estequiométrica de ácido sulfúrico, a una solución acuosa de la hidrazina, y separando el agua por evaporación. El sulfato funde a 202-4°C, una vez cristalizado en etanol que --  
30 contiene un 10% de agua.

1 El clorhidrato de los compuestos del epígrafe se ob-  
tiene mediante disolución de 17 g de la base libre en 150  
ml de etanol absoluto, a 70°C y, seguidamente, añadiendo  
5 a dicha solución 45 ml de éter etílico saturado con cloru-  
ro de hidrógeno. Una nueva adición de 300 ml de éter etí-  
lico a la solución enfriada proporciona un precipitado, -  
el cual, después de filtración, se cristaliza en 200 ml -  
de etanol del 85%. Rendimiento: 13,5 g; los compuestos -  
se descomponen a 260°C.

10 Ejemplo 4

6-(2,6-dimetil-morfolino)-N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-  
-3-piridazinamina

15 El compuesto se prepara de acuerdo con el método del  
Ejemplo 2, poniendo en contacto 3,8 g (12,8 milimoles) de  
diclorhidrato de 6-(2,6-dimetil-morfolino)-3-hidrazino-pi-  
ridazina (preparado de acuerdo con el método descrito en  
la patente del Reino Unido 1.157.642; punto de fusión - -  
217-220°C), 2,2 g (25,6 milimoles) de acetato sódico y --  
1,61 g (14,1 milimoles) de 2,5-hexanodiona en 20 ml de --  
20 ácido acético. El rendimiento es 1,8 g (47%) del produc-  
to del epígrafe el cual funde a 147-148°C, una vez crista-  
lizado en éter etílico.

25 Los datos de los análisis elemental, infrarrojo y de  
resonancia magnética nuclear, están en concordancia con -  
la estructura asignada.

Ejemplo 5

N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-morfolino-1-ftalazinamina

30 A 4,9 g (20 milimoles) de 1-hidrazino-4-morfolino-fta-  
lazina (preparada a partir de 1,4-dicloroftalazina de - -  
acuerdo con el método de la patente del Reino Unido - - -

1 1.157.642; punto de fusión 255-260°C) disueltos en 30 ml de ácido acético; se añaden 2,74 g (24 milimoles) de 2,5-hexanodiona y se calienta la mezcla a 65°C, durante 3 ho-  
ras.

5 El disolvente se separa por evaporación a vacío, y el residuo se pone en suspensión con agua y se neutraliza con una solución saturada de carbonato sódico. El produc-  
to bruto se extrae con acetato de etilo y la solución or-  
gánica, después de lavarla con agua y de secarla sobre --  
10 sulfato cálcico, se evapora hasta sequedad. El producto residual se purifica por cromatografía a través de una co-  
lumna de gel de sílice, utilizando como eluyente ciclohe-  
xano-acetato de etilo 1:3. La evaporación del eluato pro-  
porciona 2,7 g (47%) del producto del epígrafe, el cual,  
15 después de cristalización en acetona, funde a 205-209°C.

Los datos de los análisis elemental, infrarrojo y --  
por resonancia magnética nuclear, están en concordancia -  
con la estructura asignada.

#### Ejemplo 6

20 6-dialilamino-N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-3-piridazi--  
n.a.mina

A 7 g (25 milimoles) de diclorhidrato de 6-dialilami-  
no-3-hidrazino-piridazina (Ger. Appl. 2.002.107; C.A. 73,  
66596, 1970), y 4,1 g (50 milimoles) de acetato sódico di-  
25 sueltos en 40 ml de ácido acético, se añaden 3,42 g (30 -  
milimoles) de 2,5-hexanodiona.

Después de calentar durante 4 horas a 65°C, la mezcla  
se evapora hasta sequedad. El residuo se pone en suspen-  
sión con hielo-agua y se neutraliza con carbonato sódico.  
30 La mezcla se extrae con acetato de etilo y el producto --

1 crudo obtenido por evaporación del extracto orgánico (7 g)  
se purifica por cromatografía a través de una columna de  
gel de sílice, utilizando como eluyente cloroformo y una  
mezcla de cloroformo-metanol 98,5 : 1,5. La evaporación  
5 del eluato proporciona un producto que, después de cristali-  
zación en éter etílico, funde a 135-136°C (2,6 g, 37%).

Los datos de los análisis elemental, infrarrojo y de  
resonancia magnética nuclear, están en concordancia con  
la estructura asignada.

#### 10 Ejemplo 7

N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-(1-pirrolidinil)-3-piri-  
dazinamina

15 A una mezcla de 5,2 g (20,7 milimoles) de diclorhidra-  
to de 3-hidrazino-6-(1-pirrolidinil)piridazina (preparado  
de acuerdo con la patente del Reino Unido 1.157.642. El  
compuesto se caracterizó mediante el diclorhidrato de la  
correspondiente hidrazona con acetona, que fundía a 215--  
220°C) y 3,56 g (43 milimoles) de acetato sódico en 60 ml  
de ácido acético, se añaden 2,74 g (24 milimoles) de 2,5-  
20 -hexanodiona. Después de agitar durante 3 horas a 65-55°C,  
el disolvente se separa por evaporación a vacío.

25 El residuo se pone en suspensión con agua, se neutra-  
liza con bicarbonato sódico y, seguidamente, se disuelve  
en cloroformo. La solución clorofórmica se cromatografía  
a través de gel de sílice eluyendo con mezclas de ciclohe-  
xano-acetato de etilo, en las que la relación de acetato  
de etilo a ciclohexano se aumenta gradualmente desde 1:1  
a 4:1. El eluato se evapora hasta sequedad y el residuo  
30 sólido se cristaliza en acetato de etilo, dando 3,35 g --  
(63%) del producto del epígrafe, que funde a 208-209°C.

1 Los datos de los análisis elemental, infrarrojo y de resonancia magnética nuclear, están en concordancia con la estructura asignada.

Ejemplo 8

5 N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-piperidino-3-piridazina-  
mina

10 Una mezcla de 7,4 g (28 milimoles) de 3-hidrazino-6-piperidino-piridazina, 2,3 g de acetato sódico y 3,7 g de 2,5-hexanodiona se calienta durante 2 horas a 65°C. El disolvente se separa por evaporación a vacío y el residuo sólido se disuelve en agua y se neutraliza con hidróxido sódico. El producto se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de metanol-cloroformo 2,5:97,5. El sólido recuperado por evaporación del eluato se cristaliza en acetato de etilo dando 2 g (27%) del producto del epígrafe, que funde a 185-187°C.

15 Los datos de los análisis elemental, infrarrojo y de resonancia magnética nuclear, están en concordancia con la estructura asignada.

Ejemplo 9

20 N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-(4-metil-1-piperazinil)-  
-3-piridazinamina.

25 Una mezcla de 7 g (35 milimoles) de 3-hidrazino-6-(4-metil-1-piperazinil)-piridazina y 4,1 g (36 milimoles) de 2,5-hexanodiona en 100 ml de ácido acético, se calienta durante 3 horas a 70°C. El disolvente se separa por evaporación a vacío y el residuo oleoso se disuelve en agua y se alcaliniza con hidróxido sódico al 10%. La mezcla se extrae con acetato de etilo y la capa orgánica

1 se evapora hasta sequedad a vacío. El residuo sólido se  
cristaliza primero en éter etílico y después en acetato  
de etilo, dando 2,6 g (26%) del producto del epígrafe, que  
funde a 181-182°C.

5 Los datos de los análisis elemental, infrarrojo y de  
resonancia magnética nuclear, están en concordancia con  
la estructura asignada.

Ejemplo 10

10 N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-(1-piperazinil)-3-piri-  
dazinamina

15 Una mezcla de 9,2 g (40 milimoles) de clorhidrato de  
3-hidrazino-6-(1-piperazinil)-piridazina (punto de fusión  
257°C; preparado de acuerdo con el método de la patente  
del Reino Unido 1.157.642), 3,28 g (40 milimoles) de ace-  
tato de etilo y 4,82 g de 2,5-hexanodiona, en 100 ml de  
ácido acético, se calienta a 75°C, durante 2 horas y se-  
guidamente se deja en reposo durante 2 días a la tempera-  
tura ambiente.

20 Después de filtración, el disolvente se separa por  
evaporación a vacío y el residuo se disuelve en agua y se  
alcaliniza con hidróxido sódico al 10%. La extracción  
con acetato de etilo y la evaporación de la capa orgánica  
proporcionan 4,1 g de producto crudo, que se purifica por  
25 cromatografía a través de una columna de gel de sílice,  
utilizando como eluyente una mezcla de metanol-clorofor-  
mo 7:3. Rendimiento 3 g (28%) del producto del epígrafe, el  
cual, después de cristalización en acetonitrilo, funde a  
189-191°C.

30 Los datos de los análisis elemental, infrarrojo y de  
resonancia magnética nuclear, están en concordancia con

1 la estructura asignada.

Ejemplos 11 a 15

Se preparan los siguientes productos poniendo en contacto los correspondientes diclorhidratos de hidrazinopiridazinas con 2,5-hexanodiona en presencia de acetato de etilo, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2.

5

11) N-(2,6-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-[N',N'-bis(2-hidroxietil)-amino]-3-piridazinamina, punto de fusión 123-130°C. Rendimiento 65%.

10

12) N-(2,6-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-[N'-(2-hidroxietil)-N'-(2-hidroxipropil)amino]-3-piridazinamina. Punto de fusión 129-131°C. Rendimiento: 40%.

15

13) N-(2,6-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-[N'-(2-hidroxietil)-N'-metilamino]-3-piridazinamina. Punto de fusión 139-140°C. Rendimiento: 64%.

14) N-(2,6-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-[N',N'-bis(2-hidroxipropil)amino]-3-piridazinamina. Punto de fusión 137-139°C. Rendimiento: 45%.

20

15) N-(2,6-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-(4-hidroxipiperidino)-3-piridazinamina. Punto de fusión 175-177°C. Rendimiento 30%.

25

Los compuestos de hidrazino-piridazina de partida de los ejemplos 11 a 15 son compuestos conocidos por la bibliografía. El material de partida del ejemplo 15 se preparó de acuerdo con el método descrito en la patente del Reino Unido 1.157.642 y se empleó como tal para la reacción ulterior, sin aislamiento ni caracterización.

30

27109

1

Ejemplo 16

N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N-metil-6-morfolino-3-piridazinamina.

5

A 1,36 g (5 milimoles) de N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-morfolino-3-piridazinamina en 13,6 ml de dimetilformamida, se añaden 0,26 g (5,5 milimoles) de hidruro sódico al 55%. La mezcla se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente y durante 30 minutos adicionales a 55°C. Seguidamente, se añade gradualmente a 10°C, una solución de 0,78 g (5,5 milimoles) de yoduro de metilo en 2 ml de dimetilformamida. Una vez completada la adición, se calienta la mezcla a 50°C, durante 45 minutos.

10

15

La dimetilformamida se separa por evaporación a vacío y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y seguidamente se evapora hasta sequedad dando un sólido que se cristaliza en hexano. Rendimiento 0,7 g (54%) del producto del epígrafe, que funde a 119-122°C.

20

Los datos de los análisis elemental, infrarrojo y de resonancia magnética nuclear, están en concordancia con la estructura asignada.

Ejemplo 17

N-acetil-N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-il)-5-morfolino-3-piridazinamina

25

Una mezcla de 6 g (22 milimoles) de N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-il)-6-morfolino-3-piridazinamina, 30 ml de anhídrido acético y 6 ml de piridina, se calienta durante una hora a 110°C. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad bajo vacío y el residuo oleoso se disuelve en 150 ml de acetato de etilo. La solución orgánica se lava pri-

30

1 —meramente con 50 ml de una solución acuosa de bicarbonato  
sódico y después con 50 ml de agua.

5 La capa orgánica se seca sobre sulfato cálcico y se  
evapora para dar un residuo oleoso, que se cromatografía  
en una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente  
una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo 3:2.

Después de la evaporación del eluato, se añade al re-  
siduo oleoso disuelto en éter etílico, una solución de di-  
cloruro de hidrógeno en éter etílico.

10 El precipitado sólido, que es muy higroscópico, se  
recoge por filtración y se cristaliza en mezcla de isopro-  
panol-éter etílico 1:1. Rendimiento 4,9 g (64%) del pro-  
ducto del epígrafe, que funde a 162-68°C.

15 Los datos de los análisis elemental, infrarrojo y re-  
sonancia magnética nuclear, están en concordancia con la  
estructura asignada.

#### Ejemplo 18

N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-(4-tiomorfolinil)-3-piri-  
dazinamina.

20 Se hacen reaccionar diclorhidrato de 3-hidrazino-6-  
-(4-tiomorfolinil)-piridazina con 2,5-hexanodiona, en áci-  
do acético, en presencia de acetato sódico, de acuerdo —  
con el método del ejemplo 2. El producto se recoge por —  
evaporación del ácido acético, y poniendo el residuo en —  
25 suspensión en solución acuosa de bicarbonato sódico. El  
sólido obtenido después de filtración se purifica por cro-  
matografía a través de gel de sílice, utilizando como elu-  
yente una mezcla de cloroformo-metanol 97,5:2,5. Rendi-  
miento: 50%. Punto de fusión: 203°C (en acetato de eti-  
30 lo). Los datos de los análisis elemental, infrarrojo y —

1 de resonancia magnética nuclear, están en concordancia con la estructura asignada.

Ejemplo 19

5 N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-[N',N'-bis(2-metoxietil)amino]-3-piridazinamina.

10 El compuesto se obtiene de acuerdo con el mismo método descrito en el Ejemplo 2, haciendo reaccionar diclorhidrato de 3-hidrazino-6-[N,N-bis(2-metoxietil amino)-piridazina con 2,5-hexanodiona, en ácido acético, en presencia de acetato sódico. La purificación cromatográfica por una columna de gel de sílice se realiza utilizando una mezcla de acetato de etilo-ciclohexano 3:1, como eluyente. Rendimiento: 60%, punto de fusión 112-114°C (en acetato de etilo).

15 El diclorhidrato de 3-hidrazino-6-[N,N-bis-(2-metoxietil)amino]-piridazina, punto de fusión 198 a 200°C, se obtiene empleando los procedimientos de los métodos E, F, G, descritos por G. Pifferi y otros en J. Med. Chem., 18, 741 (1975).

Ejemplo 20

20 N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-[N'-metil-N'-(2-metoxietil)amino]-3-piridazinamina.

25 El compuesto se prepara de acuerdo con el método del ejemplo 19, partiendo de diclorhidrato de 3-hidrazino-6-[N'-metil-N-(2-metoxietil)amino]-piridazina y 2,5-hexanodiona, en ácido acético, en presencia de acetato sódico. Rendimiento 55%, punto de fusión 106°C (en éter etílico). El diclorhidrato de 3-hidrazino-6-[N'-metil-N-(2-metoxietil)amino]piridazina, punto de fusión 219 a 221°C, se obtiene empleando los procedimientos de los métodos E, F, G, descri-

30

1 -tos por G. Pifferi y otros, en J. Med. Chem., 18, 741 - -  
(1975).

Ejemplo 21

5 N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-[N', N'-bis(2-etoxietil)amino]-3-piridazinamina

10 El compuesto se prepara de acuerdo con el método del Ejemplo 19, partiendo de diclorhidrato de 3-hidrazino-6-[N,N-bis-(etoxietil)amino]-piridazina y 2,5-hexanodiona en ácido acético, en presencia de acetato sódico. Rendimien-  
to: 70%. Punto de ebullición 180°C/0,2 mm de Hg. El di-  
clorhidrato de 3-hidrazino-6-[N,N-bis-(etoxietil)amino]-  
15 -piridazina, punto de fusión 181 a 183°C, se obtiene em-  
pleando los procedimientos de los métodos E, F, G descri-  
tos por G. Pifferi y otros en J. Med. Chem., 18, 741 - -  
(1975).

Ejemplo 22

N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-dimetilamino-3-piridazi-  
namina

20 El producto se obtiene de acuerdo con el método del Ejemplo 19, haciendo reaccionar diclorhidrato de 3-hidra-  
zino-6-dimetilamino-piridazina con 2,5-hexanodiona en áci-  
do acético, en presencia de acetato sódico. Rendimiento  
47%; punto de fusión 165 a 167°C (en éter etílico).

Ejemplo 23

25 N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-[4-(2-metoxifenil-1-pipe-  
razinil)]-3-piridazinamina.

30 El producto se obtiene de acuerdo con el método del ejemplo 19, haciendo reaccionar 3-hidrazino-6-[4-(2-meto-  
xifenil-1-piperazinil)]-piridazina con 2,5-hexanodiona en  
ácido acético, en presencia de acetato sódico. Rendimien

1 to: 51%, punto de fusión 194 a 196°C. La hidrazina de --  
partida se preparó a partir de 3,6-dicloro-piridazina, de  
acuerdo con el procedimiento descrito en la patente del -  
Reino Unido 1.157.642. El compuesto intermedio 3-cloro-  
5 -6-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-piridazina funde a -  
141-143°C. La hidrazina no se caracterizó como base libre,  
sino que se empleó como tal para la reacción con la 2,5-he-  
xanodiona. La benciliden-hidrazona de dicha hidrazina fun-  
de a 230-233°C (en metanol).

10 Ejemplo 24

6-morfolino-N-(1H-pirrol-1-il)-3-piridazinamina

15 A 5,85 g (30 milimoles) de 3-hidrazino-6-morfolino-  
-piridazina en 130 ml de etanol, se añaden 45 ml de éter  
etílico saturado con cloruro de hidrógeno. A la suspen-  
sión de precipitado amarillo pálido que se forma se le --  
añaden 12 g (90 milimoles) de 2,5-dimetoxitetrahidrofura-  
no, y se somete la mezcla a reflujo (60°C) durante 6 horas.  
El disolvente se separa bajo vacío y el residuo se disuel-  
ve en agua, se lleva a pH 8 mediante la adición de una so-  
20 lución de carbonato sódico, y se extrae con cuatro porcio-  
nes (cada una de ellas de 100 ml) de diclorometano. Se -  
reunen los extractos orgánicos, se lavan con agua (50 ml)  
y se hacen anhidros sobre sulfato sódico. La evaporación  
25 del disolvente proporciona un aceite, que se purifica por  
cromatografía en columna (gel de sílice, 500 g), utilizan-  
do como eluyente una mezcla de diclorometano y acetato de  
etilo, en la que la relación de acetato de etilo se aumen-  
ta gradualmente desde el 20% al 100%. La evaporación de  
la fracción más polar proporciona 0,15 g (2%) del producto  
30 del epígrafe, que funde a 228°C. Los datos de los análisis

1 elemental, infrarrojo y de resonancia magnética nuclear, confirman la estructura asignada.

Ejemplo 25

N-metil-6-morfolino-N-(1H-pirrol-1-il)-3-piridazinamina.

5 A una solución de 6,76 g (22,5 milimoles) de diclorhidrato de 3-(1-metilhidrazino)-6-morfolino-piridazina monohidratado en 135 ml de etanol, se añade una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter etílico (18 ml) y 4,46 g (33,75 milimoles) de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano.

10 Después de someter a reflujo durante 3 horas, se separa el disolvente por evaporación a vacío, y el residuo disuelto en agua se neutraliza con bicarbonato sódico acuoso. Después de extraer con tres porciones (cada una de ellas 200 ml) de diclorometano, se combinan los extractos y se hacen anhidros sobre sulfato sódico. La evaporación del

15 disolvente proporciona un producto que se purifica a través de una columna de gel de sílice (350 g), utilizando una mezcla de acetato de etilo-ciclohexano 1:3, como eluyente. La cristalización en éter etílico proporciona 2,31

20 g (50%) del producto del epígrafe, que funde entre 105 y 117°C. (El análisis térmico muestra que hay presentes dos formas cristalinas, una que funde a 105°C y la otra a 117°C). Los datos de los análisis elemental, infrarrojo y de resonancia magnética nuclear, confirman la estructura

25 ra asignada.

El diclorhidrato de 3-(1-metilhidrazino)-6-morfolino-piridazina monohidratado se prepara mediante el siguiente método:

30 La hidrazona del 3-hidrazino-6-morfolino-piridazina con el acetaldehído se prepara a partir de 3-hidrazino-6-

1 -morfolino-piridazina y acetaldehído en solución acuosa;  
punto de fusión 175 a 180°C. La hidrazona, después del -  
secaído, se calienta (55°C, 30 minutos) con un ligero exce  
5 so de hidruro sódico al 55% en dimetilformamida. Seguida  
mente, se añade a la suspensión un ligero exceso de yodu-  
ro de metilo y se calienta a 53°C, durante 90 minutos. La  
evaporación del disolvente proporciona un residuo que se  
disuelve en acetato de etilo, se lava con agua y se seca  
sobre sulfato sódico. La separación del acetato de etilo  
10 y la recogida del residuo con ciclohexano, proporcionará un  
producto que se utiliza para la etapa siguiente. Una mues-  
tra de la acetaldehidometil(6-morfolino-3-piridazinil)-hi-  
drazona cristalizada en éter etílico, funde a 136°C.

La acetaldehído-hidrazona se hidroliza de acuerdo con  
15 el procedimiento del método G descrito por G. Pifferi y -  
otros en J. Med. Chem., 18, 741 (1975). El diclorhidrato  
de 3-(1-metilhidrazino)-6-morfolino-piridazina monohidra-  
tado, cristalizado en metanol, funde a 183-190°C (punto de  
reblandecimiento a 177°C).

20 Ejemplo 26

N-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(4-hidroxipiperidino)-1-  
-ftalazinamina.

A una solución de 1,5 g (5,8 milimoles) de 1-hidrazi-  
no-4-(4-hidroxipiperidino)-ftalazina en 60 ml de ácido --  
25 acético, se añaden 0,79 g (6,9 milimoles) de 2,5-hexanodio  
na y se calienta la mezcla a 67°C durante 3 horas. Des--  
pués de evaporación del disolvente, se neutraliza el resi-  
duo con bicarbonato sódico acuoso, y se extrae con acetato  
de etilo. La solución orgánica se cromatografía a través  
30 de una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente

1 acetato de etilo.

Rendimiento 0,5 g (26%) del producto del epígrafe, que funde a 180-185°C.

5 Los datos de los análisis elemental, infrarrojo y por resonancia magnética nuclear, confirman la estructura asignada.

10 La 1-hidrazino-4-(4-hidroxipiperidino)-ftalazina se prepara por reacción de 1,4-dicloroftalacina con 4-hidroxipiperidina, para dar 1-cloro-4-(4-hidroxipiperidino)-ftalazina (punto de fusión 139 a 142°C) y, seguidamente, se convierte esta última en el correspondiente derivado hidrazino, por reacción de un exceso de hidrato de hidrazina. Estas reacciones se realizan de acuerdo con el método descrito en la patente del Reino Unido 1.157.642, para los derivados de hidrazino-piridazina análogos.

15 La 1-hidrazino-4-(4-hidroxipiperidino)-ftalazina funde a 190-192°C (en isopropanol).

20 En la explotación de la invención, la vía preferida para la administración de los nuevos compuestos de esta invención, es por boca, en forma de cápsulas, tabletas, trociscos, pastillas rómbicas, gránulos, suspensiones, jarabes, elixires o soluciones. Si se desea, para casos graves, pueden prepararse también formas de dosificación administrables por vía parenteral, en forma de ampollas inyectables. Las formas de dosificación para uso oral se preparan por métodos comunes. Las cápsulas, además del ingrediente activo, pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, dextrina, fécula, lactosa, derivados de celulosa y estearato magnésico.

25

30 También pueden prepararse cápsulas de envoltura dura o re-

1 cubiertas. Las tabletas pueden incluir diluyentes in--  
tes, tales como lactosa, glucosa y talco, agentes de granu  
lación y de desintegración, tales como fécula y ácido algi  
nico; agentes aglomerantes; y agentes lubricantes, tales  
5 como estearato magnésico, talco, etc. Por ejemplo, una -  
cápsula de gelatina adecuada como una dosis unitaria, pue  
de contener 10 mg del compuesto del ejemplo 3 o de su - -  
clorhidrato, 1,5 mg de estearato magnésico y 118,5 mg de  
fécula de maíz. Otras formas de dosificación posibles pa  
10 ra administración por vía oral, tales como suspensiones,  
jarabes y elixires, se formulan de la manera conocida en  
la técnica (véase, por ejemplo, la obra "Remington's Phar  
maceutical Sciences, 13ª edición, Mack Publishing Company,  
Easton, Pennsylvania) y pueden contener agentes de suspen  
15 sión, tales como metilcelulosa, tragacanto o alginatos; -  
agentes de humectación, tales como monooleato de polioxie  
tilensorbitán; y agentes de conservación. Las soluciones  
líquidas para uso, tanto oral como parenteral, pueden con  
tener antioxidantes, agentes de conservación, agentes tam  
20 ponadores y agentes dispersantes o humectantes. Los disol  
ventes que pueden emplearse en general son: el agua o mez  
clas de agua y alcoholes alifáticos polivalentes. Por ejem  
plo, una forma de dosis unitaria para uso parenteral ocasio  
25 nal, puede prepararse por disolución del contenido de un -  
vial liofilizado, que consiste en 3 mg del compuesto del -  
Ejemplo 3 o de su clorhidrato, 50 mg de manita y 0,5 mg de  
edetato disódico en 10 ml de agua para inyecciones.

En general, la cantidad antihipertensora eficaz de los  
nuevos compuestos de esta invención depende de varios fac-  
30 tores, tales como del compuesto particular administrado, -

1 del peso corporal, de la gravedad y del origen de los --  
trastornos de hipertensión, de los efectos y de la natura  
leza de otras sustancias farmacológicamente activas que --  
pueden estar asociadas a ellos en el tratamiento de la hi  
5 pertensión. En general, el tratamiento de los trastornos  
de hipertensión con las nuevas pirrolil-piridazinaminas --  
de esta invención, puede iniciarse con dosis bajas, las --  
cuales pueden aumentarse generalmente, de acuerdo con la  
respuesta individual. La dosis eficaz como antihipertén  
10 sor para administración por vía oral, oscila generalmente  
entre aproximadamente 0,10 mg/kg y aproximadamente 3 mg/kg,  
prefiriéndose la dosis diaria comprendida entre aproxima  
damente 0,25 mg/kg y aproximadamente 2 mg/kg. En la admi  
nistración por vía parenteral, la dosis eficaz como antih  
15 pertensor oscila generalmente entre aproximadamente 0,01  
mg/kg y aproximadamente 1,5 mg/kg diarios, prefiriéndose  
un margen de dosificación comprendido entre aproximadamen  
te 0,03 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg diarios.

20 Sin embargo, está claro que puede emplearse también  
una dosis superior a los márgenes arriba indicados, depen  
diendo de las condiciones individuales del sujeto a tra--  
tar.

25

30

27109

T A B L A I

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>
CH <sub>3</sub>	H	H	·CH <sub>3</sub>	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	·CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	·CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	·CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	·CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>3</sub>	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	·CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>3</sub>	H	H

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>
CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-O-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-O-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>3</sub>	H	H
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH <sub>2</sub>	-CH=CH <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	H	H

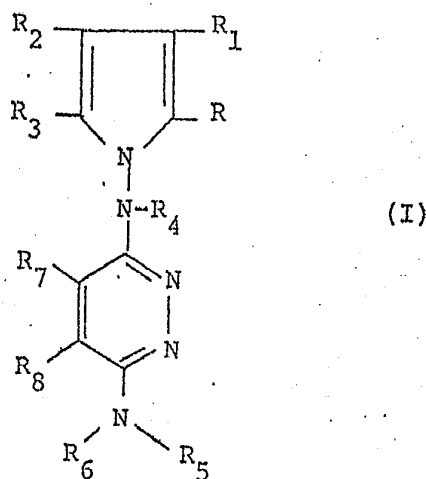
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H
H	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>3</sub>	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N/(2-OCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N/(4-Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N/(3-CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> / (3,4-OCH <sub>3</sub> ) C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> /	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> / (3,4-OCH <sub>3</sub> ) C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> /	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - / (3,4,5-OCH <sub>3</sub> ) C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> /	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - O - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - N / (3,4-OCH <sub>2</sub> O) C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> - / -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - O - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H		-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-
CH <sub>3</sub>	H <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H		-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H		-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - NH - CH <sub>3</sub> - CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H		-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - NCH <sub>3</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H		-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - N(CH <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H		-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - N / CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> (3,4-OCH <sub>3</sub> ) C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> - / CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	COCF <sub>3</sub>		-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	H	H
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>		-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - O - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	H	H

REIVINDICACIONES

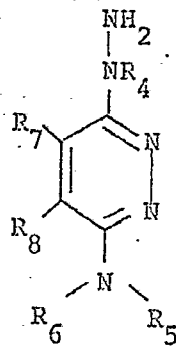
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar nuevos derivados de pirrolil-piridazin-amina de la fórmula



donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados independientemente de entre hidrógeno y, alcoholo inferior, R<sub>4</sub> representa hidrógeno, alcoholo inferior, alcoholo inferior-amino-alcoholo inferior, dialcoholo

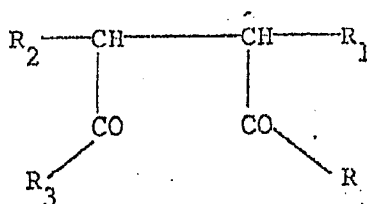
1 inferior-amino-alcoholo inferior, alcanilo inferior, ha-  
 lógeno-alcanilo inferior, carbo(alcoxi inferior) o carbo  
 benciloxi;  $R_5$  y  $R_6$  representan cada uno de ellos, indepen-  
 5 dientemente, alcoholo inferior, hidroxialcoholo inferior,  
 alcoxi inferior-alcoholo inferior, alcaniloxi inferior-  
 alcoholo inferior, alquenilo inferior, fenilo, fenilo--  
 sustituido, fenilo-alcoholo inferior y fenilo sustituido-  
 alcoholo inferior, o considerados junto con el átomo de  
 10 nitrógeno adyacente, representan un anillo heterocíclico  
 de 5 a 6 miembros saturado, que puede contener un heteroá-  
 tomo adicional seleccionado de entre oxígeno, nitrógeno y  
 azufre, que puede llevar de 1 a 2 sustituyentes seleccio-  
 nados de entre alcoholo inferior, fenilo, fenilo sustitui-  
 15 do, fenilo-alcoholo inferior, fenilo sustituido-alcoholo  
 inferior, hidroxil, hidroxil-alcoholo inferior y alcaniloxil  
 inferior;  $R_7$  y  $R_8$  representan átomos de hidrógeno o, consi-  
 derados juntos, un radical 1,3-butadienileno, que forma un  
 sistema benzo condensado con el anillo de piridazina; y sus  
 sales farmacéuticamente aceptables, que comprende poner en  
 20 contacto un derivado de hidrazino de la fórmula



(II)

1 donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen los mismos significados  
 arriba indicados, o una sal de adición de ácido del mismo,  
 con un compuesto dicarbonílico de la fórmula

5



10

donde  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los mismos significados que  
 en la reivindicación 1ª, o un derivado funcional del mis-  
 mo, donde las funciones cetónicas pueden ser fácilmente  
 15 restablecidas en las condiciones de la reacción, y que in-  
 cluye la etapa adicional opcional de transformar los com-  
 puestos de la fórmula II, donde  $R_4$  es hidrógeno, en los  
 correspondientes compuestos, en los que  $R_4$  es alcohol in-  
 20 ferior, alcancilo inferior, carbo(alcoxi inferior) o car-  
 bobenciloxi, mediante métodos comunes de N-alcoholación o  
 N-acilación.

25

2ª.- Un procedimiento como en la reivindicación 1ª,  
 donde la reacción se realiza en presencia de un cataliza-  
 dor ácido.

3ª.- Un procedimiento como en la reivindicación 1ª,  
 donde la reacción se realiza a una temperatura compendi-  
 da entre 15°C y 120°C.

30

4ª.- Un procedimiento como en las reivindicaciones  
 1ª, 2ª y 3ª, para preparar un compuesto de la fórmula (I).

1 donde  $R_1$  y  $R_2$  son ambos hidrógeno;  $R$  y  $R_3$  están selecciona-  
dos de entre hidrógeno, metilo y etilo;  $R_4$  representa hi-  
drógeno, metilo o acetilo;  $R_5$  y  $R_6$  representan metilo, --  
5 etilo, alilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metoxietilo,  
ctoxietilo o, considerados junto con el átomo de nitróge-  
no adyacente, representan pirrolidina, piperidina, hidro-  
xipiperidina, morfolina, 2,6-dimetilmorfolina, tiomorfoli-  
na, piperazina, 4-metil-piperazina, 4-(metoxifenil)piper-  
zina;  $R_7$  y  $R_8$  representan ambos hidrógeno y sus sales far-  
10 macéuticamente aceptables.

5a.- Un procedimiento para preparar un compuestos --  
de la reivindicación 1ª, en el que  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  
 $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen los mismos significados que en la rei-  
vindicación 1ª, y  $R_4$  es alcoholo inferior, alcanoiló infe-  
15 rior, carbo(alcoxi inferior) o carbobenciloxi, mediante --  
el cual se alcohola o acila el compuesto correspondiente  
que tiene su  $R_4$  igual a hidrógeno, mediante un método co-  
mún de alcoholación o acilación.

6a.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS  
20 DE PIRROLIL-PIRIDAZIN-AMINA".

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

Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

25

Madrid, 07.NOV.1979

P.A.

Oscar de Elzaburu  
Por Poder.

30

ARS/.

27109