

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(16) A1
(21)	4 8 5 . 8 2 8	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	8-11-1979	

PATENTE DE INVENCION

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

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
11 585/78-3	10 Noviembre 1978	Suiza
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 487/08 // A 61K 31/50	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para la preparación de piridazines substituidas"		
(71) SOLICITANTE (ES)		
Byk Gulden Lomborg Chemische Fabrik Gesellschaft mit beschränkter Haftung		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Byk-Gulden-Strasse 2, D-7750 Konstanz (Alemania)		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. Hermann Amschler, Dr. Wolf-Rüdiger Ulrich y Dr. Ernst-Christian Dittmann		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
Carlos Fernández Candelas		

POOR
QUALITY

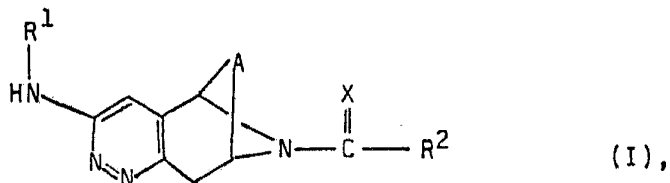
El invento concierne a un procedimiento para la preparación de piridazinas sustituidas.

Los compuestos preparados conforme al invento - son utilizados en la industria farmacéutica para la prepa
5 ración de medicamentos.

La 1-hidrazino-ftalazina (Hidralazina), su acti
vidad hipotensora y los efectos secundarios, son conocidos
(Ehrhard/Ruschig : medicamentos, 2ª edición, tomo 2, pági
nas 278/79, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse, 1972). En
10 las memorias de publicación alemanas DE-OS 22 21 808 y
De-OS 24 36 417 se describen compuestos derivados de hi-
dralazina, a los cuales también se atribuyen propiedades
antihipertensivas.

Se ha sintetizado ahora una nueva clase de piri
15 dazinas sustituidas, que ni se menciona en las publicacio
nes mencionadas ni resulta evidente de ellas. Además se -
encontró que estas piridazinas sustituidas tienen propie-
dades farmacológicas interesantes, especialmente ventajo-
sas.

20 Es objeto del invento un procedimiento para la
preparación de piridazinas sustituidas de la fórmula gene
ral I



en donde

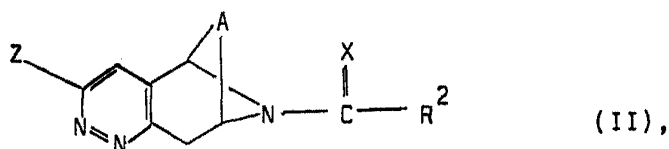
A representa un grupo alcoholeno inferior;

R^1 representa un grupo amino eventualmente sustituido o derivatizado;

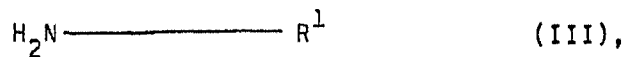
5 R^2 representa un grupo alcoholo, un grupo alcoxi, un grupo alcoholmercapto, un grupo arilo eventualmente sustituido, un grupo fenalcoxi o un grupo amino eventualmente sustituido y

X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

10 y sus sales por adición de ácido, el cual procedimiento está caracterizado porque se hace reaccionar una piridazina de la fórmula general II



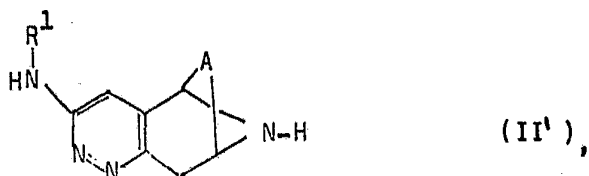
en donde A, R^2 y X tienen los significados precedentemente
15 indicados y Z representa un grupo sobrante activo, con un derivado de hidrazina de la fórmula general III



en donde R^1 tiene los significados arriba indicados, y eventualmente a continuación se transforma en las sales por adición de ácido, ó se derivatizan o sustituyen y/o se transforman en las sales por adición de ácido productos de reacción de la fórmula I, obtenidos, en los cuales R^1 representan

20

ta un grupo $-NHR^3$ y R^3 representa un átomo de hidrógeno; o porque se hace reaccionar una piridazina de la fórmula general II'



5 en donde R^1 y A tienen los significados arriba indicados, preferentemente con protección del grupo hidrazino eventualmente libre, con un compuesto de la fórmula general VII



10 en donde R^2 y X tienen los significados arriba indicados e Y representa un grupo sobrante activo, o (cuando R^2 tiene el significado $-NHR^7$ y R^7 representa un radical alcohilo o arilo) con un heterocumuleno VIII



15 en donde R^7 representa un radical alcohilo o arilo y X representa un átomo de oxígeno o de azufre, y eventualmente a continuación se transforma en las sales por adición de ácido o se derivatizan o sustituyen y/o se transforman en las sales - por adición de ácido productos de reacción de la fórmula I,

obtenidos, en los cuales R^1 representa un grupo $-NHR^3$ y R^3 representa un átomo de hidrógeno.

Como grupos alcohileno inferior entran en consideración aquellos que tienen 1 a 5, preferiblemente 2 a 3, átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionarán los grupos metileno, etileno, propileno y 2,2-dimetilpropileno. Se prefieren el grupo etileno y el grupo propileno.

Los grupos sobrantes activos Z e Y pueden ser a modo de ejemplo un grupo alcoxi, tal como por ejemplo un grupo metoxi o un grupo etoxi, o un grupo mercapto o alcoholmercapto, tal como por ejemplo un grupo metilmercapto, o un grupo alcohilsulfínico o alcohilsulfónico tal como por ejemplo un grupo etilsulfonilo o, preferentemente, un átomo de halógeno, especialmente un átomo de bromo o cloro.

Un grupo amino R^1 eventualmente sustituido puede ser caracterizado por las fórmulas $-NH-R^3$ o $-N(R^4)R^5$, significando R^3 un átomo de hidrógeno, un grupo alcanoilo, un grupo alcoxycarbonilo o un grupo (di)alcoholcarbamoilo, R^4 y R^5 son iguales o diferentes y significan un grupo alcohol inferior. Un grupo amino R^2 eventualmente sustituido puede ser caracterizado por la fórmula $-N(R^6)R^7$, en donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol o un grupo arilo eventualmente sustituido, o en común, incluyendo el átomo de nitrógeno, representan un radical heterocíclico eventualmente sustituido.

Como un grupo amino derivatizado se entiende un grupo $-N=C(R^8)R^9$, en donde R^8 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol o un grupo arilo eventualmente sustituido.

do y R^9 significa un grupo alcoholilo, un grupo alquenoilo o un grupo arilo eventualmente sustituido, o R^8 y R^9 en común representan un grupo alcoholileno con 4 a 11, preferiblemente 5 a 7, átomos de carbono.

5 Como radicales alcoholilo entran en consideración radicales alcoholilo de cadena recta o ramificada con 1 a 7 - átomos de carbono. Radicales alcoholilo de cadena recta son los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y heptilo, de los cuales se prefieren los radicales -
10 alcoholilo inferior con 1 a 5, sobre todo con 1 y 2 átomos de carbono. Radicales alcoholilo ramificados con 3 a 7 átomos - de carbono son, por ejemplo, los radicales isopropilo, isobutilo, butilo secundario o butilo terciario, de los cuales se prefieren los de 3 a 5, sobre todo 4 átomos de carbono.
15 Entre los radicales alcoholilo se cuentan también radicales fenalcoholilo, por ejemplo el radical bencilo. Como radicales alquenoilo entran en consideración los de 3 a 7, preferiblemente 3 a 5, átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionarán el radical alilo, el radical 2-butenilo y el radical
20 cal 2-pentenilo.

Los grupos alcoxi o alcoholilmercapto contienen, además del heteroátomo, los radicales alcoholilo precedentemente indicados con 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente radicales alcoholilo inferior con 1 a 5 átomos de carbono. Los
25 radicales alcanóilo se derivan de ácidos alcancarboxílicos con 2 a 7, preferiblemente ácidos alcancarboxílicos inferiores con 2 a 5 átomos de carbono.

Si R^6 y R^7 en común, incluyendo el átomo de nitrógeno, representan un radical heterocíclico eventualmente sustituido, éste es preferentemente un anillo de cinco a seis miembros, que además del átomo de nitrógeno puede con-
5 tener un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno eventualmente sustituido con un grupo alcoholo inferior. A modo de ejemplo se mencionarán los grupos pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino y 4-metilpiperazino.

10 Como radicales arilo, que eventualmente pueden estar sustituidos, entran en consideración los de 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical fenilo o naftilo, especialmente el radical fenilo. Los radicales arilo pueden estar sustituidos además en cualquier posición, por ejemplo con 3 sustituyentes, preferiblemente con 1 sustituyente,
15 te, prefiriéndose los lugares más favorecidos desde el punto de vista energético. Como sustituyentes se mencionarán, entre otros, átomos de halógeno, por ejemplo flúor y bromo, preferentemente cloro, grupos alcoholo, alcoxi o alcoholmercapto en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono, el grupo
20 trifluorometilo o el grupo nitro. Ejemplos de grupos arilo sustituidos son los grupos orto-clorofenilo, metaclorofenilo, para-clorofenilo, meta-bromofenilo, para-bromofenilo, para-fluorofenilo, meta-tolilo, para-tolilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-para-tolilo, α, α, α -trifluoro-meta-tolilo, para-nitrofenilo, meta-nitrofenilo, para-metoxifenilo, para-etoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, cumenilo, para-butilmercap

tofenilo, 4-cloro-1-naftilo, de los cuales se prefieren los grupos fenilo sustituidos con un átomo de halógeno.

Como sales entran en consideración todas las sales por adición de ácido. Se mencionarán en especial las sales farmacológicamente compatibles de los ácidos orgánicos e inorgánicos utilizados usualmente en la galénica. Sales farmacológicamente incompatibles son transformadas mediante procedimientos conocidos para los expertos en la materia en sales farmacológicamente compatibles. Como tales son apropiadas, por ejemplo, sales por adición de ácido solubles en agua e insolubles en agua, tales como el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, fosfato, nitrato, sulfato, acetato, citrato, gluconato, benzoato, Hibenzoato, (2-(4-hidroxibenzoil)-benzoato), Fendizoato (orto-2'-hidroxi-4-bifenilil)-carbonil-benzoato), propionato, butirato, sulfosalicilato, maleato, laurato, malato, fumarato, succinato, oxalato, tartato, Amsonato, (4,4'-diamino-estilben-2,2'-disulfonato), Embonato (1,1'-metilen-bis-2-hidroxi-3-naftoato), Metembonato, estearato, Tosilato (para-toluensulfonato), 2-hidroxi-3-naftoato, 3-hidroxi-2-naftoato, Mesilato (metansulfonato), además sales con Fumetanid (ácido 3-(butilamino)-4-fenoxi-5-sulfamoil-benzoico), Furosemid (ácido 4-cloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranílico), Azosemid (5-(4-cloro-5-sulfamoil-2-tenilamino)-feniltetrazol), Galosemid (N- α , α , α -trifluoro-meta-toluidino)-3-piridil-sulfonil} propionamida), Besunid (ácido 4-bencil-3-(butilamino)-5-sulfamoil-benzoico), Piretanid (ácido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidi-

nil)-5-sulfamoil-benzoico), ácido Etacrínico (ácido /2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético), ácido Tienílico (ácido /2,3-dicloro-4-(2-tenoil)-fenoxi]-acético), ácido 4-cloro-3-sulfamoil-benzoico.

5 La reacción de las piridazinas II con los derivados de hidrazina III se lleva a cabo de modo en sí conocido.

Si Z es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo o cloro, la reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un agente fijador de ácidos (aceptador de protones). Como tales son apropiados por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; o carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; o aminas terciarias, tales como piridina, trietilamina y etildiidopropilamina. Eventualmente, también el compuesto III puede ser utilizado como aceptador de protones. La reacción se lleva a cabo en este caso en un exceso de compuesto III, por ejemplo de cinco a diez veces, referido al compuesto II.

La reacción se lleva a cabo en disolventes apropiados, convenientemente inertes, preferiblemente polares, tales como alcoholes inferiores, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, o éteres de cadena abierta o cíclicos, por ejemplo dietilenglicoldimetiléter, dioxano o tetrahydrofurano. Eventualmente también un exceso del compuesto III puede servir como disolvente.

La temperatura de reacción puede ser hecha variar dentro de amplios límites, por ejemplo 20 a 150°C, prefiriéndose temperaturas entre 80 y 120°C. El tiempo de reacción puede estar entre 1 y 20 horas bajo presión normal.

5 La reacción de las piridazinas II' con compuestas de la fórmula general VII se lleva a cabo de modo en sí conocido. El grupo sobrante activo Y puede ser por ejemplo un grupo alcoxi o un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente anhidro inerte, por ejemplo en un hidrocarburo clorado, tal como cloroformo o 1,2-dicloroetano y, preferiblemente, con protección del radical hidrazino eventualmente libre $-NH-R^1$. Si Y es un átomo de halógeno, la reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un aceptador de protones, por ejemplo un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de sodio o potasio, o de una amina terciaria, tal como trietilamina. La temperatura de reacción es en tal caso de -10 a 30°C, especialmente de 0 a 20°C. Para la protección del radical hidrazino, éste puede ser transformado por ejemplo en la hidrazona y se puede liberar de nuevo a partir de ésta mediante hidrólisis ácida moderada.

10

15

20

La reacción de las piridazinas II' con heterocumulenos VIII se lleva a cabo preferentemente en disolventes anhidros inertes, por ejemplo hidrocarburos clorados, tales como diclorometano, o éteres de cadena abierta o cíclicos, tales como dietiléter o tetrahidrofurano, o hidrocarburos aromáticos, tales como benceno o tolueno. La temperatura de

25

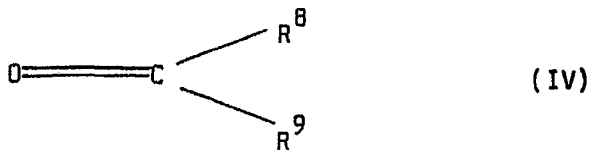
reacción está entre -10 y 30°C , preferentemente entre 0 y 20°C .

La transformación de II con III es preferida a la de II' con VII o VIII.

5 La sustitución o la derivatización o la transformación en la sal por adición de ácido se llevan a cabo conforme a procedimientos conocidos para un experto en la técnica.

10 La sustitución puede realizarse por ejemplo como acilación. Esta se lleva a cabo, por ejemplo, por reacción con los correspondientes anhídridos o halogenuros de ácidos en disolventes inertes, por ejemplo hidrocarburos clorados, tales como cloroformo o cloruro de metileno, o acetonitrilo, o éteres cíclicos o de cadena abierta, tales como dioxano, tetrahydrofurano o dietiléter (véase, entre otros citas, Houben-Weyl, tomo 8, páginas 655 y siguientes).

20 La derivatización de piridazinas de la fórmula I, en donde R^1 representa un grupo NH_2 , para formar piridazinas de la fórmula I, en donde R^1 tiene el significado $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^8)\text{R}^9$ y A, R^2 así como X tienen los significados arriba indicados, se efectúa por reacción con compuestos oxo de la fórmula IV



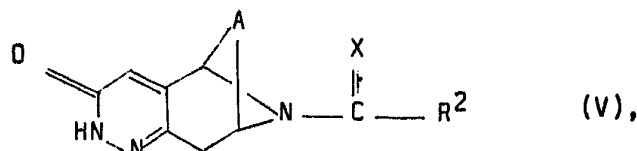
25 en donde R^8 y R^9 tienen los significados arriba indicados. La reacción se lleva a cabo eventualmente con adición de un disolvente orgánico polar, inerte en las condiciones de -

reacción, por ejemplo un alcohol inferior, tal como metanol, etanol o isopropanol o un éter de cadena abierta o cíclico, tal como por ejemplo dietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano o dioxano, eventualmente con calentamiento, manteniéndose la mezcla de reacción durante 5 minutos hasta 20 horas a temperaturas desde aproximadamente 0°C hasta la temperatura de ebullición y a continuación concentrando por evaporación hasta sequedad o haciendo separarse por cristalización al producto bruto directamente o tras haber concentrado ampliamente la solución. Este modo de síntesis ha de preferirse a la variante de una sola etapa arriba descrita, que parte de piridazinas II y de un derivado de hidrazina III, en donde R^1 tiene el significado $-N=C(R^8)R^9$.

Las sales por adición de ácido se obtienen mediante disolución de la base libre en un disolvente apropiado, por ejemplo un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular (etanol, isopropanol), que contiene el deseado ácido, o al que se añade a continuación el ácido deseado. Las sales son obtenidas por filtración, reprecipitación, precipitación con un no disolvente para la sal por adición, o mediante evaporación del disolvente.

Los compuestos de partida II conformes al invento, que constituyen nuevos e interesantes productos intermedios para la síntesis de los compuestos I conformes al invento, se preparan según diferentes procedimientos. Así,

se obtienen por reacción de piridazinonas de la fórmula -
general V

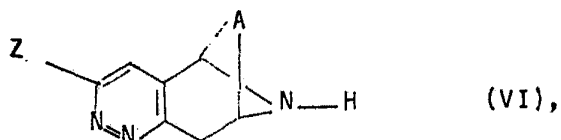


en donde X representa un átomo de oxígeno, R^2 representa
5 un grupo alcoxi y A tiene los significados arriba indica-
dos, con agentes de halogenación apropiados, por ejemplo
con oxicloruro de fósforo, tricloruro o pentacloruro de -
fósforo, oxibromuro de fósforo, cloruro de oxalilo o tri-
fenilfosfina, tetracloruro de carbono, eventualmente por
10 subsiguiente intercambio del átomo de halógeno por otro -
grupo sobrante activo Z (por ejemplo por un grupo alcoxi,
tal como por ejemplo el grupo metoxi, por reacción con -
alcanolatos de sodio, tal como por ejemplos metanolato de
sodio; o por un grupo alcoholmercapto, tal como por ejem-
15 plo el grupo metilmercapto, por reacción con alcanotiola-
tos de sodio tal como metantioolato de sodio; o por un gru-
po alcohol-sulfinilo o alcohol-sulfonilo, tal como por ejem-
plo el grupo metilsulfinilo o el grupo metilsulfonilo, por
introducción de un grupo alcoholmercapto, tal como un gru-
20 po metilmercapto o subsiguiente oxidación del mismo, por
ejemplo con cantidades equivalentes de peróxido de hidró-
geno). La reacción se efectúa por ejemplo en disolventes
inertes, por ejemplo hidrocarburos, tales como benceno o
tolueno, a temperaturas hasta de 150°C /análogamente a H.

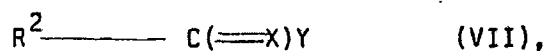
E. Baumgarten, P. L. Creger y C. H. Villars, J. Amer. Chem. Soc. 80, 6609 (1958)7.

Los compuestos de partida de la fórmula II se obtienen además por reacción de piridazinas de la fórmula VI

5



en donde Z y A tienen los significados arriba indicados, con compuestos del tipo VII



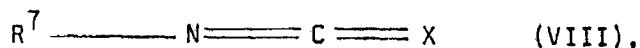
10

en donde R^2 y X tienen los significados arriba indicados e Y representa un grupo sobrante activo, preferiblemente un átomo de halógeno. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo clorado, tal como cloroformo o cloruro de etileno, en presencia de un agente fijador de ácidos, por ejemplo -

15 de un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de sodio o potasio, o de una amina terciaria, por ejemplo - trietilamina o piridina.

20

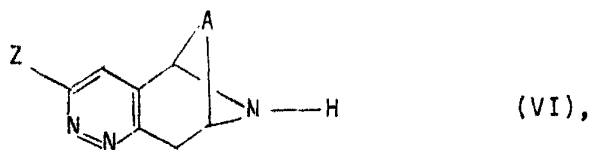
Cuando R^2 tiene el significado $-N(R^6)R^7$, significando R^6 un átomo de hidrógeno y R^7 un radical alcohilo o arilo, los productos precursores II se pueden obtener también por reacción de un heterocumuleno VIII



en donde R^7 representa un radical alcoholo o arilo y X tiene los significados arriba indicados, con las piridazinas VI.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo, tal como benceno, ciclohexano, o en un éter, tal como por ejemplo digiléter, o en un hidrocarburo clorado, tal como por ejemplo cloruro de metileno.

Los compuestos de partida II' conformes al invento, que constituyen productos intermedios nuevos e interesantes para la síntesis de las piridazinas I conformes al invento, se obtienen haciendo reaccionar piridazinas de la fórmula VI

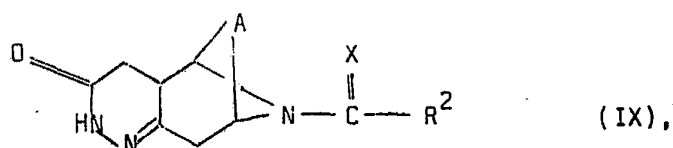


en donde Z y A tienen los significados arriba indicados, con derivados de hidrazina III



en donde R^1 tiene el significado arriba indicado, y transformando a continuación en las sales por adición de ácido, o derivatizando o sustituyendo y/o transformando en las sales por adición de ácido productos de reacción de la fórmula II' obtenidos, en los cuales R^1 representa un grupo $-NHR^3$ y R^3 representa un átomo de hidrógeno. La reacción se lleva a cabo tal como más arriba se describe (reacción de II con III).

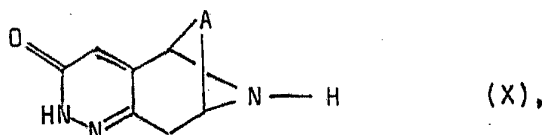
Compuestos de la fórmula V, en los cuales X es un átomo de oxígeno, R² representa un grupo alcoxi y A tiene los significados arriba indicados, pueden ser preparados - según procedimientos de deshidrogenación conocidos para un experto en la materia, a partir de dihidropiridazinonas de la fórmula general IX



en donde X, R² y A tienen los significados precedentemente indicados.

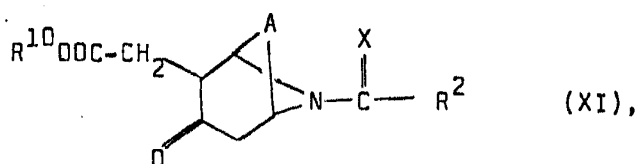
10 Como agentes de deshidrogenación entran en consideración cloranilo, 2,3-dicloro-5,6-diciano-para-benzoquinona, N-bromosuccinimida y preferiblemente bromo. Como disolvente hallan utilización principalmente hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloroformo o cloruro de etileno. La temperatura de reacción preferida es el punto de ebullición del correspondiente disolvente [análogamente a H.E. Baumgarten P.L. Greger y C.H. Villars, J. Amer. Chem. Soc. 80, 6609 (1958)].

20 Las piridazinas VI conformes al invento se obtienen por ejemplo a partir de las piridazinonas X



en donde A tiene los significados arriba indicados, por halogenación y eventualmente subsiguiente transformación en las sales por adición de ácido. Agentes de halogenación apropiados son, por ejemplo, oxitricloruro u oxitribromuro de fósforo. La reacción se efectúa convenientemente en disolventes inertes, por ejemplo hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, o sin disolventes utilizando el agente de halogenación en exceso. La temperatura de reacción es hasta de 120°C.

Se obtienen compuestos de la fórmula IX a partir de azabicycloalcanones de la fórmula general XI

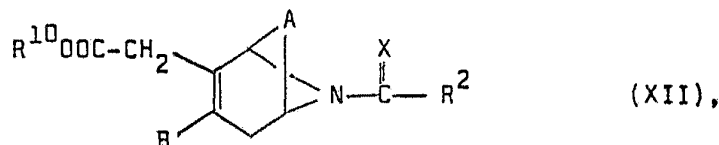


en donde X es un átomo de oxígeno, R² representa un grupo alcoxi, A tiene los significados arriba indicados y R¹⁰ simboliza un radical alcoholilo, por reacción con hidrato de hidrazina/ácido acético glacial o con una sal de hidrazina de acuerdo con procedimientos conocidos para un experto en la materia. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente inerte polar, por ejemplo etanol. La temperatura puede encontrarse en el margen entre 70 y 110°C, especialmente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

Los compuestos de la fórmula X son preparados por ejemplo a partir de piridazinonas V, en donde X es un átomo

de oxígeno, R^2 representa un grupo alcoxi y A tiene los sig
 nificados arriba indicados. La separación del grupo $\overset{X}{\parallel}C-R^2$
 se efectúa conforme a procedimientos conocidos para un ex-
 perto en la materia, por ejemplo por calentamiento de V en
 5 medio ácido, por ejemplo en ácido clorhídrico, o en medio
 alcalino, por ejemplo por calentamiento con un hidróxido -
 de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o pota-
 sio, en un alcohol de elevado punto de ebullición, tal como
 por ejemplo n-butanol.

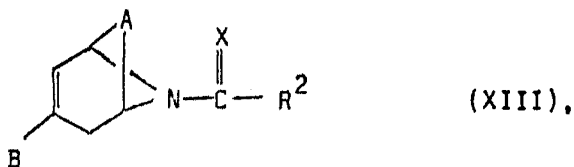
10 Los compuestos de la fórmula XI pueden ser prepa-
 rados por hidrólisis, según procedimientos conocidos para -
 un experto en la materia a partir de las enaminas XII



en donde X es un átomo de oxígeno, R^2 presenta un grupo al-
 15 coxi, A y R^{10} tienen los significados arriba indicados y B
 significa un grupo amino secundario, preferiblemente cíclico
 por ejemplo un grupo pirrolidino, mofolino o piperidino, La
 hidrólisis se efectúa por calentamiento con agua, eventual-
 mente con adición de lejía diluída, tal como por ejemplo le-
 20 jía de sosa o solución de amoníaco, o con adición de ácido -
 diluido, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, Se llega -
 también al compuesto IX en un procedimiento conocido para el
 experto en la materia, llevando a reacción el compuesto XII

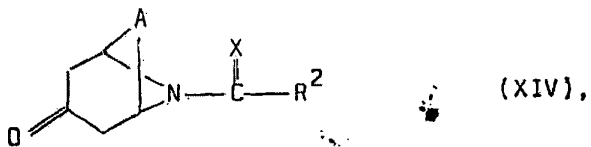
con hidrato de hidrazina/ácido acético glacial o con una sal de hidrazina en un disolvente aprotico, polar, por ejemplo acetonitrilo, a temperaturas entre 70 y 110°C, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

El compuesto XII se obtiene conforme a un procedimiento conocido para un experto en la materia, llevando a reaccionar la enamina XIII



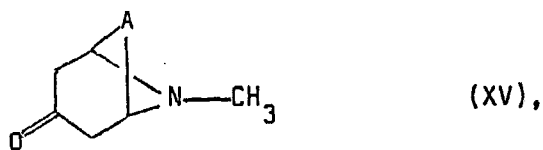
en donde X es un átomo de oxígeno, R² representa un grupo alcoxí y A así como B tienen los significados arriba indicados, con un éster alcohólico de ácido halogenoacético en un disolvente absoluto, preferentemente polar, tal como por ejemplo acetonitrilo o etanol, en presencia de un aceptor de protones, por ejemplo carbonato de potasio o de una amina orgánica terciaria no alcoholable, tal como por ejemplo diisopropil etilamina o dicitclohexiletilamina [véase G. Strork, R. Terrell y J. Szmuszkovicz, J. Amer. Chem. Soc. 76, 2029 (1954)].

El compuesto XIII se obtiene conforme a procedimientos conocidos para un experto en la materia, llevando a reacción a 0 hasta 50°C una aza-biciclo-alcanona de la fórmula general XIV.

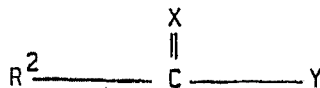


en donde X es un átomo de oxígeno, R² representa un grupo
 alcoxi y A tiene los significados arriba indicados, con una
 correspondiente amina secundaria, tal como por ejemplo pirro-
 lidina, morfolina o piperidina, en presencia de un ácido de
 Lewis intensamente substractor, de agua, preferiblemente te-
 tracloruro de titanio en un hidrocarburo inerte, tal como -
 por ejemplo hexano o éter de petróleo [véase W. H. White y
 H. Weingarten, J. Org. Chem. 32, 213 (1967)].

Se llega a compuestos de la fórmula XIV según pro-
 cedimientos conocidos para un experto en la materia por reac-
 ción de una aza-biciclo-alcanona de la fórmula general XV



donde A tiene los significados arriba indicados, con un -
 compuesto de la fórmula general

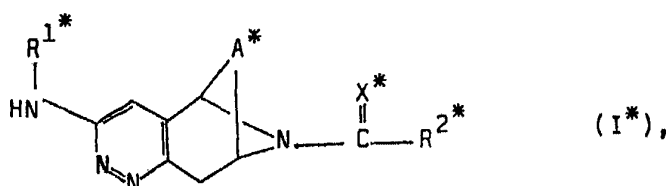


en donde X es un átomo de oxígeno, R² representa un grupo
 alcoxi e Y representa un grupo sobrante activo, por ejem-
 plo un átomo de halógeno. La reacción se efectúa preferi-

blemente por calentamiento en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo, tal como por ejemplo benceno o tolueno o en un hidrocarburo halogenado, tal como por ejemplo cloroformo, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, eventualmente -
 5 bajo atmósfera de gas inerte, a temperaturas entre 80 y 120°C, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. La duración de la reacción puede ser de 10 a 36 horas [véase Th. A. Montzka, J. D. Matiskella y R. A. Partyka, Tetrahedron Letters 1974, 1325-1327].

10 Los compuestos de la fórmula XV pueden ser preparados según las prescripciones de A. C. Cope, H. L. Dryden Jr. y Ch. F. Howell [Org. Synth., Coll. Vol. IV, 816] ó C. Schöpf y G. Lehmann [Ann. 518, 1 (1935)].

15 Una forma de realización del invento la constituyen piridazinas sustituidas de la fórmula general I*



en donde

A* significa un radical alcohileno con 2 a 3 átomos de carbono,

no,

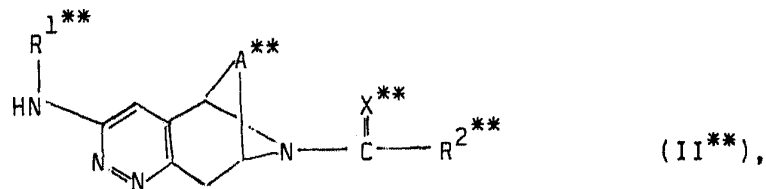
20 R^{1*} significa un grupo -NH-R^{3*} o un grupo -N=C(R^{6*})R^{9*},

R^{2*} significa un grupo alcohilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo eventualmente sustituido o un grupo -N(R^{6*})R^{7*},

- R^{3*} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcanóilo inferior o un grupo alcoxi carbonilo inferior,
- R^{6*} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior,
- 5 R^{7*} significa un grupo alcoholo inferior o un grupo fenilo eventualmente sustituido o R^{6*} y R^{7*} en común, con inclusión del átomo de nitrógeno, - representan un radical piperidino, morfolino, piperazino, o 4-alcohol inferior-piperazino,
- 10 R^{8*} significa un grupo alcoholo inferior o un grupo fenilo eventualmente sustituido, R^{9*} significa un grupo alcoholo inferior o un grupo fenilo eventualmente sustituido y X^* significa un átomo de oxígeno, así como de sus sales por
- 15 adición de ácido, que son preparados mediante el procedimiento conforme al - invento, el cual está caracterizado porque se hacen reaccionar del modo arriba descrito compuestos de partida II*, III*, II'*, VII* y VIII*, en los cuales los correspondientes
- 20 sustituyentes A^* , R^{1*} , R^{2*} , R^{3*} , R^{6*} , R^{7*} , R^{8*} , R^{9*} y X^* tienen los significados arriba indicados, Z^* representa un átomo de halógeno e Y^* representa un grupo alcoxi o un átomo de halógeno.

Otra forma de realización del invento la constituyen piridazinas sustituidas de la fórmula general I**

25



en donde

A** significa un radical alcohileno con 2 a 3 átomos de carbono,

5 R^{1**} significa un grupo -NH-R^{3**} o un grupo -N=C(R^{8**})R^{9**},

R^{2**} significa un grupo alcohilo inferior o alcoxi inferior, un grupo fenilo o un grupo -N(R^{6**})R^{7**},

R^{3**} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi inferior-carbonilo,

10 R^{6**} significa un átomo de hidrógeno,

R^{7**} significa un grupo alcohilo inferior o un grupo fenilo,

R^{8**} significa un grupo alcohilo inferior,

R^{9**} significa un grupo alcohilo inferior o un grupo fenilo eventualmente monosustituido con halógeno y

15 X** significa un átomo de oxígeno

y sus sales por adición de ácido, que son preparadas por el procedimiento conforme al invento, que está caracterizado - porque se hacen reaccionar del modo arriba descrito compues

20 tos de partida II**, III**, II', VII** y VIII**, en los - cuales los correspondientes sustituyentes A**, R^{1**}, R^{2**}, R^{3**}, R^{6**}, R^{7**}, R^{8**}, R^{9**} y X** tienen los significados arriba indicados y Z** e Y** representan un átomo de bromo o cloro.

Representantes preferidos de la forma de realización I^{**}, que son preparados conforme al procedimiento del invento son aquellos en los cuales A^{**}, R^{1**} y R^{6**} tienen los significados arriba indicados, R^{2**} significa un grupo butilo terciario, etoxi, fenilo o -N(R^{6**})R^{7**}, R^{3**} significa un átomo de hidrógeno o un grupo etoxicarbonilo, R^{7**} significa un grupo metilo, R^{8**} significa un grupo metilo, R^{9**} significa un grupo metilo, etilo o 4-clorofenilo y X^{**} representa un átomo de oxígeno, así como sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos.

Representantes especialmente preferidos de la forma de realización I^{**}, que son preparados conforme al procedimiento del invento, son aquellos en los cuales A^{**} y R^{1**} tienen los significados arriba indicados, R^{2**} significa un grupo etoxi o un grupo fenilo, R^{3**} significa un átomo de hidrógeno, R^{8**} un grupo metilo, R^{9**} un grupo metilo y X^{**} representa un átomo de oxígeno, así como sus sales por adición de ácido farmacológicamente compatibles con ácidos inorgánicos y orgánicos.

Como representantes de los compuestos obtenibles mediante el procedimiento conforme al invento se mencionarán a modo de ejemplo los siguientes:

éster bencílico de ácido 3-hidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4}$,3- \overline{c} -piridazincarboxílico;

éster butílico terciario de ácido 3-hidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4}$,3- \overline{c} -piridazincarboxílico;

éster pentílico de ácido 3-hidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetra-

- trahidro-6-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazincarboxílico;
- éster butílico terciario de ácido 3-(1,3-dimetil-2-buteniliden-hidrazino)-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazincarboxílico;
- 5 éster bencílico de ácido 3-ciclopentiliden-hidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazincarboxílico;
- N-metilamida de ácido 3-(2-etoxicarbonil-hidrazino)-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazincarboxílico;
- 10 N,N-dimetilamida de ácido 3-isopropiliden-hidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazincarboxílico;
- éster etílico de ácido 3-(2-acetil-hidrazino)-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazincarboxílico;
- 15 N-metilamida de ácido 3-(1-feniletiliden-hidrazino)-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazincarboxílico;
- 3-hidrazino-6-pivaloil-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazina;
- 20 6-butiril-3-hidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidropirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazina;
- 3-butiliden-hidrazino-6-propionil-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazina;
- 25 3-(1,3-dimetil-2-buteniliden-hidrazino)-6-(3,4-diclorobenzoil)-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazina;

- 3-hidrazino-6-para-toluoil-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-
pirido- $\overline{4}$,3- \underline{c} -piridazina;
- 6-(4-clorobenzoil)-3-(2-metoxicarbonil-hidrazino)-5,7-pro-
pano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido- $\overline{4}$,3- \underline{c} -piridazina;
- 5 3-hidrazino-6-pivaloil-5,7-etano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-
 $\overline{4}$,3- \underline{c} -piridazina;
- 6-(2-clorobenzoil)-3-hidrazino-5,7-etano-5,6,7,8-tetrahidro
-pirido- $\overline{4}$,3- \underline{c} -piridazina;
- éster bencílico de ácido 3-hidrazino-5,7-etano-5,6,7,8-tetra-
10 hidro-6-pirido- $\overline{4}$,3- \underline{c} -piridazincarboxílico;
- éster butílico terciario de ácido 3-hidrazino-5,7-etano-5,6,
7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4}$,3- \underline{c} -piridazincarboxílico;
- éster etílico de ácido 3-ciclohexiliden-hidrazino-5,7-etano
-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4}$,3- \underline{c} -piridazincarboxílico;
- 15 éster etílico de ácido 3-bromo-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahi-
dro-6-pirido- $\overline{4}$,3- \underline{c} -piridazincarboxílico;
- N,N-dimetilamida de ácido 3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetra-
hidro-6-pirido- $\overline{4}$,3- \underline{c} -piridazincarboxílico;
- 3-cloro-6-(4-clorobenzoil)-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-
20 pirido- $\overline{4}$,3- \underline{c} -piridazina;
- 3-hidrazino-5,7-etano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido- $\overline{4}$,3- \underline{c} -pi-
ridazina;
- 3-(2-metoxicarbonil-hidrazino)-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahi-
dro-pirido- $\overline{4}$,3- \underline{c} -piridazina;
- 25 3-(1-para-clorofeniletiliden-hidrazino)-5,7-propano-5,6,7,8
-tetrahidropirido- $\overline{4}$,3- \underline{c} -piridazina;
- y sus sales por adición de ácido.

Representantes preferidos son:

- 6-benzoil-3-isopropiliden-hidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidropirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazina;
- éster etílico de ácido 3-isopropiliden-hidrazino-5,7-etano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazincarboxílico;
- 5 éster etílico de ácido 3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazincarboxílico;
- éster etílico de ácido 3-cloro-5,7-etano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazincarboxílico;
- 10 6-benzoil-3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazina;
- 3-cloro-6-pivaloil-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazina;
- N-metilamida de ácido 3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazincarboxílico;
- 15 3-isopropilidenhidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazina;
- 3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazina, especialmente
- 20 éster etílico de ácido 3-hidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazin-carboxílico
- y sus sales por adición de ácido.

Los compuestos preparados por el procedimiento - conforme al invento poseen valiosas propiedades, especialmente disminuyen la tensión sanguínea, tal como se desprende de investigaciones con ratas genéticamente hipertensas, -

25 despiertas. Los compuestos activos farmacológicamente, por

ejemplo éster etílico de ácido 3-hidrazino-5,7-propeno-
5,6,7,8-tetrahidro-pirido- $\overline{4}$,3- \overline{c} -piridazincarboxílico -
tienen en tal caso una actividad antihipertensiva considera-
blemente mayor y una duración del efecto más larga que el
5 de la Hidralazina o de los compuestos de las DE-OS 22 21 808
y DE-OS 24 36 417. Además de ello, frente al estado de la -
técnica, se caracterizan por una mejor compatibilidad, tal
como lo demostraron determinaciones de la DL₅₀ después de
administración oral por una sola vez a un ratón, en compara-
10 ción con hidralazina. En atención a las propiedades, espe-
cialmente a la actividad acrecentada y a la mas larga dura-
ción del efecto, los compuestos farmacológicamente activos,
preparados conforme al procedimiento del invento, constitu-
yen un progreso terapéutico y un enriquecimiento deseado de
15 la técnica.

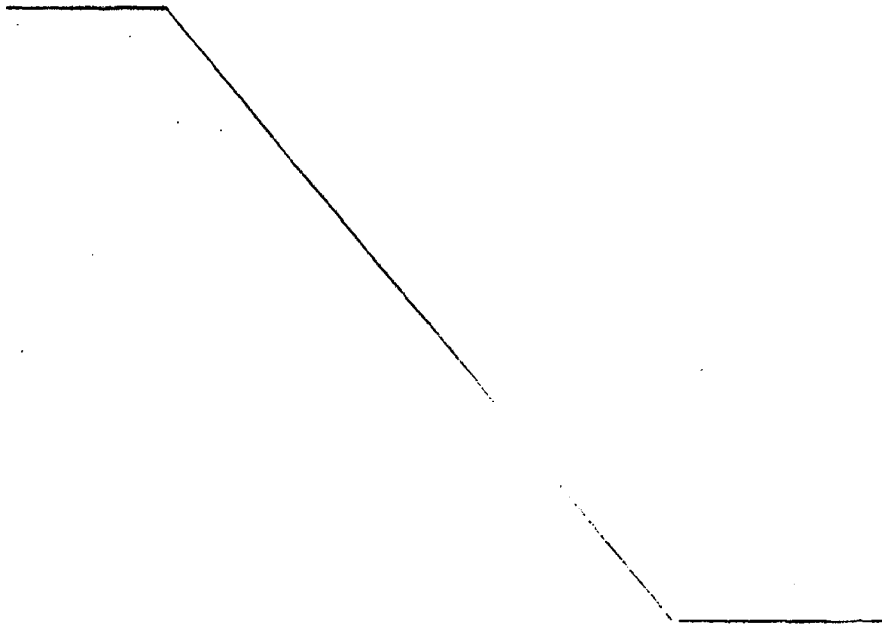
La excelente actividad de los compuestos, I, I*
y I**, de sus representantes preferidos y de sus sales por
adición de ácido, permite su empleo en la medicina humana,
entrando en consideración como indicaciones, especialmente,
20 hipertónicas primarias y secundarias de cualquier grado de
gravedad. Los compuestos preparados conforme al procedimien-
to del invento son administrados para este fin, preferente-
mente, en combinaciones con sustancias excipientes farmacéu-
ticas apropiadas y en cualquier formulación adecuada, por -
25 ejemplo como tabletas, como grageas, como supositorios o
como soluciones inyectables estériles.

Si han de emplearse para el tratamiento de la hi-

partonia las piridazinas sustituidas, preparadas conforme al procedimiento del invento, y/o sus sales por adición de ácido, los preparados farmacéuticos pueden contener también uno o varios otros componentes farmacológicamente activos -
5 de otros grupos de medicamentos, tales como otros antihiper-
tensivos, bloqueadores de β -receptores, diuréticos, saluréticos, alcaloides, etc., tales como Dihidralazina, Propranolol, Labetalol, Mefrusid, Clopamid, Spironolactona, Clortalidona, Furosemid, Politiazid, Hidroclorotiazid, Reserpina,
10 Dihidroergocristina, Rescinamina, alcaloides globales de rauwolfia, etc.

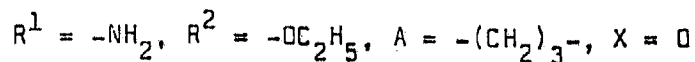
Los siguientes ejemplos explican con mayor detalle el invento, sin limitarlo. Las abreviaturas p.f. y p.e. significan respectivamente punto de fusión y punto de ebullición; D significa descomposición.

15



EJEMPLO 1

Ester etílico de ácido 3-hidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetra
hidro-6-pirido-4,3-c7-piridazincarboxílico



Una suspensión de 17,5 g de éster etílico de ácido
5 3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido-4,3-c7-piri-
dazincarboxílico en 150 ml de hidrato de hidrazina es calen-
tada a ebullición a reflujo durante 1 hora a una temperatura
del baño de aceite de 110°C bajo atmósfera de nitrógeno y -
con agitación, apareciendo disolución total tras alrededor
10 de 10 minutos. La solución de color amarillo es concentrada
en vacío y el residuo es recogido en cloroformo.

La solución obtenida es lavada dos veces con agua
y secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada hasta
sequedad por evaporación en vacío. La espuma solidificada, -
15 de color amarillo claro, remanente, es recogida en 80 ml de
metanol. Tras añadir 7,21 g de ácido fumárico y agitar duran-
te breve tiempo, se obtiene una solución transparente de co-
lor amarillo claro, a partir de la cual se separa por crista-
lización como fumarato el compuesto del título en el espacio
20 de 12 horas a 0°C. Tras filtrar con succión, lavar con un po-
co de metanol enfriado con hielo y acetonitrilo y secar a -
40°C, se obtienen 19 g (79%) del fumarato de punto de fusión
148-150°C (D.).

El compuesto de partida puede ser preparado del si-
25 guiente modo:

a) Ester etílico de ácido 3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetra-

hidro-6-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazincarboxílico.

22,75 g de éster etílico de ácido 5,7-propano-2, 3,5,6,7,8-hexahidro-3-oxo-6-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazincarboxílico son suspendidos en 100 ml de oxitricloruro de fósforo y calentados a ebullición a reflujo durante 1 hora. Tras el enfriamiento, el oxitricloruro de fósforo en exceso es separado por destilación en vacío y el residuo de color pardo es vertido sobre 150 g de hielo y agitado. La solución acuosa ácida es filtrada y luego extraída tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas son lavadas con agua, ajustándose un pH de 8 por adición de solución saturada de bicarbonato de sodio en la fase acuosa, secándose sobre sulfato de sodio y luego concentrándose hasta sequedad en vacío. El residuo es recogido en una mezcla 9:1 de cloruro de metileno/metanol, filtrado sobre gel de sílice y eluido con cloruro de metileno/metanol 9:1 hasta tanto que ya no se pueda detectar nada de producto por cromatografía en capa delgada en el filtrado saliente. El filtrado es concentrado en vacío y el residuo es recristalizado en 25 ml de tetracloruro de carbono y 5 ml de n-hexano. Rendimiento 18,5 g (76,5%), p.f.: 113-113,5°C.

b) Ester etílico de ácido 5,7-propano-2,3,5,6,7,8-hexahidro-3-oxo-6-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazincarboxílico:

113 g de éster etílico de ácido 5,7-propano-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-3-oxo-6-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazincarboxílico son disueltos en 490 ml de cloroformo y calentados a ebullición a reflujo. A la solución hirviendo se añaden gota

a gota en el espacio de 1,5 horas, con agitación, 68,1 g de bromo, disueltos en 130 ml de cloroformo. Tras agitar a reflujo durante 2,5 horas más se deja enfriar y se mezcla con 190 ml de agua. Con agitación, se ajusta a pH 7 la fase acuosa -
5 con solución saturada de bicarbonato de sodio y después de -
ello la fase en cloroformo se separa. La fase acuosa es extraída dos veces más con cloroformo; las fases en cloroformo reunidas son secadas sobre sulfato de magnesio. Tras separar por filtración el agente secante se elimina en vacío el cloroformo y el residuo (116,7 g) se somete a tratamiento ulterior -
10 sin purificación adicional.

c) Ester etílico de ácido 5,7-propano-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-3-oxo-6-pirido- $\langle 4,3-c \rangle$ -piridazincarboxílico:

260 g de éster etílico de ácido 3-(1-pirrolidinil)-
15 9-azabicyclo- $\langle 3.3.1 \rangle$ -non-2-en-9-carboxílico y 127,1 g de N,N-diisopropiletilamina son disueltos en 750 ml de acetonitrilo absoluto. A esta solución se añade gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación la solución de 164,2 g de éster etílico de ácido bromoacético en 770 ml de acetonitrilo
20 absoluto a 25 hasta 30°C en el espacio de 2,5 horas. La mezcla es calentada lentamente durante una hora y luego se calienta hasta ebullición durante 4,5 horas a reflujo. Después del enfriamiento se añaden 54,2 g de hidrato de hidrazina y después de ello 65 g de ácido acético glacial. Tras 2,5 horas
25 adicionales a reflujo y subsiguiente enfriamiento, el disolvente es evaporado en vacío. Tras la disolución del residuo en cloroformo se lava dos veces con agua, una vez con -

POOR
QUALITY

solución saturada de bicarbonato de sodio y de nuevo una vez con agua, y se seca sobre sulfato de sodio. Tras la separación por filtración del agente secante la solución es concentrada por evaporación hasta sequedad. El residuo es disuelto en 250 ml de tetracloruro de carbono caliente y mezclado lentamente en caliente con 175 ml de n-hexano. Tras reposar durante varios días a 0°C el producto separado por cristalización es filtrado con succión y lavado con un poco de tetracloruro de carbono frío. Después del secado (65°C, en vacío) se obtienen 113 g (43,3%) de punto de fusión 123-124°C.

d) Ester etílico de ácido 3-(1-pirrolidinil)-9-azabicyclo- $\overline{3.3.1}$ -non-2-en-9-carboxílico:

A una solución de 223 g de éster de ácido 9-azabicyclo- $\overline{3.3.1}$ -nonan-3-on-9-carboxílico y 300 g de pirrolidina en 2,5 litros de éter de petróleo absoluto (p.e. 50-70°C) se añade gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación una solución de 110 g de tetracloruro de titanio en 450 ml de éter de petróleo en el espacio de 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla es agitada durante 24 horas. El precipitado de color amarillo claro resultante es filtrado, suspendido en benceno, filtrado con succión y lavado posteriormente con benceno. Los filtrados reunidos son concentrados en vacío; el aceite de color rojo anaranjado remanente es purificado por destilación en vacío. Se obtienen 260 g (93,5%) de aceite viscoso de color amarillo, p.e. 140°C a 6,7 Pa.

e) Ester etílico de ácido 9-azabicyclo- $\overline{3.3.1}$ -nonan-3-on-9-carboxílico:

186,8 g de pseudopeletierina y 264 g de éster etílico de ácido clorofórmico, recientemente destilado, en 1 litro de tolueno absoluto son calentados a ebullición lentamente durante una hora. Se inicia un vigoroso desprendimiento de gases. La carga es calentada a ebullición bajo reflujo durante 16 horas más, y luego es enfriada y filtrada. El filtrado es concentrado en vacío y el residuo es purificado mediante destilación en vacío. Se obtienen 223 g (86,5%) de aceite de color amarillo claro, p.e.: 101°C a 2,7 Pa.

10 EJEMPLO 2

Ester etílico de ácido 3-isopropilidenedihidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido-4,3-c7-piridazincarboxílico

Una suspensión de 5,8 g de éster etílico de ácido 3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido-4,3-c7-piridazincarboxílico (véase Ejemplo 1a) en 50 ml de hidrato de hidrazina es agitada bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora a una temperatura del baño de aceite de 110°C. La solución de color amarillo así obtenida es concentrada totalmente en vacío y el residuo es recogido en cloroformo. La solución en cloroformo es lavada dos veces con agua, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada hasta sequedad por evaporación en vacío. La espuma solidificada, de color amarillo claro, remanente, es disuelta en 15 ml de acetona y la solución resultante es calentada a ebullición a reflujo durante 30 minutos. El disolvente es evaporado en vacío en su mayor parte y el residuo es mezclado con dietiléter. Después de breve tiempo se separa por cristalización el compuesto del título.

Tras filtrar con succión y lavar con dietiléter se obtienen 4,6 g (70%) de p.f. 148-150°C.

EJEMPLO 3

5 Ester etílico de ácido 3-(1-para-clorofeniletilden-hidrazino)-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4}$,3- $\underline{7}$ -piridazincarboxílico

10 1,2 g del fumarato de éster etílico de ácido 3-hidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4}$,3- $\underline{7}$ -piridazincarboxílico (Ejemplo 1) y 0,52 g de 4-cloroacetofenona son disueltos en 10 ml de etanol absoluto y calentados a ebullición a reflujo durante 4 horas. Tras evaporar el disolvente en vacío el residuo es recristalizado en metanol. Se obtienen 1,4 g (97,5%) del compuesto del título como semifumarato de p.f. 201-202°C.

EJEMPLO 4

15 Ester etílico de ácido 3-isopropilidenhidrazino-5,7-etano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4}$,3- $\underline{7}$ -piridazincarboxílico

20 Una suspensión de 4,8 g de éster etílico de ácido 3-cloro-5,7-etano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4}$,3- $\underline{7}$ -piridazincarboxílico en 40 ml de hidrato de hidrazina es agitada a 110°C durante una hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de color amarillo, resultante en tal caso, es concentrada hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo es recogido en cloroformo, la solución en cloroformo es lavada 25 dos veces con agua, secada sobre sulfato de sodio y filtrada. Tras concentrar el filtrado en vacío el residuo es disuelto en 20 ml de acetona y calentado a ebullición a reflujo duran-

te una hora. La solución es concentrada ampliamente y el residuo es mezclado con dietiléter. Tras breve tiempo se separa por cristalización el compuesto del título. Se obtienen - 3,9 g (72%) de p.f. 153-156°C.

5 El compuesto de partida puede ser preparado del siguiente modo:

a) Ester etílico de ácido 3-cloro-5,7-etano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido- $\overline{4,3-c7}$ -piridazincarboxílico:

12 g de éster etílico de ácido 5,7-etano-2,3,5,6,7,8-hexahidro-3-oxo-6-pirido- $\overline{4,3-c7}$ -piridazincarboxílico son disueltos en 100 ml de oxitricloruro de fósforo y calentados a ebullición a reflujo durante una hora. Después del enfriamiento, el oxitricloruro de fósforo en exceso es separado - por destilación en vacío. El residuo de color pardo es recogido en cloroformo, agitado con hielo/agua y la fase acuosa es neutralizada con solución de amoníaco. La fase acuosa es extraída dos veces con cloroformo. Las fases en cloroformo reunidas son lavadas dos veces con agua, secadas sobre sulfato de magnesio y filtradas. Tras la concentración del filtrado en vacío, el residuo es recristalizado en tetracloruro de - carbono/éter de petróleo. Se obtienen 8,94 g (69,5%) de p.f. 84°C (D).

b) Ester etílico de ácido 5,7-etano-2,3,5,6,7,8-hexahidro-3-oxo-6-pirido- $\overline{4,3-c7}$ -piridazincarboxílico:

25 A la solución hirviendo de 3,18 g de éster etílico de - ácido 5,7,-etano-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-3-oxo-pirido- $\overline{4,3-c7}$ -piridazincarboxílico en 20 ml de cloroformo se añade

gota a gota lentamente la solución de 2,02 g de bromo en 10 ml de cloroformo. La mezcla es calentada a ebullición a reflujo durante una hora. Después del enfriamiento se mezcla con hielo/agua. La fase acuosa es neutralizada con bicarbonato de sodio y extraída con cloroformo. Las fases en cloroformo reunidas son secadas sobre sulfato de magnesio y filtradas. El aceite, que queda tras evaporar el disolvente en vacío, es recristalizado en tetracloruro de carbono/éter de petróleo. Rendimiento: 2,3 g (73,2%) de p.f. 175-177°C.

10 c) Ester etílico de ácido 5,7-etano-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-3-oxo-6-pirido-4,3-7-piridazincarboxílico:

35,6 g de éster etílico de ácido 3-(1-pirrolidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-8-carboxílico y 18,4 g de N,N-diisopropiletilamina son disueltos bajo una atmósfera de nitrógeno en 100 ml de acetonitrilo anhidro. A esta solución se añade gota a gota con vigorosa agitación en el espacio de 45 minutos la solución de 23,7 g de éster etílico de ácido bromoacético en 100 ml de acetonitrilo anhidro. A continuación tras calentar lentamente durante 1 hora se calienta a ebullición a reflujo. La mezcla es enfriada, mezclada sucesivamente, con lentitud, con 7,8 g de hidrato de hidrazina y 9,4 g de ácido acético, es calentada nuevamente a ebullición y mantenida a temperatura de ebullición durante 1 hora. El residuo, que queda tras separar el disolvente por destilación en vacío, es disuelto en 200 ml de cloroformo, lavado dos veces cada vez con 100 ml de agua, con solución de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, es secado sobre sulfato de sodio y fil-

trado. El filtrado es concentrado en vacío y el residuo es -
 cromatografiado sobre gel de sílice (cloroformo/metanol 99:1).
 Las fracciones uniformes por cromatografía en capa delgada -
 son concentradas por evaporación en vacío y el residuo es re
 5 cristalizado en tetracloruro de carbono/éter de petróleo. Se
 obtienen 11,4 g (32%) de p.f. 128-131°C.

d) Ester etílico de ácido 3-(1-pirrolidinil)-8-azabicyclo
 /3.2.1/oct-3-en-8-carboxílico:

36,6 g de éster etílico de ácido 8-azabicyclo/3.2.1/oc
 10 tan-3-en-8-carboxílico son disueltos en 500 ml de éter de pe
 tróleo absoluto y mezclados con 52,8 g de pirrolidina. Con -
 vigorosa agitación se añade gota a gota en el espacio de 70
 minutos una solución de 19,4 g de tetracloruro de carbono en
 100 ml de éter de petróleo. Calentando ligeramente la solución
 15 se separa inmediatamente un precipitado de color amarillo cla
 ro. Tras agitar durante 110 horas a temperatura ambiente se
 deja sedimentar el precipitado y se decanta la solución en -
 éter de petróleo, de color amarillo. El precipitado es sus
 pendido en 250 ml de benceno anhidro, filtrado con succión y
 20 lavado con benceno. Las fases orgánicas reunidas son concen
 tradas en vacío, el aceite remanente es purificado por desti
 lación en vacío. Se obtienen 42,8 g (92,2%) de aceite visco
 so, de color amarillo claro, p.e.: 125-128°C a 8 Pa.

e) Ester etílico de ácido 8-azabicyclo/3.2.1/octan-3-en-8-
 25 carboxílico:

56,5 g de tropinona son disueltos en 330 ml de benceno
 anhidro y calentados a 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno.

Una solución de 88 g de éster etílico de ácido clorofórmico recientemente destilado en 200 ml de benceno es añadida gota a gota con agitación en el espacio de una hora. Tras calentar durante otras 4 horas a reflujo se enfría, se filtra, el filtrado se concentra en vacío y el residuo se purifica por destilación en vacío. Se obtienen 70,75 g (80,4%) de aceite incoloro, p.e.: 91-93°C a 12 Pa.

EJEMPLO 5

10 6-benzoil-3-hidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-4,3-d7-piridazina.

8,6 g de 6-benzoil-3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-4,3-d7-piridazina son suspendidos bajo una atmósfera de nitrógeno en una mezcla de 28 ml de dioxano y 28 ml de hidrato de hidrazina y son calentados a ebullición. La mezcla es mantenida a temperatura de ebullición durante 9 horas, enfriada y concentrada en vacío hasta sequedad. El residuo es repartido entre diclorometano y agua, la fase orgánica es lavada tres veces con agua, secada sobre sulfato de magnesio y filtrada. El filtrado es concentrado en vacío y secado hasta peso constante; se obtienen 8,6 g de base bruta como espuma solidificada. La base bruta es disuelta en 8 ml de metanol y se añade con agitación la suspensión de 3,1 g de ácido fumárico en 36 ml de metanol. En el caso de un corto tiempo resulta una solución transparente, a partir de la cual, tras añadir acetato de etilo, triturar y enfriar, se separa por cristalización el compuesto del título como fumarato de p.f. 157°C (descomposición).

15

20

25

El compuesto de partida se puede preparar como sigue:

a) 6-benzoil-3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazina:

5 A 7,3 g de 3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-
-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazina en 58 ml de 1,2-dicloroetano se
añaden gota a gota, con enfriamiento con hielo y agitación
sucesivamente 5,3 g de trietilamina y 5 g de cloruro de ben-
zilo, disueltos en 30 ml de 1,2-dicloroetano. Tras agitar
10 durante 2 horas a temperatura ambiente se mezcla con 70 ml
de agua, la fase acuosa se separa, la fase orgánica se lava,
en cada caso una vez, con ácido clorhídrico 1 n, con solu-
ción de bicarbonato de sodio y con agua, se seca sobre sul-
fato de magnesio y se filtra. El filtrado es concentrado en
15 vacío, el residuo es recogido en 25 ml de etanol y triturado.
El producto que se separa por cristalización tras enfriar
es filtrado con succión, lavado con metanol y secado en
vacío a 80°C. Se obtienen 8,62 g (78,9%) de p.f. 197-198,5°C.

b) 3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido- $\overline{4,3-c}$ -
20 piridazina:

11,08 g de clorhidrato de 3-oxo-5,7-propano-2,3,5,
6,7,8-hexahidro-pirido- $\overline{4,3-c}$ -piridazina y 60,5 ml de oxi-
tricloruro de fósforo son calentados a ebullición a reflujo
durante 7 horas. El oxitricloruro de fósforo en exceso es -
25 separado por destilación en vacío y el aceite remanente es
mezclado con hielo/agua. La fase acuosa es ajustada a pH 11
con solución concentrada de amoníaco, y es extraída cuatro

veces con cloroformo. Las soluciones en cloroformo reunidas son secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, agitadas con carbón activo a temperatura ambiente y filtradas de nuevo. El producto, que cristaliza después de concentrar el filtrado, es secado en vacío y hecho reaccionar adicionalmente sin purificación adicional. Rendimiento: 9,46 g (92,8%), p.f.: 146-148°C.

c) Clorhidrato de 3-oxo-5,7-propano-2,3,5,6,7,8-hexahidropirido- $\overline{4}$,3- \underline{c} -piridazina:

10 14,5 g de éster etílico de ácido 3-oxo-5,7-propano-2,3,5,6,7,8-hexahidro-6-pirido- $\overline{4}$,3- \underline{c} -piridazincarboxílico (véase Ejemplo 1b) son disueltos en 77 ml de ácido clorhídrico concentrado y calentados a ebullición a reflujo durante 30 horas. La solución enfriada es extraída una vez con
15 cloroformo y la fase acuosa es concentrada hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo es mezclado con 50 ml de metanol, triturado, la suspensión es calentada a ebullición, enfriada y filtrada con succión. Después del secado -
20 en vacío se obtienen 11,2 g (89%) p.f. 360-362°C (descomposición).

EJEMPLO 6

6-benzoil-3-isopropilidenedihidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidropirido- $\overline{4}$,3- \underline{c} -piridazina

Una mezcla de 4,85 g de 6-benzoil-3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidropirido- $\overline{4}$,3- \underline{c} -piridazina (véase Ejemplo 5a), 16 ml de hidrato de hidrazina y 16 ml de dioxano, es calentada a ebullición a reflujo durante 14 horas. El -

disolvente y el hidrato de hidrazina en exceso son separados por destilación en vacío. El residuo es secado en alto vacío, disuelto en 50 ml de diclorometano, la solución es lavada dos veces con agua, secada sobre sulfato de magnesio y filtrada. El residuo, que queda tras concentrar el filtrado en vacío, es disuelto en 12 ml de acetona y calentado a ebullición a reflujo durante 20 minutos. El disolvente es separado por destilación en vacío y el residuo es recristalizado en acetona/dietiléter. Rendimiento: 5,35 g (81,5%) de p.f. 211-212°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 7

6-benzoil-3-(2-butilidenedihidrazino)-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidropirido-4,3-c-piridazina.

Análogamente al Ejemplo 6, a partir de 4,95 g de 6-benzoil-3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidropirido-4,3-c-piridazina, 16 ml de hidrato de hidrazina, 16 ml de dioxano y 14 ml de 2-butanona, se obtienen 3,5 g (62%) del compuesto del título de p.f. 180-182°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 8

3-isopropilidenedihidrazino-6-pivaloil-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidropirido-4,3-c-piridazina

Una mezcla de 3,84 g de 3-cloro-6-pivaloil-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidropirido-4,3-c-piridazina, 13 ml de hidrato de hidrazina y 13 ml de dioxano es calentada a ebullición a reflujo durante 12,5 horas. El disolvente y el hidrato de hidrazina en exceso son separados por destilación en vacío. El residuo es recogido con cloroformo, la solución

en cloroformo es lavada dos veces con agua, secada sobre sulfato de magnesio y filtrada. El filtrado es concentrado hasta sequedad en vacío, el residuo es disuelto en 30 ml de acetona y la solución es calentada a ebullición a reflujo durante 30 minutos. Tras la concentración en vacío el residuo es recristalizado en acetonitrilo/diisopropiléter. Se obtienen 2,4 g (55,1%) p.f. 179-181,5°C.

El compuesto de partida puede ser preparado del siguiente modo:

10 3-cloro-6-pivaloil-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-
 /4,3-c/-piridazina:

A 3 g de 3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-
 /4,3-c/-piridazina (véase Ejemplo 5b) en 25 ml de 1,2-
 dicloroetano se añaden gota a gota enfriando con hielo y agi-
 15 tando, sucesivamente, 2,17 g de trietilamina y 1,9 g de clo-
 ruro de pivaloilo (disueltos en 25 ml de 1,2-dicloroetano).
 La solución es dejada reposar durante la noche, lavada dos
 veces con agua, con solución en ácido clorhídrico 2 n, nue-
 vamente con agua y con solución de bicarbonato de sodio, se
 20 saca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad en
 vacío. El residuo (3,84 g, 91,4%) es tratado ulteriormente
 sin purificación.

EJEMPLO 9

25 N-metilamida de ácido 3-isopropilidenghidrazino-5,7-propano-
 5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido-/4,3-c/-piridazincarboxílico

4,25 g de N-metilamida de ácido 3-cloro-5,7-propa-
 no-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido-/4,3-c/-piridazincarboxílico,

16 ml de hidrato de hidrazina y 16 ml de dioxano son calentados a ebullición a reflujo durante 6 horas. El hidrato de hidrazina en exceso y el disolvente son separados por destilación en vacío, el residuo es secado en alto vacío y disuelto en acetona caliente. Al enfriar, el compuesto del título se separa por cristalización como clorhidrato y es recristalizado nuevamente en acetona/metanol. Rendimiento: 3,68 g (68,4%) p.f.: 200-201°C (descomposición).

El compuesto de partida puede ser preparado del siguiente modo:

N-metilamida de ácido 3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido-4,3-c-piridazincarboxílico:

Una solución de 1,5 g de metilisocianato en 30 ml de 1,2-dicloroetano es añadida gota a gota en el espacio de 30 minutos, con agitación, a una solución enfriada con hielo de 5 g de 3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-4,3-c-piridazina (véase Ejemplo 5b) en 60 ml de 1,2-dicloroetano. Tras agitar durante 30 minutos más a temperatura ambiente, el disolvente es separado por destilación en vacío y la espuma remanente es disuelta en metanol. Tras triturar y enfriar se obtienen 5,3 g (83,3%) de p.f. 162-165°C.

EJEMPLO 10

Ester etílico de ácido 3-(2-etoxicarbonilhidrazino)-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido-4,3-c-piridazincarboxílico

4,5 g de 3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido-4,3-c-piridazincarboxílico (véase Ejemplo 1a) y 3,35 g de éster etílico de ácido hidrazincarboxílico en 30

ml de dioxano son calentados a ebullición a reflujo durante 8,5 horas. Se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío, el residuo se disuelve en cloroformo, la solución en cloroformo se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El filtrado es concentrado hasta sequedad por evaporación en vacío y la espuma remanente es disuelta en etanol hirviendo. Al enfriar cristaliza el compuesto del título. Se obtienen 2,17 g de p.f. 180,5-182,5°C. A partir de las aguas madres, después de concentrar por evaporación y cristalizar en agua/metanol se obtienen 1,95 g más de p.f. 180,5 - 183,5°C. Rendimiento global : 4,12 g (78,8%).

EJEMPLO 11

15 Ester etílico de ácido 3-hidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido-4,3-c/-piridazin-carboxílico

A una solución acuosa concentrada de 0,5 g de fumarato de éster etílico de ácido 3-hidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido-4,3-c/-piridazincarboxílico (véase Ejemplo 1) se añaden 0,513 g de ácido embónico (ácido 1,1'-metileno-bis-2-hidroxi-3-naftoico) en 2,54 ml de solución 1 n de hidróxido de potasio. El embonato del compuesto del título precipita instantáneamente, después de aproximadamente 30 minutos es filtrado con succión, lavado a fondo con agua y secado en vacío a 40°C. Se obtienen 0,8 g (93%) de p.f. 179°C. (descomposición).

EJEMPLO 12

3-isopropilidenedhidrazino-6-(N-fenil-tiocarbamoil)-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-4,3-c/-piridazina

2,5 g (10,2 milimoles) de 3-isopropilidenedhidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-4,3-c/-piridazina son suspendidos en 25 ml de diclorometano. Agitando y enfriando con hielo se añaden 1,38 g (10,2 milimoles) de fenilisocianato. La solución de color amarillo resultante es agitada durante 45 minutos más y luego concentrada en el evaporador rotatorio. El residuo es recristalizado en etanol/éter de petróleo. Se obtienen 3,5 g (90%) del compuesto del título de p.f. 133°C (D).

EJEMPLO 13

3-isopropilidenedhidrazino-6-(N-fenilcarbamoil)-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido/4,3-c/-piridazina

15 Análogamente al Ejemplo 12, a partir de 2 g (8,16 milimoles) de 3-isopropilidenedhidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-4,3-c/-piridazina y 0,98 g (8,16 milimoles) de fenilisocianato se obtienen 2,73 g (92%) del compuesto del título de p.f. 232°C (D).

20 EJEMPLO 14

3-isopropilidenedhidrazino-4,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-4,3-c/-piridazina

25 20 g (63 milimoles) de éster etílico de ácido 3-isopropilidenedhidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido-4,3-c/-piridazincarboxílico son calentados a ebullición a reflujo durante 72 horas con 120 ml de ácido clorhídrico - concentrado. Después del enfriamiento se diluye con 200 ml de agua y se ajusta con lejía de sosa 6 n un pH de 8 a 9. -

La fase acuosa es extraída dos veces con diclorometano, ajustada a pH 10 hasta 11 con lejía de sosa 6 n, se extrae de nuevo una vez con diclorometano y se ajusta a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. El residuo remanente tras la concentración es mezclado con acetona, diclorometano y carbonato de potasio sólido. La solución resultante es separada por filtración, es concentrada y el residuo es recristalizado en etanol. Rendimiento 5,81 g de p.f. 219-222°C.

EJEMPLO 15

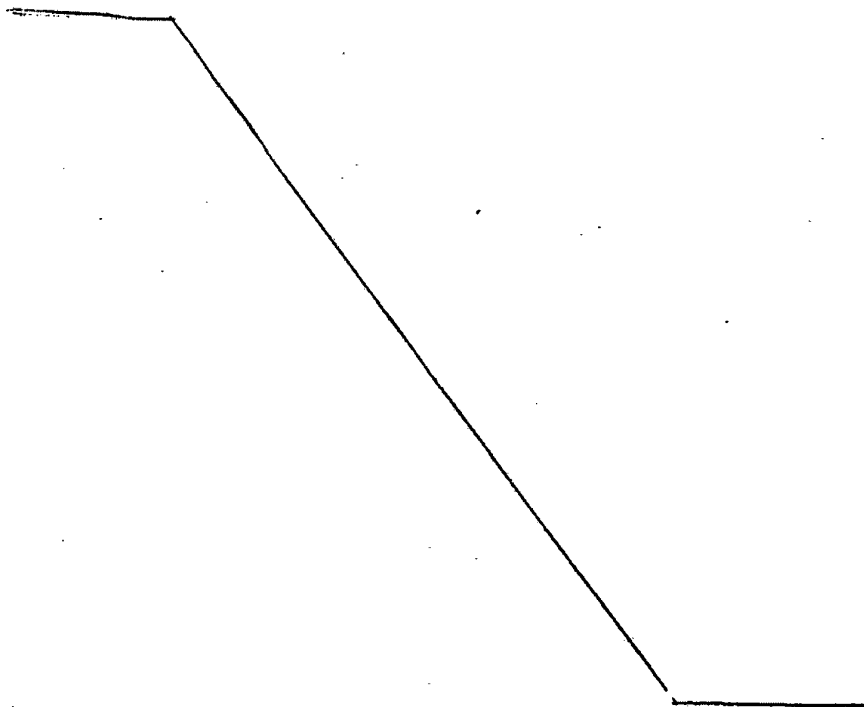
10 Ester etílico de ácido 3-isopropilidenedihidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido-/4,3-c/-piridazincarboxílico

A 1,0 g de 3-isopropilidenedihidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidropirido-/4,3-c/-piridazina, suspendidos en 20 ml de diclorometano anhidro, se añaden 0,35 g de trietilamina. Enfriando con hielo y agitando se añaden gota a gota 0,34 g de éster etílico de ácido clorofórmico. La solución de color naranja obtenida es agitada durante otra hora a temperatura ambiente, extraída dos veces con 10 ml de agua y con 3 ml de solución 0,1 n de ácido clorhídrico, secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío hasta sequedad. La espuma remanente es disuelta en acetona caliente. Tras el enfriamiento la solución es mezclada con dietiléter. El compuesto del título se separa por cristalización en frío. Se obtienen 0,4 g de p.f.: 148-150°C.

25 EJEMPLO 16

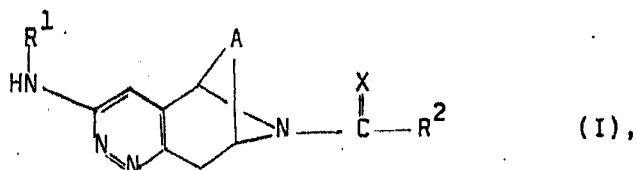
3-isopropilidenedihidrazino-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidropirido-/4,3-c/-piridazina

2,1 g de 3-cloro-5,7-propano-5,6,7,8-tetrahidropi
rido-4,3-7-piridazina son suspendidos bajo una atmósfera -
de nitrógeno en 25 ml de hidrato de hidrazina y calentados
durante 1,5 horas a reflujo a ebullición. Tras el enfriamien
5 to se filtra y el filtrado se concentra hasta sequedad en -
vacío. El residuo remanente es disuelto en 30 ml de acetona,
calentado hasta ebullición durante 30 minutos y concentrado
de nuevo. El aceite remanente es disuelto en 50 ml de diclo
rometano/acetona (1:1) y extraído por agitación con solución
10 diluida de carbonato de potasio. La fase acuosa es extraída
con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas son secadas
sobre carbonato de potasio, filtradas y concentradas. El re
siduo es cristalizado en etanol. Se obtienen 1,63 g (66,5%)
del compuesto del título, p.f.: 219-221°C.

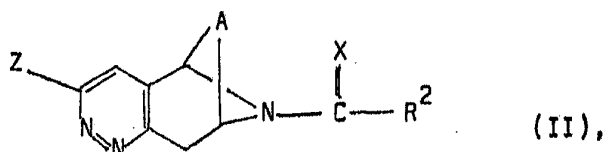


- REIVINDICACIONES -

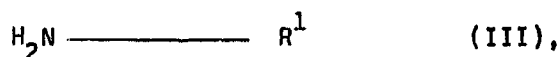
1.- Procedimiento para la preparación de piridazinas sustituidas de la fórmula general I



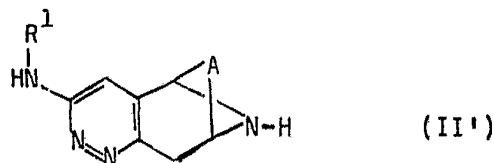
5 en donde A representa un grupo alcoholeno inferior, R¹ representa un grupo amino eventualmente sustituido o derivatizado, R² representa un grupo alcoholo, un grupo alcoxi, un grupo alcoholmercapto, un grupo arilo eventualmente sustituido, un grupo fenalcoxi o un grupo amino eventualmente sustituido, y X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre
 10 así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar una piridazina de la fórmula general II



15 en donde A, R² y X tienen los significados precedentemente indicados y Z representa un grupo sobrante activo, con un derivado de hidrazina de la fórmula general III



en donde R^1 tiene los significados arriba indicados, y eventualmente a continuación se transforma en las sales por adición de ácido o se derivatizan o sustituyen y/o se transforman en las sales por adición de ácido productos de reacción de la fórmula I, obtenidos, en los cuales R^1 representa un grupo $-NHR^3$ y R^3 representa un átomo de hidrógeno; o porque se hace reaccionar una piridazina de la fórmula general II'



en donde R^1 y A tienen los significados precedentemente indicados, con un compuesto de la fórmula general VII



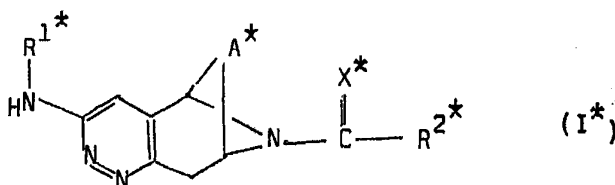
en donde R^2 y X tienen los significados indicados e Y representa un sobrante activo o (cuando R^2 tiene el significado $-NHR^7$ y R^7 representa un radical alcohilo o arilo) - con un heterocumuleno VIII



en donde R^7 representa un radical alcohilo o arilo y X representa un átomo de oxígeno o de azufre, y eventualmente a continuación se transforma en las sales por adición de ácido, o se derivatizan o sustituyen y/o se transforman en las

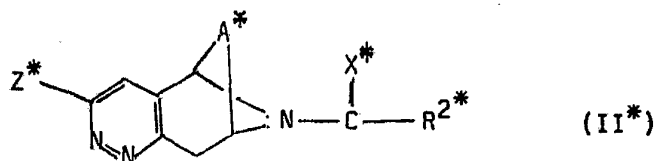
sales por adición de ácido productos de reacción de la fórmula la I, obtenidos, en los cuales R^1 representa un grupo $-NHR^3$ y R^3 representa un átomo de hidrógeno.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de piridazinas sustituidas de la fórmula general I*



en donde A^* significa un radical alcohileno con 2 a 3 átomos de carbono, R^{1*} significa un grupo $NH-R^{3*}$ o un grupo $-N=C(R^{8*})R^{9*}$, R^{2*} significa un grupo alcoholo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo eventualmente sustituido o un grupo $-N(R^{6*})R^{7*}$, R^{3*} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcanóilo inferior o un grupo alcoxycarbonilo inferior, R^{6*} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, R^{7*} significa un grupo alcoholo inferior o un grupo fenilo eventualmente sustituido, o R^{6*} y R^{7*} en común, incluyendo el átomo de nitrógeno, representan un radical piperidino, morfolino, piperazino o 4-alcoholo inferior-piperazino, R^{8*} significa un grupo alcoholo inferior o un grupo fenilo eventualmente sustituido, R^{9*} significa un grupo alcoholo inferior o un grupo fenilo eventualmente sustituido y X^* significa un átomo de oxígeno, así

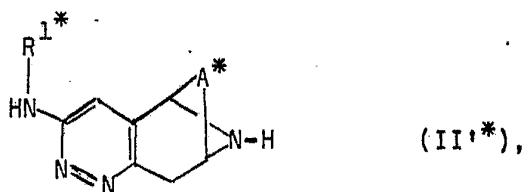
cómo sus sales por adición de ácido, se establece que se ha
ce reaccionar una piridazina de la fórmula general II'



en donde A*, R^{2*} y X* tienen los significados precedente-
5 mente indicados y Z* representa un átomo de halógeno, con -
un derivado de hidrazina de la fórmula general III*



en donde R^{1*} tiene los significados arriba indicados, y even-
tualmente a continuación se transforma en las sales por adi-
10 ción de ácido o se derivatizan o sustituyen y/o se transfor-
man en las sales por adición de ácido productos de reacción
de la fórmula I*, obtenidos, en los cuales R^{1*} representa
un grupo -NHR^{3*} y R^{3*} representa un átomo de hidrógeno, o -
15 porque se hace reaccionar una piridazina de la fórmula gene-
ral II'*

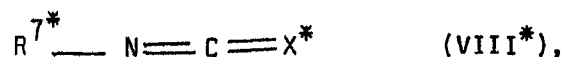


en donde R^{1*} y A* tienen los significados precedentemente -

indicados, con un compuesto de la fórmula general VII*

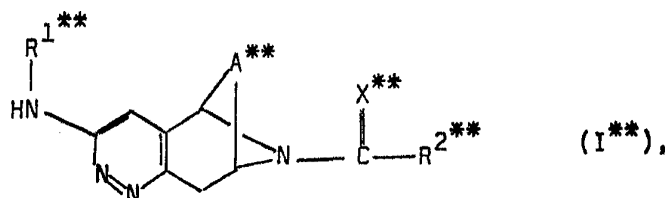


en donde R^{2*} y X^* tienen los significados arriba indicados
 e Y^* representa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi, o
 5 (cuando R^{2*} tiene el significado $-NHR^{7*}$ y R^{7*} tiene los sig-
 nificados arriba indicados) con un heterocumuleno VIII*



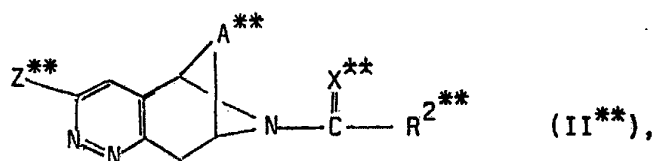
en donde R^{7*} y X^* tienen los significados arriba indicados
 y eventualmente a continuación se transforma en las sales
 10 por adición de ácido, o se derivatizan o sustituyen y/o se
 transforman en las sales por adición de ácido productos de
 reacción de la fórmula I*, obtenidos, en los cuales R^{1*} re-
 presenta un grupo $-NHR^{3*}$ y R^{3*} representa un átomo de hidró-
 geno.

15 3.- Procedimiento según las reivindicaciones an-
 teriores, caracterizado porque para la preparación de piri-
 dazinas sustituidas de la fórmula general I**

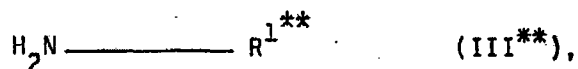


en donde A^{**} significa un radical alcohileno con 2 a 3 áto-

mos de carbono, R^{1**} significa un grupo $-NHR^{3**}$ o un grupo
 $-N=C(R^{6**})R^{9**}$, R^{2**} significa un grupo alcoholo inferior -
 o alcoxi inferior, un grupo fenilo o un grupo $-N(R^{6**})R^{7**}$,
 R^{3**} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi infe
 5 rior-carbonilo, R^{6**} significa un átomo de hidrógeno R^{7**}
 significa un grupo alcoholo inferior o un grupo fenilo, -
 R^{8**} significa un grupo alcoholo inferior, R^{9**} significa -
 un grupo alcoholo inferior o un grupo fenilo eventualmente
 monosustituído con halógeno y/o X^{**} significa un átomo de -
 10 oxígeno, así como sus sales por adición de ácido, se estable
 ce que se hace reaccionar una piridazina de la fórmula gene
 ral II**

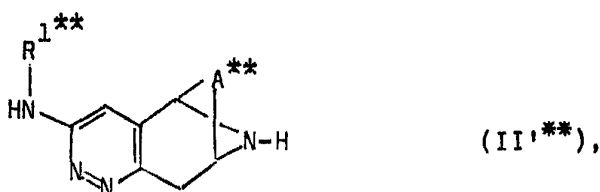


en donde A^{**} , R^{2**} y X^{**} tienen los significados precedente
 15 mente indicados y Z^{**} representa un átomo de bromo o de clo
 ro, con un derivado de hidrazina de la fórmula general III**



en donde R^{1**} tiene los significados arriba indicados y even
 tualmente a continuación se transforma en las sales por adi
 20 ción de ácido o se derivatizan o sustituyen y/o se transfor

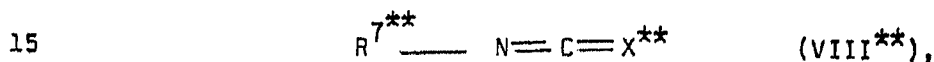
men en las sales por adición de ácido productos de reacción de la fórmula I^{**}, obtenidos, en los cuales R^{1**} representa un grupo -NHR^{3**} y R^{3**} representa un átomo de hidrógeno; o porque se hace reaccionar una piridazina de la fórmula general II'^{**}



en donde R^{1**} y A^{**} tienen los significados precedentemente indicados, con un compuesto de la fórmula general VII^{**}



10 en donde R^{2**} y X^{**} tienen los significados arriba indicados e Y^{**} representa un átomo de bromo o cloro o un grupo alcoxi inferior, o (cuando R^{2**} tiene el significado -NHR^{7**} y R^{7**} tiene el significado arriba indicado) con un heterocumuleno VIII^{**}



en donde R^{7**} y X^{**} tienen los significados arriba indicados y eventualmente a continuación se transforma en las sales - por adición de ácido, o se derivatizan o sustituyen y/o se transformen en las sales por adición de ácido productos de

reacción de la fórmula I^{**}, obtenidos, en los cuales R^{1**} -
representa un grupo -NHR^{3**} y R^{3**} representa un átomo de hi
drógeno.

5 4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRIDA
ZINAS SUSTITUIDAS",

Tal como se describe y reivindica en la presente
Memoria Descriptiva que consta de cincuenta y cinco hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 NOV. 1979

