



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UTBM

DOMANDA NUMERO	101982900001368
Data Deposito	27/12/1982
Data Pubblicazione	27/06/1984

Priorità	209937/SHO.56
Nazione Priorità	JP
Data Deposito Priorità	28-DEC-81

Titolo

DERIVATI DEL PIRIDAZINONE E PROCESSI PER PREPARARE GLI STESSI

DOCUMENTAZIONE RILEGATA

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

BREVETTO
GREGORI

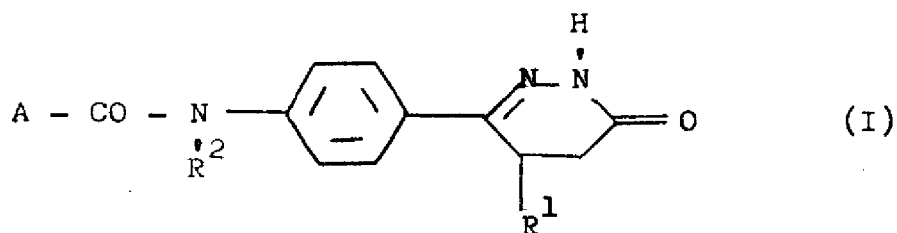
La presente invenzione si riferisce a nuovi derivati del piridazinone presentanti pregevoli attività farmacologiche ed a processi per la loro preparazione. Più particolarmente, la presente invenzione si riferisce a nuovi derivati di 6-(4-acilaminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinoni presentanti pregevoli attività farmacologiche, quali ad esempio azione di riduzione della pressione sanguigna, azione inibitrice sull'aggregazione delle piastrine ed azione rinforzante sulla contrazione miocardica, nonché a processi per la preparazione di tali nuovi derivati del piridazinone.

Sino ad oggi, determinati tipi di composti diidropiridazinonici, ad esempio, 6-[p-(2-cloropropionilamino)fenil]-5-metil-4,5-diidropiridazone-(3) erano noti come sostanze presentanti un'azione di riduzione sulla pressione sanguigna ed un'azione inibitrice sull'aggregazione delle piastrine (domanda di brevetto giapponese aperta al pubblico esame No. Sho-54-9289). Queste sostanze sono riconosciute utili come medicinali per la cura di malattie di tipo circolatorio, quali ad esempio agenti di riduzione della pressione sanguigna ed agenti anti-trombosi. E' previsto per queste sostanze un ulteriore sviluppo di

impieghi farmacologici.

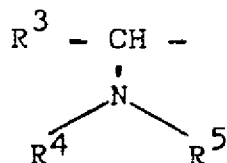
I nuovi derivati del piridazinone a cui si riferisce la presente invenzione sono pure nuove sostanze presentanti effetti farmacologici come ad esempio un'azione rinforzante sulla contrazione miocardica, oltre ad un'azione di riduzione della pressione sanguigna ed un'azione inibitrice sull'aggregazione delle piastrine, e sono assai utili come medicinali per organi inerenti la circolazione sanguigna, come ad esempio agenti atti a ridurre la pressione del sangue, agenti anti-trombosi e medicine per la cura di malattie cardiache, oppure come intermedi per questi medicinali.

La presente invenzione fornisce, in qualità di nuove sostanze, chimiche derivati del piridazinone di formula generale:



in cui R^1 sta per un atomo di idrogeno o un gruppo alchile inferiore; R^2 per un atomo di idrogeno od un gruppo alchile inferiore; ed A per A^1 , A^2 oppure A^3 dove A^1 e' un anello scelto dal gruppo consistente di un anello benzenico, un anello furanico, un anello tiofenico ed un anello piridinico, sul quale anel-

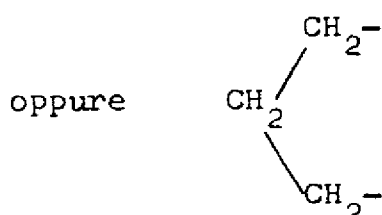
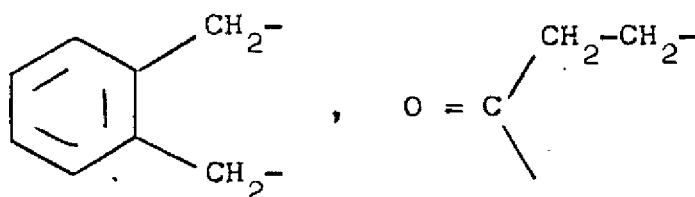
lo possono essere presenti 1-3 sostituenti o atomi scelti fra gruppi aminici, nitrogruppi, gruppi alcanoil-aminici inferiori, gruppi idrossile, gruppi alcanoil-ossile inferiore, gruppo solfammoile ed atomi di alogeno, A² rappresenta un raggruppamento di formula:



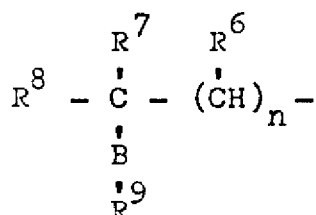
in cui R³ sta per un atomo di idrogeno, un gruppo alchile inferiore, un gruppo fenil-inferiore alchile, un gruppo idrossifenil-inferiore alchile, un gruppo inferiore alchilmercapto-inferiore alchile, un gruppo benzilmercapto-inferiore alchile, un gruppo guanidino-inferiore alchile, un gruppo nitroguanidino-inferiore alchile, un gruppo indolil-inferiore alchile, un gruppo carbammoil-inferiore alchile, oppure un gruppo carbossi-inferiore alchile, R⁴ sta per un atomo di idrogeno od un gruppo inferiore alchile, R⁵ sta per un atomo di idrogeno, un gruppo inferiore alchile, un gruppo inferiore alcanole, un gruppo benzoile, o un gruppo benzilossicarbonile, e R³ ed R⁴ possono essere combinati per formare un raggruppamento di formula:



UFFICIO BREVETTI,
ING. C. CREMONA



in grado di formare un anello assieme al membro formante ponte -CH-N- esistente fra R^3 ed R^4 , ed A^3 rappresenta un raggruppamento di formula:



in cui R^6 , R^7 ed R^8 stanno per un atomo di idrogeno od un gruppo inferiore alchile, B e' un atomo di ossigeno od un atomo di zolfo, R^9 sta per un atomo di idrogeno oppure un gruppo inferiore alcanoile, ed n e zero (0) oppure 1, come pure i relativi sali di addizione con acido fisiologicamente accettabili.

Nelle definizioni fornite per la formula generale di cui sopra (I), il termine "inferiore" significa contenente da 1 a 4 atomi di carbonio. Di conseguenza, con "gruppo inferiore alchile" si intende un

gruppo alchile a catena lineare o ramificata contenente da 1 a 4 atomi di carbonio, ad esempio, metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, isobutile, sec.-butile oppure tert.-butile. In modo analogo esem- nelle
pi del gruppo inferiore alcanole / definizioni sopra fornite comprendono gruppi formile, acetile, propanole e butanole.

Poiche' i composti di formula generale (I) in cui A sta per A^2 contengono vari atomi di carbonio asimmetrici nelle molecole, esistono parecchi isomeri ottici. Nel caso in cui A sta per A^1 o A^3 , esistono pure isomeri ottici dipendentemente dai tipi di sostituenti. Resta sottinteso che la presente invenzione implica i composti di formula generale (I) sotto forma di isomeri ottici.

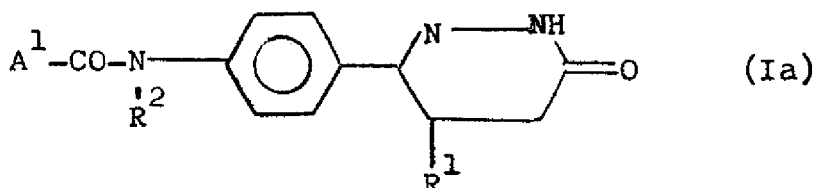
Nel caso in cui i composti di formula generale (I) rechino atomi di azoto aminico nelle relative molecole (ad esempio A sta per A^2), i composti possono formare sali di addizione con acidi con vari acidi inorganici ed organici. Acidi minerali come ad esempio acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico ed acido nitrico, nonche' acidi organici quali acido ossalico, acido succinico, acido tartarico ed acido citrico sono preferibili dal momento che formano sali di addizione con acido fisiologicamente

accettabili con i composti della presente invenzione.

Tali sali di addizione con acidi possono essere facilmente convertiti ai composti liberi mediante trattamento dei sali stessi con una sostanza alcalina come sodio idrossido, sodio carbonato o sodio bicarbonato, preferibilmente in un solvente quale acqua od un alcool acquoso.

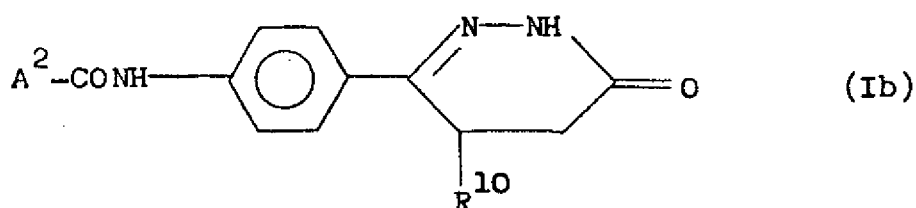
I nuovi composti della presente invenzione rappresentati dalla formula generale (I) comportano le seguenti tre classi di derivati di 6-(4-acilamino-fenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinoni:

- (1) derivati di 6-(4-fenil- o -eterociclo-carbonilaminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinoni di formula generale:



in cui A^1 , R^1 ed R^2 hanno i significati in precedenza forniti,

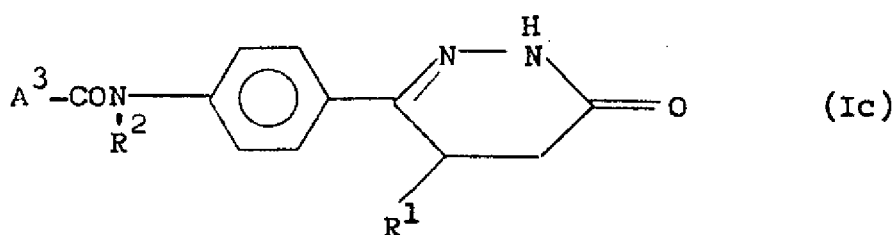
- (2) derivati di 6-[4-(α -aminoacilamino)-fenil]-4,5-diidro-3(2H)-piridazinoni di formula generale:



in cui A^2 ha lo stesso significato in precedenza fornito e

R^{10} e' un gruppo inferiore alchile, e

- (3) derivati di 6-[4-(R^9 -B-acilamino)-fenil]-4,5-diidro-3(2H)-piridazinoni di formula generale:



in cui A^3 , R^1 ed R^2 hanno gli stessi significati in precedenza forniti.

Nel caso in cui R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 ed R^{10} stiano per gruppi inferiore alchile, essi possono essere uguali oppure differenti.

Esempi dei derivati del piridazinone di formula generale/sono, ad esempio,

6-[4-(2-idrossibenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-idrossibenzoilamino)-fenil]-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,



UFFICIO BREVETTI
ING. G. CREMONI

6-[4-(3-idrossibenzoilamino)-fenil]-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-[4-(4-idrossibenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-acetossibenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-2(2H)-piridazinone,

6-[4-(4-acetossibenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-butanoilossibenzoilamino)fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-idrossi-4-aminobenzoilamino)-fenil]-5-metil-
4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(3-nitrobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-aminobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-acetilaminobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(3-aminobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-aminobenzoilamino)-fenil]-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-[4-(2,4-diclorobenzoilamino)-fenil]-4,5-diidro-3
(2H)-piridazinone,

6-[4-(2,4-diclorobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-

WILLIAM'S BUREAU,
ING C GREGORI

diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-clorobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,

6-[4-(4-clorobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,

6-[4-(4-bromobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,

6-[4-(4-fluorobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2,4-dicloro-5-solfammoilbenzoilammio)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(4-cloro-3-solfammoilbenzoilammio)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2,4-dicloro-5-solfammoilbenzoilammio)-fenil]-
4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-furoilammio)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-[4-(3-furoilammio)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-[4-(2-furoilammio)-fenil]-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-[4-(2-tenoilammio)-fenil]-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-[4-(3-tenoilammio)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-[4-(3-tenoilammino)-fenil]-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,
6-[4-(2-piridincarbonilammino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone,
6-[4-(3-piridincarbonilammino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone,
6-[4-(3-piridincarbonilammino)-fenil]-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,
6-[4-(4-piridincarbonilammino)-fenil]-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,
6-[4-(4-piridincarbonilammino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone, e
6-[4-(2-piridinocarbonilammino)-fenil]-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone.

Esempi dei derivati del piridazinone di formula
generale (Ib) sono, ad esempio,

6-[4-(N-carbobenzossi-L-fenilalanilammino)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,
6-[4-(L-fenilalanilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,
6-(4-acetilglicilaminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,
6-[4-(N-carbobenzossi-D-fenilalanilammino)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,
6-[4-(N-carbobenzossi-L-alanilammino)fenil]-5-metil-4,5-

diidro-3(2H)-piridazinone,
6-[4-(N-carbobenzossi-L-triptofilammino)-fenil]-5-metil-
4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,
6-[4-(N-carbobenzossi-S-benzil-L-cisteinilammino)-
fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,
6-[4-(5-osso-2-pirrolidincarbonilammino)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,
6-[4-(2-benzoil-1,2,3,4-tetraidrochinolin-3-carbonil-
ammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,
6-[4-(N-carbobenzossi-L-tirosilammino)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,
6-[4-(N,N-dimetilamminoacetilammino)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,
6-[4-(G-nitro- α -carbobenzossi-L-arginilammino)-
fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,
6-[4-(N-carbobenzossi-L-aspartilammino)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,
6-[4-(N-carbobenzossi-L-asparaginilammino)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,
6-[4-(N-carbobenzossi-L-prolilammino)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,
6-[4-(N-carbobenzossi-L-metionilammino)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,
6-[4-(D-fenilalanilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,



6-[4-(L-alanilamino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-[4-(N-metilaminocetilammino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(L-triptofenilammino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(S-benzil-L-cisteinilammino)-fenil]-5-metil-
4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(1,2,3,4-tetraidroisochinolin-3-carbonilammino)-
fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-(4-L-tirosilamminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-(4-L-arginilamminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-(4-L-aspartilamminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-(4-L-asparaginilamminofenil)-5-metil-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,

6-(4-L-prolilamminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-(4-L-metionilamminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-(4-L-leucilamminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-(4-L-glutarilamminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-

UFFICIO DIRETT.
ING. C. COCCOPI

6-[4-(N-carbobenzoilossi-L-glutarilammino)-fenil]-

6-[4-(N-carbobenzossi-L-glutammilammino)-fenil]-

6-(4-L-glutammilamminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-

6-(4-fenilglicilamminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-

Esempi dei derivati del piridazinone di for-

6-[4-(3-acetiltio-2-metilpropanoilammino)-fenil]-5-

6-[4-(3-mercapto-2-metilpropanoilammino)-fenil]-5-

6-[4-(3-mercapto-2-etilpropanoilammino)-fenil]-5-

6-[4-(3-acetiltio-2-propilpropanoilamino)-fenil]-5-

6-[4-(3-acetiltio-2-metilbutanoilammino)-fenil]-5-

6-[4-(3-acetiltio-2-metilpropanoilammino)-fenil]-

6-[4-(3-mercapto-2-metilpropanoilammino)-fenil]-4,5-

diidro-3(2H)-piridazinone,

JERINIO DODVATT,
C GREGORI

6-[4-(2-acetiltiopropoanilammino)-fenil]-5-metil-

4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-mercaptopropoanilammino)-fenil]-5-metil-4,5-

diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-mercaptopropoanilammino)-fenil]-4,5-diidro-3

(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-mercaptopbutanoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-

diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-mercaptopetanoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-

diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(3-mercapto-2-metilpropanoil-N-metilammino)-

fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-acetossipropanoilammino)-fenil]-5-metil-

4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-idrossipropanoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-

diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(3-acetossipropanoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-

diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(3-idrossipropanoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-

diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(3-acetossi-2-metilpropanoilammino)-fenil]-5-

metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(3-idrossi-2-metilpropanoilammino)-fenil]-5-

metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(3-acetossi-2-metilpropanoilammino)-fenil]-4,5-

- 16 -
diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(3-idrossi-2-metilpropanoilammino)-fenil]-4,5-di-
idro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-acetossipropanoilammino)-fenil]-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-idrossipropanoilammino)-fenil]-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,

6-[4-(N-metil-2-idrossipropanoilammino)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(N-metil-2-acetossipropanoilammino)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(N-butil-2-acetossipropanoilammino)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-acetossibutanoil)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-idrossibutanoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone, e

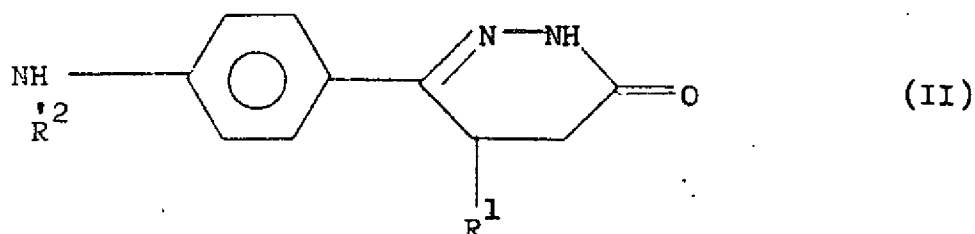
6-[4-(2-idrossieptanoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone.

In conformità con la presente invenzione, viene pure realizzato un processo per la preparazione dei nuovi derivati di 6-(4-acilamminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinoni di formula generale (I) attraverso vari metodi differenti.

In una delle forme realizzative del processo,



i derivati di formula generale (Ia) possono essere preparati facendo reagire un 6-(4-amminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone di formula generale:



in cui R^1 sta per un atomo di idrogeno o un gruppo alchile inferiore,

R^2 sta per un atomo di idrogeno od un gruppo alchile inferiore,

con un acido carbossilico di formula generale:



in cui A^1 rappresenta un anello scelto dal gruppo consistente di un anello benzenico, un anello furanico, un anello tiofenico ed un anello piridinico, sul quale anello possono essere presenti 1-3 sostituenti o atomi scelti fra gruppi aminici, nitro-gruppi, gruppi inferiore alcanoilamino, gruppi idrossile, gruppi inferiore alcanoilossile, gruppi solfammoile ed atomi di alogeno, oppure un suo derivato a funzionalità reattiva.

Composti di formula generale (II) impiegati come uno dei materiali di partenza sono noti e facilmente disponibili sul mercato oppure possono essere

BREVETTO D'INVENZIONE
N. 1.000.000
C. GREGORI

facilmente preparati in conformità ai metodi ben noti a questa tecnologia. Composti di formula generale (III) sono pure noti e disponibili in commercio e, se necessario, possono essere facilmente preparati in conformità a metodi ordinari.

Esempi dell'acido carbossilico di formula generale (III) comprendono acidi carbossilici aromatici come ad esempio acido salicilico, acido acetilsalicilico, acido m-idrossibenzoico, acido p-idrossibenzoico, acido o-acetilamminobenzoico, acido o-amminobenzoico, acido m-amminobenzoico, acido p-amminobenzoico, acido m-acetamminobenzoico, acido p-acetamminobenzoico, acido o-nitrobenzoico, acido m-nitrobenzoico, acido p-nitrobenzoico, acido p-clorobenzoico, acido p-bromobenzoico, acido o-clorobenzoico, acido o-bromobenzoico, acido m-clorobenzoico, acido m-bromobenzoico, acido p-fluorobenzoico, acido 2,4-diclorobenzoico, acido 2,4-dicloro-5-solfammoilbenzoico, e acido 4-cloro-3-solfammoilbenzoico; ed acidi carbossilici eterociclici quali acido 2-furancarbossilico, acido 3-furancarbossilico, acido 2-tiofencarbossilico, acido 3-tiofencarbossilico, acido 2-piridincarbossilico, acido 3-piridincarbossilico e acido 4-piridincarbossilico.

Alogenuri acilici, quali cloruri o bromuri acilici degli acidi carbossilici sopra citati, di formula

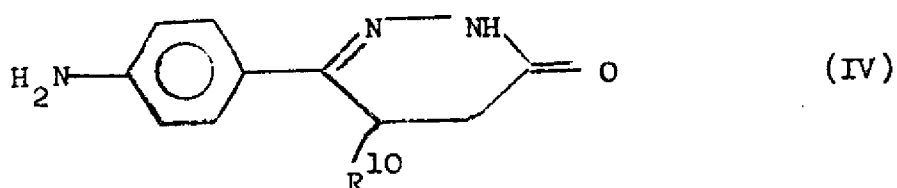
generale (III), vengono preferibilmente impiegati come derivati a funzionalità reattiva degli acidi carbossilici. Oltre a questi, anidridi aciliche, anidridi aciliche miste come ad esempio un'anidride acilica mista con un monoalchil carbonato, ed esteri attivi come ad esempio un p-nitrofenil estere, un 2,4,5-triclorofenil estere, un estere N-ftalimmidico ed un estere N-ossisuccinimmidico, possono pure essere impiegati come derivati a funzionalità reattiva dell'acido carbossilico.

Un composto di formula generale (II) viene fatto reagire con un acido carbossilico di formula generale (III) od un suo derivato a funzionalità reattiva in un appropriato solvente, preferibilmente entro una gamma di temperature compresa fra la temperatura ambiente ed il punto di ebollizione della miscela di reazione. Esempi preferibili del solvente utilizzabile per questa reazione comprendono idrocarburi aromatici quali benzene e toluene; idrocarburi clorurati come metilen cloruro e cloroformio; eteri quali di-(inferiore alchil) eteri, diossano e tetra-idrofurano; di(inferiore alchil) formammidi come dimetilformamide; e di-(inferiore alchil)solfossidi come dimetilsolfossido. In certi casi, la reazione puo' essere condotta in assenza di tale solvente.

Se necessario, un adatto agente fissatore di acido, come ad esempio piridina, trietilammina o analoga base organica, od una base inorganica, ad esempio potassio carbonato o sodio carbonato, può essere impiegato per promuovere la reazione.

Le sopra citate anidridi aciliche miste possono essere preparate facendo reagire l'acido carbosilico di formula generale (III) con un inferiore alchil clorocarbonato come ad esempio isobutil cloroforniato in un solvente quale etil acetato, dimetilformamide o dimetilsolfossido. Quando viene preparata l'anidride acilica mista, un composto di formula generale (II) solo oppure facoltativamente disciolto in un solvente può essere aggiunto alla miscela di reazione dell'anidride acilica mista per effettuare la reazione.

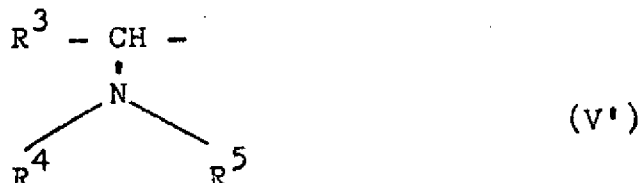
In un'altra forma realizzativa del processo della presente invenzione, i derivati di formula generale (Ib) possono essere preparati facendo reagire una 5-alchil-6-(4-amminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazina di formula generale:



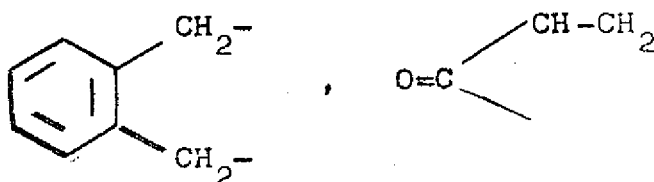
in cui R^{10} sta per un gruppo inferiore alchile,
con un aminoacido di formula generale:



in cui A^2 sta per un raggruppamento di formula:

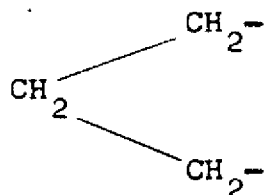


in cui R^3 sta per un atomo di idrogeno, un gruppo inferiore alchile, un gruppo fenil-inferiore alchile, un gruppo idrossifenil-inferiore alchile, un gruppo inferiore-alchilmercapto-inferiore alchile, un gruppo benzilmercapto-inferiore alchile, un gruppo guanidino-inferiore alchile, un gruppo nitro-guanidino-inferiore alchile, un gruppo indolil-inferiore alchile, un gruppo carbammoil-inferiore alchile, oppure un gruppo carbossi-inferiore alchile, R^4 rappresenta un atomo di idrogeno oppure un gruppo inferiore alchile, R^5 rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo inferiore alchile, un gruppo inferiore alcanoile, un gruppo benzoile, oppure un gruppo benzilossicarbonile, ed R^3 ed R^4 possono essere combinati per formare un raggruppamento di formula:



UFFICIO BREVETTI
Ing. G. GREGORI

oppure



che forma un anello assieme al membro formante ponte

$$\begin{array}{c} \text{---CH---N---} \\ | \quad | \\ \quad \text{R}^5 \end{array} \quad \text{esistente fra R}^3 \text{ ed R}^4,$$

od un suo derivato a funzionalità reattiva.

Amino acidi di formula generale (V) sono noti e sono facilmente reperibili in commercio sotto forma di acidi tal quali o di loro derivati. Esempi dell'aminoacido di formula generale (V) sono, ad esempio, glicina, acetilglicina, N,N-dimetilglicina, N-metilglicina, alanina, fenilalanina, fenilclicina, valina, norvalina, leucina, isoleucina, serina, treonina, metionina, asparagina, acido aspartico, glutamina, acido glutammico, piroglutammina, arginina, nitroarginina, triptofano, prolina, cisteina, tirosina, acido 1,2,3,4-tetraidrochinolin-2-carbossilico, acido 1,2,3,4-tetraidroisochinolin-3-carbossilico e S-benzilcisteina, come pure loro derivati funzionali. Questi aminoacidi possono essere impiegati come isomeri otticamente attivi per ottenere i prodotti otticamente attivi.

In generale, un processo utilizzato per la sintesi di peptidi può essere applicato alla reazione fra un composto di formula generale (IV) ed un amino-

acido di formula generale (V) od un suo derivato reattivo. Durante questa reazione, un appropriato gruppo protettore viene selezionato ed impiegato per proteggere il gruppo aminico libero dell'aminoacido o di catene laterali nelle condizioni di reazione impiegate.

Esempi di derivati a funzionalità reattiva dei composti rappresentati dalla formula generale (V) comprendono alogenuri acilici, in particolare cloruri acilici, azidi, anidridi aciliche miste quali quelle formate con monoalchil carbonati, ed esteri attivi quali p-nitrofenil esteri, 2,4,5-trifluorofenil esteri, N-ftalimidi ed esteri N-ossisuccinimidici.

Un composto di formula generale (Ib) può essere ottenuto in buona resa facendo reagire un composto di formula generale (IV) con un tale derivato a funzionalità reattiva.

Nel caso in cui un aminoacido stesso di formula generale (V) venga impiegato per la reazione, un composto di formula generale (Ib) può essere ottenuto in buona resa effettuando la reazione con un composto di formula generale (IV) in presenza di un appropriato reagente di accoppiamento quale una N,N-dicicloesilcarbodiimide o simile. In un composto

di formula generale (Ib) in cui R^5 rappresenta un gruppo benzilossicarbonile, il legame NH- puo' essere facilmente rigenerato mediante un ordinario metodo per eliminare gruppi protettivi, ad esempio mediante riduzione catalitica con idrogeno e palladio-carbone, oppure mediante il metodo impiegante idrogeno bromuro-acido acetico.

I composti di formula generale (Ib) così ottenuti possono essere convertiti, volendo, ai relativi sali di addizione con acido inorganico fisiologicamente accettabili, come ad esempio cloridrati e bromidrati, oppure sali di addizione con acido organico, come ad esempio ossalati, tartrati e citrati in modo ordinario.

Dal momento che i composti di formula generale (Ib) presentano più atomi di carbonio asimmetrici, esistono antipodi ottici. La presente invenzione comprende anche tali isomeri ottici. Se si desidera risoluzione di racemati, un composto di formula generale (IV) viene risolto otticamente in modo adatto e viene quindi fatto reagire con un composto di formula generale (V) nella forma d o nella forma l otticamente attiva. Altrimenti, un composto di formula generale (IV) in forma racemica, viene fatto reagire con uno degli antipodi ottici di un composto



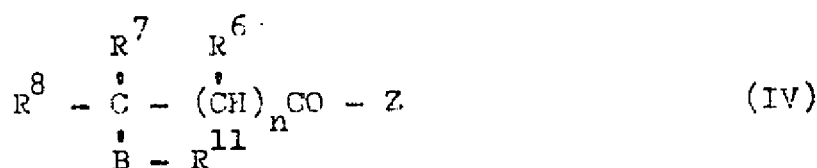
di formula generale (V) per formare un diastereomero che viene poi sottoposto a risoluzione ottica.

UFFICIO BREVETTI.
Ing. C. GREGORI

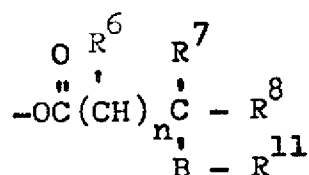
In ancora un'altra forma realizzativa del processo della presente invenzione, il derivato di formula generale (Ic) può essere preparato mediante trattamento di un composto di formula generale (II) con un agente di acilazione in conformità a vari differenti modi di reazione. Un esempio di questi modi di reazione che viene ordinariamente impiegato è il seguente:

Procedimento A

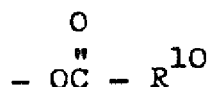
Un 6-(4-aminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone di formula generale (II) viene fatto reagire con un agente acilante di formula generale:



in cui R^6 , R^7 ed R^8 rappresentano ciascuno un atomo di idrogeno od un gruppo inferiore alchile, B rappresenta un atomo di ossigeno oppure un atomo di zolfo, R^{11} è un gruppo inferiore alcanile, n è 0 oppure 1, e Z sta per OH, un atomo di cloro o di bromo, un raggruppamento di formula:



in cui R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , B ed n hanno gli stessi significati in precedenza forniti, oppure un raggruppamento di formula:



in cui R^{10} ha lo stesso significato in precedenza fornito.

L'agente di acilazione di formula generale (IV) implica, in aggiunta all'acido carbossilico fondamentale ($\text{Z} = \text{OH}$), i relativi alogenuri acilici come ad esempio cloruri acilici e bromuri acilici, la relativa anidride acilica, e le relative anidridi aciliche miste, ad esempio, quelle con un monoalchil carbonato. Esteri attivi di questo acido carbossilico, come ad esempio p-nitrofenil estere, 2,4,5-tricloro fenil estere, estere N-ftalimidico ed estere N-ossisuccinimidico, fanno pure parte degli agenti acilanti.

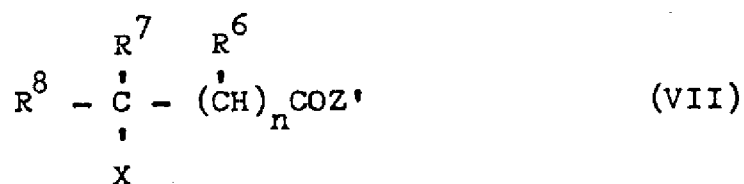
Un composto di formula generale (II) viene fatto reagire con un agente acilante di formula generale (VI) oppure sotto forma di un estere attivo dell'acido carbossilico fondamentale in assenza di

un qualsiasi solvente oppure in presenza di un appropriato solvente, ad esempio, un idrocarburo aromatico come benzene, toluene o xilene, un idrocarburo clorurato come cloroformio o diclorometano, un etere come di-(inferiore alchil) etere, tetra-idrofurano o diossano, una dialchilformamide, come dimetilformamide, oppure un dialchilsolfossido, come dimetilsolfossido, se necessario, mediante impiego di un'adatta base, ad esempio una base organica terziaria, come piridina o trietilamina, oppure una base inorganica debole come sodio carbonato, potassio carbonato o sodio idrogeno carbonato, per 0,5-5 ore entro un intervallo di temperatura compreso fra -20°C ed il punto di ebollizione della miscela di reazione.

Un altro esempio dei modi di reazione che vengono ordinariamente impiegati, e' il seguente:

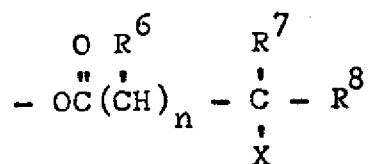
Procedimento B

Un composto di formula generale (II) viene fatto reagire con un agente acilante di formula generale:



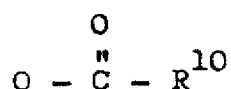
in cui R^6 , R^7 , R^8 ed n hanno gli stessi significa-

ti in precedenza forniti, X rappresenta un atomo di cloro o un atomo di bromo, e Z' sta per un OH, un atomo di cloro, un atomo di bromo, un raggruppamento di formula:



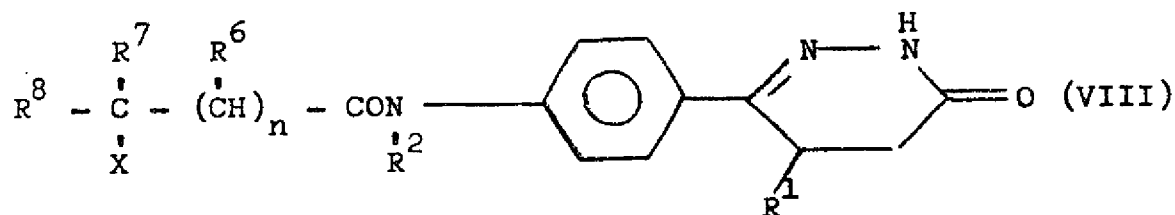
in cui R^6 , R^7 , R^8 , n ed X hanno gli stessi significati in precedenza forniti,

oppure un raggruppamento di formula:



in cui R^{10} ha lo stesso significato in precedenza fornito,

per formare un composto intermedio di formula generale:



in cui R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , n ed X hanno gli stessi significati in precedenza forniti,

ed il composto intermedio di formula generale (VIII) viene poi fatto reagire con un composto di formula generale:



in cui R¹¹ e B hanno gli stessi significati in precedenza forniti.



UFFICIO BREVETTI
Ing. C. GREGG

Gli agenti acilanti di formula generale (VII) sono pressoché uguali a quelli di formula generale (VI) a cui ci si riferisce nel procedimento A. Un composto intermedio di formula generale (VIII) può essere ottenuto in buona resa facendo reagire un composto di formula generale (II) con un agente acilante di formula generale (VII), ad esempio, sotto forma di cloruro o bromuro acilico, un'anidride acilica, un'anidride acilica mista, oppure un estere attivo, in assenza oppure in presenza di un appropriato solvente inattivo, ad esempio, un idrocarburo quale benzene o toluene, una dialchilformamide quale dimetilformamide, una dialchilsolfossido, quale dimetilsolfossido, un idrocarburo clorurato come cloroformio o diclorometano, oppure un etere quale diossano o tetraidrofurano, se necessario, con l'ausilio di una base, ad esempio, una base organica come piridina o trietilamina, oppure una base inorganica come potassio carbonato, sodio carbonato o sodio idrogeno carbonato, per 0,5 - 5 ore entro l'intervallo di temperatura compreso fra -20°C ed il punto di ebollizione della miscela di reazione. Il composto intermedio di formula genera-

le (VIII) così ottenuto viene poi fatto reagire con un composto di formula generale (IX) in un appropriato solvente scelto fra una dialchilformamide, un dialchilsolfossido, un alcool, acqua ed una miscela di essi in presenza di un adatto agente atto a legare acido, come ad esempio potassio carbonato, sodio carbonato, sodio idrogeno carbonato, piridina o trietilamina per 1-10 ore entro la gamma di temperature compresa fra 0°C ed il punto di ebollizione della miscela di reazione, per cui può essere ottenuto un composto di formula generale (Ic) in cui R^9 sta per R^{11} (vale a dire un gruppo inferiore alcanoile).

Composti di formula generale (Ic) in cui R^9 rappresenta un atomo di idrogeno, possono essere ottenuti mediante idrolisi dei corrispondenti composti in cui R^9 sta per R^{11} (vale a dire un gruppo inferiore alcanoile), nel modo seguente:

Procedimento C:

Un composto di formula generale (Ic) in cui R^9 sta per R^{11} viene idrolizzato secondo un metodo usuale. Più precisamente, la reazione di idrolisi può essere condotta mediante un trattamento di un composto di formula generale (Ic) in cui R^9 sta per R^{11} con un'adatta base, ad esempio, un idrossido di metallo alcalino oppure un

idrossido di metallo alcalino-terroso come sodio idrossido, potassio idrossido o bario idrossido, oppure un carbonato di metallo alcalino come potassio carbonato o sodio carbonato, in metanolo, etanolo, acqua od una miscela di essi per 1-5 ore entro l'intervallo di temperatura compreso fra 0°C e 100°C, ordinariamente all'incirca alla temperatura ambiente, per cui può essere facilmente ottenuto un composto di formula generale (Ic) in cui R^9 rappresenta un atomo di idrogeno.

Tutti i composti di formula generale (I) sono nuove sostanze chimiche e presentano pregevoli attività farmacologiche quali un'azione di riduzione della pressione sanguigna, un'azione inibitrice sull'aggregazione delle piastrine, e un'azione rinforzante sulla contrazione miocardica. Di conseguenza, i composti della presente invenzione sono utili come medicinali per la cura e la prevenzione dell'ipertensione, disturbi trombotici e determinati disturbi cardiaci. Formulazioni farmaceutiche dei composti di formula generale (I) e relativi sali fisiologicamente accettabili possono essere preparate attraverso un metodo non-chimico. A tal fine, i composti o sali di addizione con acido fisiologicamente accettabili vengono portati in un'adatta forma di dosaggio, unita

mente ad almeno un eccipiente o materiale ausiliario solido, liquido e/o semi-solido, se necessario, con uno o più altri ingredienti attivi.

L'azione inibitrice sull'aggregazione delle piastrine e l'azione riducente nei confronti della pressione sanguigna dei composti della presente invenzione, vennero esaminate in conformità ai seguenti metodi di prova:

- (1) Azione inibitrice sull'aggregazione delle piastrine:

L'influenza sull'aggregazione delle piastrine venne esaminata in base al metodo di Born [G.U.R. Born, Nature 194, 927 (1962)]. Sangue di un coniglio, estratto mediante inserimento di una cannula nell'arteria carotide di un coniglio allo stato non-anestetizzato, venne miscelato con una soluzione al 3,8% di sodio citrato in un rapporto di miscelazione pari a 9:1 e la miscela venne sottoposta ad azione centrifuga per 10 minuti a 1100 g.p.m., impiegando un separatore centrifugo da laboratorio, per cui globuli rossi del sangue vennero precipitati, a dare un plasma ricco in piastrine (che verrà d'ora in poi indicato in questo contesto semplicemente come PRP). Una piccola quantità di PRP venne posta in una bacinella di Aglygometer ed agitata



UFFICIO BREVETTI
Ing. C. GREGORI

con un piccolo agitatore. A questa venne successivamente aggiunta una soluzione di una sostanza da sottoporre ad esame (pH 7,4, fisiologicamente isotonica) e collagene in modo da innescare l'aggregazione delle piastrine. La differenza nella trasmissione di PRP nel processo di aggregazione venne registrata in continuo. La quantità di collagene aggiunta per innescare l'aggregazione venne fissata ad una quantità minima tale da rendere possibile l'osservazione dell'aggregazione massima. La forza di inibizione dell'aggregazione da parte della sostanza da sottoporre ad esame venne calcolata dalla concentrazione della sostanza da esaminare che presentava il medesimo effetto inibitore mostrato da aspirina 10^{-4} M. Il risultato di questo esperimento e' mostrato nella Tabella, in cui la classificazione dell'effetto inibitore nei confronti dell'aggregazione e' definita dai seguenti simboli:

- ... Nessun effetto inibitore
- \pm ... Effetto inibitore dell'aggregazione più debole rispetto all'aspirina
- + ... Equivalente all'effetto inibitore di aggregazione dell'aspirina
- ++ ... Effetto inibitore di aggregazione al di sotto di 10 volte quello fornito

dall'aspirina

+++ ... Effetto inibitore di aggregazione
al di sotto di 100 volte quello fornito
dall'aspirina

++++ ... Effetto inibitore di aggregazione
superiore a 100 volte quello fornito
dall'aspirina

(2) Attività anti-ipertensiva:

Dopo lo sviluppo di ipertensione in ratti dell'età di almeno 20 settimane, ratti presentanti ipertensione spontanea (SHR) vennero lasciati a digiuno per 17 ore ed impiegati per la prova. La pressione sanguigna sistolica dell'arteria caudale venne misurata mediante un metodo indiretto in condizioni non-anestetiche prima della somministrazione di un medicamento e 1, 2, 4, 6 e 24 ore dopo la somministrazione del medicamento. La sostanza da esaminare venne disciolta o sospesa in una soluzione allo 0,2% di CMC e somministrata ad un gruppo consistente di 3-5 ratti presentanti una pressione sanguigna sistolica pari a 180 mm di Hg o superiore. Il risultato degli esperimenti secondo i metodi sopra citati e' mostrato nella seguente Tabella, in cui A^1 , A^2 ed A^3 sono compresi nel sostituito A.

La presente invenzione verrà ora illustrata

in maggiore dettaglio attraverso esempi.

TABELLA

Sostituente	Esempio No.	Dosaggio (mg/kg)	Pressione sanguigna sistolica, in media (mm di Hg)					Azione inibitrice nei confronti dell'aggregazione delle piastrine
			0	2	4	6	24 (ore)	
A ¹	1	4	212	215	210	210	-	+++
	3	4	222	180	180	182	207	+++
	5	4	183	116	121	140	170	+++
	6	4	215	212	210	212	-	+
	7	4	185	188	185	188	-	+++
	8	4	217	184	185	195	214	+++
A ²	11	4	207	164	164	164	184	+++
	12	4	220	162	162	165	200	+++
		1	220	190	197	203	222	
	13	4	220	178	172	173	192	+
	16	4	193	163	160	152	171	+++
	19	4	198	192	201	-	-	+++
	14	4	197	132	140	134	162	+++
	18	4	192	129	129	127	159	+++
A ³	29	4	197	152	159	167	189	+++
	30	4	207	152	154	152	202	+++
	31	4	203	143	146	156	201	+++
	32	4	213	183	181	186	201	+++
	33	4	180	130	135	140	175	++++
	34	4	182	125	135	134	170	++++
*1	Idrazina	4	188	154	165	174	173	+

*1 Controllo

Esempio 1

6-[4-(2-idrossibenzoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

1,2 g (7,7 m-moli) di saliciloil cloruro e
1,0 g (4,9 m-moli) di 6-(p-aminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone in 10 ml di benzene vennero agitati per 6 ore a 50°C. Dopo raffreddamento, i cristalli risultanti vennero lavati con benzene e ricristallizzati da metanolo-acqua, per cui si ottennero 750 mg del composto del titolo; p.f. 218-220°C.

Esempio 2

6-(4-tenoilaamminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

Una miscela di 1,1 g di 2-tenoil cloruro, 1,0 g di 6-(p-amminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone e 10 ml di benzene venne trattata in modo analogo a quello descritto nell'Esempio 1, effettuando la reazione in base alla quale si ottennero 800 mg del composto del titolo; p.f. 256-258°C.

Esempi 3-7

I composti seguenti vennero ottenuti in modo analogo a quello descritto nell'Esempio 1, a partire dai corrispondenti cloruri di acidi car_

bossilici e dai corrispondenti composti del piri-
dazinone.

(Esempio 3)

6-[4-(3-piridincarbonilammino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone, p.f. 243-245°C.

(Esempio 4)

6-[4-(4-piridincarbonilammino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone, p.f. 288-290°C.

(Esempio 5)

6-[4-(2-piridincarbonilammino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone, p.f. 227-228°C.

(Esempio 6)

6-[4-(4-cloro-3-solfammoilbenzoilammino)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, p.f. 316-319°C.

(Esempio 7)

6-[4-(2,4-dicloro-3-solfammoilbenzoilammino)fenil]-
5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, p.f. 267-270°C.

Esempio 8

6-[4-(2-furoilammino)fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone

In 20 ml di diclorometano vennero disciolti
0,56 g (5 m-moli) di acido 2-furancarbossilico. A
questa soluzione vennero aggiunti 0,7 ml di trietil-
amina e la miscela venne raffreddata a -20°C. Suc-
cessivamente, 0,65 ml di isobutil cloroformiato ven-



UFFICIO DI PATTI
Ing. C. GREGORI

nero aggiunti alla miscela ed il tutto venne agitato per 30 minuti ad una temperatura compresa fra -10°C e -20°C . A questa miscela venne aggiunta una soluzione in dimetilformammide contenente 1,0 g (4,9 m-moli) di 6-(p-amminofenil)-5-metil-4,5-diidro-piridazinone. Dopo rimozione del bagno di ghiaccio impiegato per raffreddamento, la miscela venne sottoposta ad agitazione per 3 ore a temperatura ambiente, ed il solvente venne poi rimosso mediante distillazione sotto pressione ridotta. Acqua venne aggiunta al residuo ed un materiale solido venne raccolto mediante filtrazione. Il materiale solido venne lavato con acqua e diclorometano e quindi ricristallizzato da metanolo-acqua, per cui si ottennero 570 mg del composto del titolo; p.f. $213-216^{\circ}\text{C}$.

Esempio 9

6-[4-(2-acetoaminobenzoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

Impiegando 1,3 g (7,26 m-moli) di acido N-acetilantranilico, 20 ml di dimetilformammide, 1,01 ml di trietilammina e 0,94 ml di isobutil cloroformiato, l'operazione venne condotta in modo analogo a quello descritto nell'Esempio 8, in modo da formare un'anidride acilica mista. Impiegando

questa anidride acilica mista e 1,0 g (4,92 m-moli) di 6-(p-amminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone in 20 ml di dimetilformammide, la reazione venne condotta pressoché allo stesso modo di quello descritto nell'Esempio 8, per cui si ottenne il composto del titolo sotto forma di un prodotto grezzo, che venne purificato per mezzo di cromatografia su colonna di gel di silice (solvente: benzene, acido acetico e metanolo in un rapporto pari a 10:3:0,6). Si ottennero in tal modo 750 mg del composto del titolo allo stato puro, p.f. 226-228°C.

Esempio 10

6-[4-(2-acetossibenzoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

A 1,4 g (7,77 m-moli) di acido acetilsalicilico vennero aggiunti 2 ml di tionil cloruro e 5 ml di benzene, e la miscela venne agitata per 3 ore sotto riflusso. Dopo aver lasciato la miscela a sé per raffreddamento, la miscela stessa venne concentrata sotto pressione ridotta fino a secchezza. Al residuo vennero aggiunti 10 ml di benzene e 1,0 g (4,92 m-moli) di 6-(p-amminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, e la miscela venne agitata per 1,5 ore sotto riflusso. Dopo raffreddamento, i cristalli precipitati vennero raccolti per filtra-

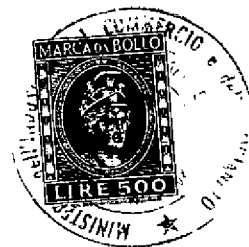
zione e lavati successivamente con benzene e con acqua. Quando i cristalli vennero disciolti in una miscela di benzene, acido acetico e metanolo (in un rapporto di miscelazione pari a 10:3:0,6) e la soluzione venne lasciata a riposo, si verificò la precipitazione di cristalli, che vennero rimossi per filtrazione. Il filtrato venne concentrato ed il residuo venne ricristallizzato da metanolo-acqua, per cui si ottennero 400 mg di composto del titolo, sotto forma di polvere amorfa.

Spettri IR (pastiglie di KBr): 1760, 1670, 1600, 1520, 1340, 1190 e 840 cm^{-1} (bande di assorbimento caratteristiche).

Esempio 11

6-[(4-N-carbobenzossi-L-fenilalanil)-aminofenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

In 20 ml di metilen cloruro secco vennero disciolti 1,5 g di N-carbobenzossi-L-fenilalanina e 0,7 g di trietilamina, e la soluzione venne raffreddata a -20°C . A questa soluzione si aggiunsero 0,65 ml di isobutil cloroformiato, e la miscela venne fatta reagire per 30 minuti ad una temperatura compresa fra -15°C e -10°C . A questa miscela si aggiunsero 1,0 g di 6-(p-aminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone in 20 ml di dimetilformamide secca a



-20°C, e la miscela venne fatta reagire per 2 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione venne concentrata sotto pressione ridotta ed acqua venne aggiunta al residuo in modo da precipitare cristalli. I cristalli risultanti vennero ricristallizzati da metanolo-acqua, per cui si ottennero 1,91 g del prodotto finale; p.f. 187-189°C.

Esempio 12

6-[4-(L-fenilalanil)-aminofenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

In 10 ml di una soluzione di idrogeno bromuro in acido acetico al 25% venne disciolto, a temperatura ambiente, 1,0 g del composto ottenuto nell'Esempio 11, e la soluzione venne lasciata a se' per 90 minuti. A questa miscela di reazione venne aggiunta una forte quantità di etere in modo da precipitare cristalli. I cristalli risultanti vennero raccolti mediante filtrazione, vennero trattati con una soluzione acquosa di sodio idrogeno carbonato e lavati con acqua e metanolo, ottenendosi 400 mg del prodotto finale; p.f. 191-196°C.

Esempio 13

6-(4-acetilglicilaminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

Un'anidride acilica mista venne preparata a

partire 0,58 g di acetilglicina in condizioni presso-
che analoghe a quelle descritte nell'esempio 11, e
venne poi fatta reagire con 6-(p-aminofenil)-5-metil-
4,5-diidropiridazinone a dare il prodotto finale.
In seguito a ricristallizzazione da dimetilformamide
ed acqua si ottennero 410 mg del prodotto finale;
p.f. 260°C, o superiore.

I seguenti composti vennero ottenuti in modo
analogo:

Esempio 14

6-[4-(N-carbobenzossi-D-fenilalanil)-aminofenil]-5-
metil-4,5-diidropiridazinone, p.f. 180-183°C.

Esempio 15

6-[4-(N-carbobenzossi-L-alanil))-aminofenil]-5-metil-
4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, p.f. 192-194°C.

Esempio 16

6-[4-(N-carbobenzossi-L-triptofil)-aminofenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, polvere amorfa,
spettri di assorbimento IR, pastiglie di KBr, cm^{-1}):
1670, 1610, 1520, 1410, 1340, 1180, 740 e 700.

Esempio 17

6-[4-(N-carbobenzossi-S-benzil-L-cisteinil)-amino-
fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, polvere
amorfa, spettri di assorbimento IR, (pastiglie KBr,
 cm^{-1}): 3260, 1660, 1600, 1510, 1340, 1235, 1030 e

692.

Esempio 18

6-[4-(5-osso-2-pirrolidinincarbonil)-aminofenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, p.f. 310-312°C (con decomp.).

Esempio 19

6-[4-(2-benzoil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-3-carbonil)-aminofenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, p.f. 198-200°C.

Esempio 20

6-[4-(N-carbobenzossi-L-tirosil)-aminofenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, polvere amorfa, spettri di assorbimento IR (pstiglie di KBr, cm^{-1}): 1680, 1520, 1420, 1360, 1250 e 840.

Esempio 21

6-[4-(N,N-dimetilaminoacetil)-aminofenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

In 1 ml di acqua vennero disciolti 0,7 g di N,N-dimetilglicina cloridrato. Questa soluzione venne miscelata con una soluzione consistente di 1,0 g di 6-(p-aminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone in 20 ml di dimetilformamide. A questa miscela si aggiunsero, sotto raffreddamento con ghiaccio, 1,2 g di dicicloesilcarbodiimide, e la reazione venne effettuata per 2 ore. La miscela di reazione venne la

sciata a se' per 2 giorni in un luogo fresco e venne concentrata sotto pressione ridotta. Acqua venne aggiunta al residuo ed eventuale sostanza insolubile venne eliminata mediante filtrazione. Sodio idrogeno carbonato venne aggiunto al filtrato in modo da renderlo alcalino, per cui precipitarono cristalli che vennero poi ricristallizzati da metanolo-acqua, in modo da ottenere 950 g del prodotto finale;
p.f. 195-197°C.

Esempio 22

6-[4-(G-nitro- α -carbobenzossi-L-arginil)-amminofenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

Il composto del titolo venne ottenuto facendo reagire la corrispondente G-nitro- α -carbobenzossi-L-arginina con 6-(p-amminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone in modo analogo a quello descritto nell'Esempio 21. Polvere amorfa, spettri di assorbimento IR (pastiglie di KBr, cm^{-1}): 1680, 1520, 1410, 1340, 1260, 1030 e 840.

Esempio 23

6-[4-(N-carbobenzossi-L-aspart)-aminofenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

In 10 ml di metanolo vennero disciolti 1,5 g del corrispondente derivato a carattere di β -benzil estere. A questa soluzione si aggiunsero a tempera-



UFFICIO BREVETTI,
Ing. G. GREGORI

tura ambiente 10 ml di soda caustica 1N in modo da ottenere idrolisi. La miscela venne trattata in modo usuale, per cui si ottennero 300 ml del prodotto finale; p.f. 177°C (con decomp.).

Esempio 24

6-[4-(N-carbobenzossi-L-asparaginil)-amminofenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

In 0,8 ml di piridina, 1,4 ml di N-etilpiridina e 8 ml di cloroformio vennero disciolti 2,66 g di N-carbobenzossi-L-asparagina. A questa soluzione si aggiunse, goccia a goccia sotto raffreddamento a -10°C, una soluzione di 1,2 g di cloruro pivalico in 2 ml di cloroformio. La miscela venne fatta reagire per 20 minuti a 0-10°C. Dopo raffreddamento della miscela nuovamente a -10°C, una soluzione di 2,03 g di 6-(p-amminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone in 5 ml di dimetilformammide venne aggiunta alla miscela ed il tutto venne fatto reagire per 30 minuti a temperatura ambiente, ottenendosi 1,28 g del prodotto finale. Polvere amorfa, spettri di assorbimento IR (pastiglie di KBr, cm^{-1}): 3280, 1650, 1522, 1405, 1320 e 1258.

Esempio 25

6-[4-(N-carbobenzossi-L-prolil)-amminofenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

Il composto del titolo venne ottenuto in modo analogo a quello descritto nell'Esempio 24.

Esempio 26

6-[4-(N-carbobenzossi-L-metionil)-amminofenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

Un estere attivo venne preparato a partire da N-carbobenzossi-L-metionina e trifluorofenolo e venne aggiunto ad una soluzione consistente di 1,0 g di 6-(p-amminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone in dimetilformammide. La miscela venne fatta reagire per 3 ore a 50-60°C e per altre 3 ore a 100°C. Il solvente venne rimosso mediante distillazione sotto pressione ridotta ed il residuo venne purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (solvente: benzene ed acido acetico in un rapporto pari a 10:3), per cui si ottennero 1,1 g di una polvere amorfa. Spettri di assorbimento IR (pastiglie di KBr, cm^{-1}): 1670, 1520, 1410, 1340, 1250, 1180 e 1040.

Esempio 27

6-[4-(D-fenilalanil)-amminofenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

Il composto del titolo venne ottenuto sotto_ponendo il composto ottenuto nell'esempio 14 a reazione in modo analogo a quello descritto nell'Esem-

pio 12. Punto di fusione: 192-197°C.

RECEIVED
JAN 10 1960

Esempio 28

6-[4-(L-alanil)-amminofenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone

Il composto del titolo venne ottenuto sotto_ponendo il composto ottenuto nell'Esempio 15 a reazione in modo analogo a quello descritto nell'Esempio 12; p.f. 222-223°C.

Esempio 29

6-[4-(3-acetiltio-2-metilpropanoilammino)-fenil]-
5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

Una miscela di 2,0 g di 6-(p-amminofenil-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, 2,1 g di 3-acetiltio-2-metil-propanoil cloruro, 0,92 g di piridina e 20 ml di benzene venne fatta reagire per 30 minuti sotto riflusso. Il solvente venne rimosso mediante distillazione sotto pressione ridotta e la miscela di reazione venne purificata mediante cromatografia su colonna di gel di silice (solvente: benzene, acido acetico e metanolo in un rapporto pari a 10:3:0,6), per cui si ottennero 2,25 g del prodotto del titolo.

Spettri di assorbimento IR (pastiglie KBr, cm^{-1}):
3280, 1680, 1620, 1540, 1360 e 960.

Esempio 30

6-[4-(3-mercapto-2-metilpropanoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

In 20 ml di metanolo acquoso vennero disciolti 1,0 g del composto ottenuto nell'Esempio 29. A questa soluzione si aggiunsero 10 ml di soluzione di soda caustica 1N a temperatura ambiente in corrente di azoto, e la miscela venne fatta reagire per 3 ore. La miscela venne poi resa acida mediante aggiunta di acido cloridrico 6N ed estratta con metilen cloruro. La fase in metilen cloruro venne essiccata sopra sodio solfato anidro ed il solvente venne rimosso per filtrazione. Benzene venne aggiunto al residuo per cristallizzazione, ottenendosi 750 mg (resa: 85,3%) del prodotto finale; p.f. 215-217°C (non corretto).

Spettri di assorbimento IR (pastiglie di KBr, cm^{-1}):

3100, 2520, 1670, 1610, 1530, 1340 e 1180.

Esempio 31

6-[4-(2-acetiltiopropanoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

A 20 ml di N,N-dimetilformammide vennero aggiunti 0,54 g di acido tioacetico, 0,98 g di potassio carbonato anidro e quindi 2,0 g di 6-[4-(α -bromopropionilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, e la miscela venne fatta reagire per 2 ore a temperatu-



ra ambiente. La miscela venne fatta ulteriormente reagire per 1 ora mediante aggiunta di 2 ml di acqua. Sostanze insolubili vennero rimosse dalla miscela mediante filtrazione ed il filtrato venne concentrato sotto pressione ridotta in modo da ottenere un prodotto finale grezzo che venne poi purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (solvente: benzene, acido acetico e metanolo in un rapporto pari a 10:3:0,6), per cui si ottennero 1,8 g del prodotto finale purificato. Polvere amorfa. Spettri di assorbimento IR (pastiglie di KBr, cm^{-1}): 3275, 1680, 1540, 1350, 1040 e 840.

Esempio 32

6-[4-(2-mercaptopropanoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

In 20 ml di metanolo vennero disciolti 1,0 g del composto ottenuto nell'Esempio 31. A questa soluzione, vennero aggiunti, in una corrente di azoto, 10 ml di soluzione di soda caustica 1 N, e la miscela venne fatta reagire per 90 minuti a temperatura ambiente. La miscela venne resa acida mediante aggiunta di acido cloridrico 6 N, in modo da precipitare cristalli, che vennero poi raccolti mediante filtrazione e lavati con metanolo, ottenendosi 750 mg del prodotto finale; p.f. 236-237°C (non corretto).

6-[4-(2-acetossipropanoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone

Spettri di assorbimento IR (pastiglie di KBr, cm^{-1}):
1740, 1680, 1540, 1350, 1240, 1040 e 840.

Spettri di assorbimento IR (pastiglie di KBr, cm^{-1}):

Esempio 34

6-[4-(2-idrossipropanoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

In 30 ml di metanolo vennero disciolti 1,0 g del composto ottenuto nell'Esempio 33. A questa soluzione si aggiunsero a temperatura ambiente 10 ml di soluzione di soda caustica 1 N, e la miscela venne fatta reagire per 2 ore. La miscela venne resa acida mediante aggiunta di acido cloridrico 6 N e venne concentrata sotto pressione ridotta fino a minor volume, per cui precipitò e solidificò, una sostanza oleosa, la quale venne poi raccolta mediante filtrazione e venne lavata con acqua, ottenendosi 700 mg del prodotto finale; p.f. 224-233°C (non corretto).

E' sottinteso che i precedenti esempi rappresentativi possono essere variati entro l'ambito della presente descrizione, sia per quanto riguarda i reagenti che le condizioni di reazione, da parte di chi sia esperto nel campo, in modo da raggiungere praticamente i medesimi risultati.

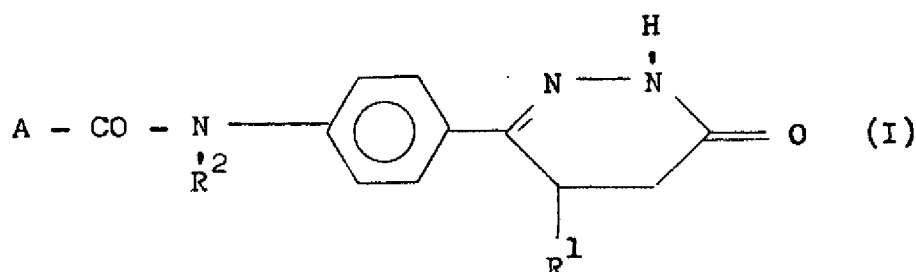
Dal momento che numerose forme realizzative della presente invenzione, apparentemente assai differenti, possono essere attuate senza allontanarsi dallo spirito e dallo scopo di essa, resta inteso

che la presente invenzione non e' limitata alle specifiche forme realizzative della stessa, se non in quanto definite nelle rivendicazioni annesse.

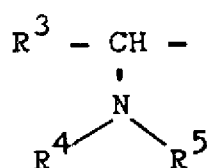
OFFICIO BREVETTI
Ing. C. GREGORI

RIVENDICAZIONI

1. Derivati di 6-(4-acilamminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinoni di formula generale:



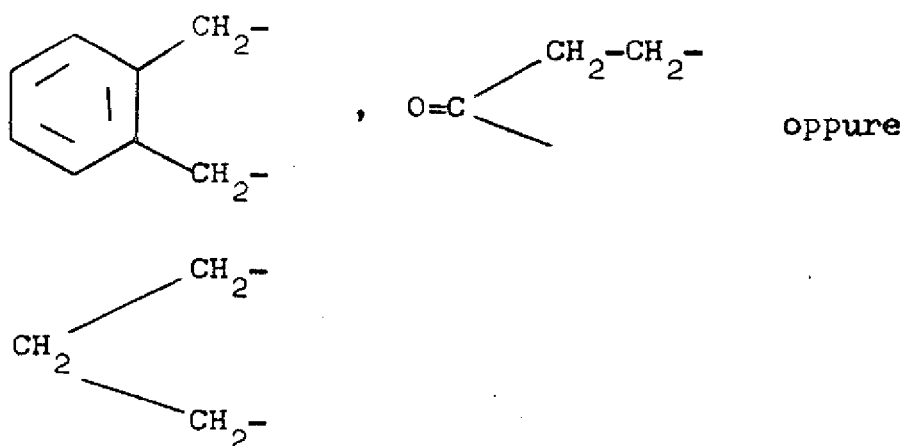
in cui R^1 sta per un atomo di idrogeno od un gruppo alchile inferiore; R^2 rappresenta un atomo di idrogeno, oppure un gruppo alchile inferiore; e A rappresenta A^1 , A^2 o A^3 , dove A^1 e' un anello scelto dal gruppo consistente di un anello benzenico, un anello furanico, un anello tiofenico ed un anello piridinico, sul quale anello possono essere presenti da 1 a 3 sostituenti o atomi scelti fra amino-gruppi, nitro-gruppi, gruppi inferiore alcanoilamino, gruppi idrossile, gruppi inferiore alcanoilossile, gruppi solfammoile ed atomi di alogeno, A^2 rappresenta un raggruppamento di formula:





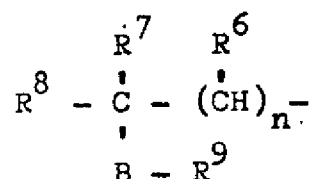
UFFICIO DARELLI
no. 6. 05500.

in cui R^3 sta per un atomo di idrogeno, un gruppo inferiore alchile, un gruppo fenil-inferiore alchile, un gruppo idrossifenil-inferiore alchile, un gruppo inferiore alchilmercapto-inferiore alchile, un gruppo benzilmercapto-inferiore alchile, un gruppo guanidino-inferiore alchile, un gruppo nitroguanidino-inferiore alchile, un gruppo indolil-inferiore alchile, un gruppo carbammoil-inferiore alchile, oppure un gruppo carbos _ si-inferiore alchile, R^4 rappresenta un atomo di idrogeno od un gruppo inferiore alchile, R^5 un atomo di idrogeno, un gruppo inferiore alchile, un gruppo inferiore alcanoile, un gruppo benzoile o un gruppo benzilossicarbonile, e R^3 ed R^4 possono essere combinati in modo da formare un raggruppamento di formula:



che forma un anello assieme al membro facente da ponte $\begin{matrix} -CH-N- \\ | \quad | \\ R^5 \end{matrix}$ esistente fra R^3 ed R^4 , e A^3 e' un

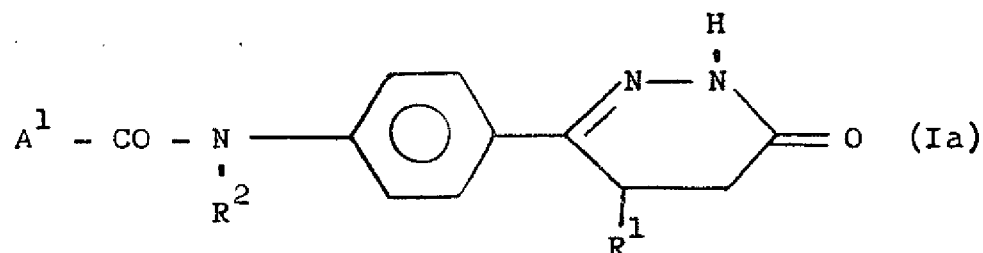
raggruppamento di formula:



in cui R^6 , R^7 ed R^8 ciascuno sta per un atomo di idrogeno o un gruppo alchile inferiore, B rappresenta un atomo di ossigeno od un atomo di zolfo, R^9 sta per un atomo di idrogeno od un gruppo inferiore alcanoile, ed n sta per zero (0) oppure 1,

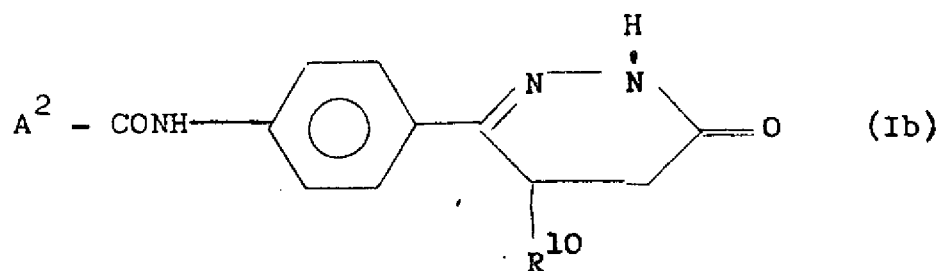
come pure relativi sali di addizione con acido fisiologicamente accettabili.

2. Derivati di 6-(4-acilamminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinoni secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che presentano la formula generale:



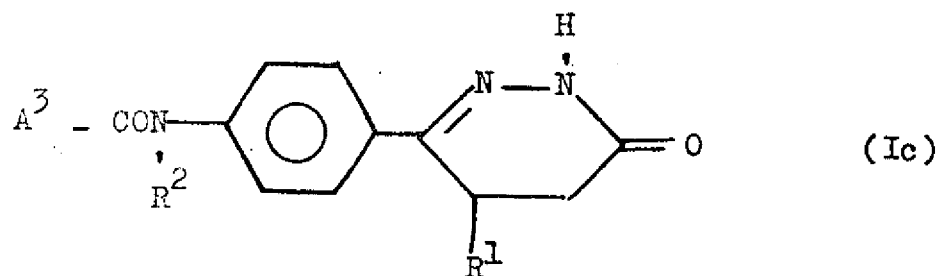
in cui R^1 , R^2 ed A^1 hanno gli stessi significati in precedenza forniti.

3. Derivati di 6-(4-acilamminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinoni secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che presentano la formula generale:



in cui A^2 ha il medesimo significato in precedenza fornito e R^{10} e' un gruppo alchile inferiore.

4. Derivati di 6-(4-acilamminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinoni di formula generale:



in cui R^1 , R^2 ed A^3 hanno gli stessi significati in precedenza forniti.

5. Derivati di 6-(4-acilamminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinoni secondo la rivendicazione 2, caratterizzati dal fatto che vengono scelti dal gruppo consistente di:

6-[4-(2-idrossibenzoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(3-piridincarbonilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(4-piridincarbonilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-piridincarbonilammino)-fenil]-5-metil-4,5-

diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2,4-dicloro-3-solfammoilbenzoilammino)-fenil]-

5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, e

6-[4-(2-furoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone.

6. Derivati di 6-(4-acilamminofenil)-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinoni secondo la rivendicazione 3, carat_
terizzati dal fatto che vengono scelti dal gruppo
consistente di:

6-[4-(N-carbobenzossi-L-fenilalanilammino)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(L-fenilalanilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,

6-[4-(N-carbobenzossi-L-triptofilammino)-fenil]-5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-benzoil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-3-
carbonilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-pirida_
zinone,

6-[4-(N-carbobenzossi)-L-asparaginilammino)-fenil]-
5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, e

6-[4-(L-alanilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone.

7. Derivati di 6-(4-acilamminofenil)-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinoni secondo la rivendicazione 4, ca_
ratterizzati dal fatto che vengono scelti dal gruppo
consistente di:



6-[4-(3-acetiltio-2-metilpropanoilammino)-fenil]-5-

metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(3-mercapto-2-metilpropanoilammino)-fenil]-5-

metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-acetiltiopropanoilammino)-fenil]-5-metil-

4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-mercaptopropanoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-

diidro-3(2H)-piridazinone,

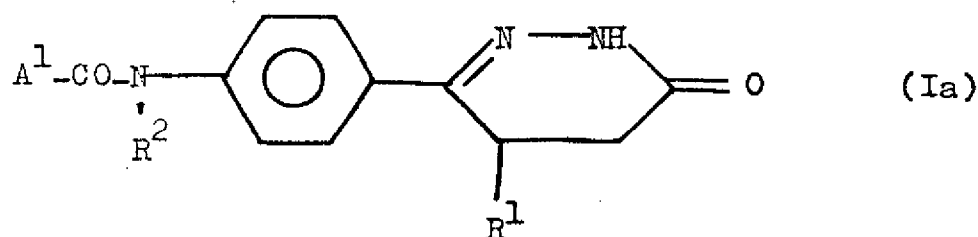
6-[4-(2-acetossipropanoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-

diidro-3(2H)-piridazinone, e

6-[4-(2-idrossipropanoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-

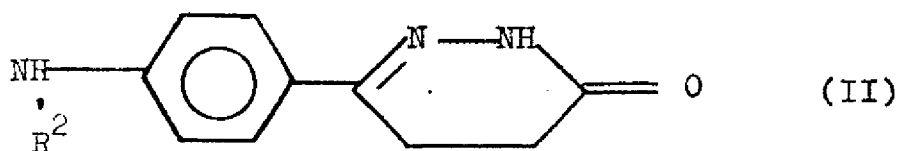
diidro-3(2H)-piridazinone.

8. Processo per la preparazione di derivati
di 6-(4-acilamminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinoni
di formula generale:



in cui R^1 sta per un atomo di idrogeno od un gruppo
alchile inferiore, R^2 sta per un atomo di idrogeno
od un gruppo alchile inferiore, e A^1 rappresenta un
anello scelto dal gruppo consistente di un anello
benzenico, un anello furanico, un anello tiofenico
ed un anello piridinico, sul quale anello possono es-

sere presenti da 1 a 3 sostituenti o atomi scelti fra amino-gruppi, nitro-gruppi, gruppi inferiore alcanoilamino, gruppi idrossile, gruppi inferiore alcanoilossi, gruppi solfamoile ed atomi di alogeno, caratterizzato dal fatto che si fa reagire un 6-(4-aminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone di formula generale:



in cui R^1 ed R^2 presentano gli stessi significati in precedenza forniti, con un acido carbossilico di formula generale:



in cui A^1 presenta lo stesso significato in precedenza fornito,

od un suo derivato a funzionalità reattiva.

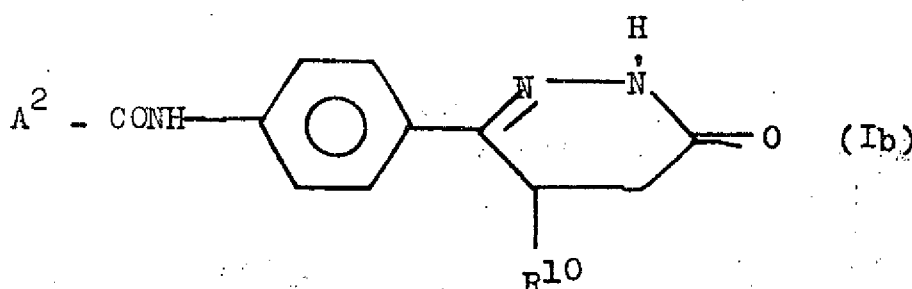
9. Processo secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che il derivato a funzionalità reattiva si presenta sotto forma di un alogenuro acilico, un'anidride acilica, un'anidride acilica mista oppure un estere attivo.

10. Processo secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che la reazione viene condotta in presenza di un solvente, se necessario, con l'au-

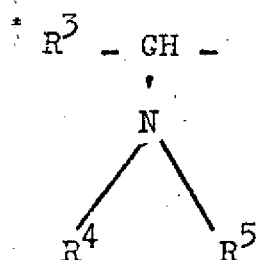
silio di un agente atto a legare acidi.

11. Processo secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal fatto che il solvente e' un idrocarburo aromatico, un idrocarburo clorurato, un etere, una dialchilformamide oppure un dialchilsolfossido.

12. Processo per la preparazione di derivati di 6-(4-acilamminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinoni di formula generale:

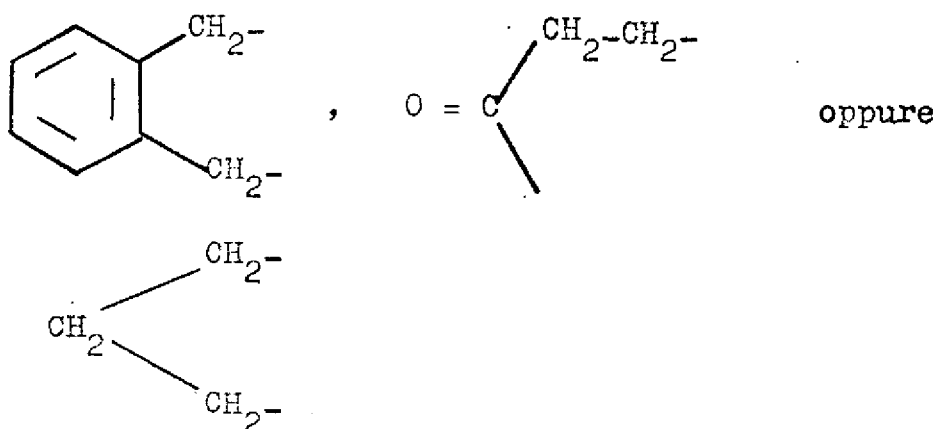


in cui R^{10} rappresenta un gruppo alchile inferiore e A^2 rappresenta un raggruppamento di formula:

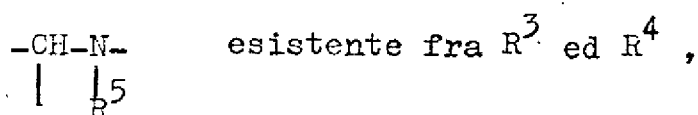


dove R^3 sta per un atomo di idrogeno, un gruppo alchile inferiore, un gruppo fenil-inferiore alchile, un gruppo idrossifenil-inferiore alchile, un gruppo inferiore alchilmercapto-inferiore alchile, un gruppo benzilmercapto-inferiore alchile, un gruppo guanidino-inferiore alchile, un gruppo nitroguanidino-inferiore alchile, un gruppo indolil-inferiore alchile, un

gruppo carbanmoil-inferiore alchile oppure un gruppo carbossi-inferiore alchile, R^4 sta per un atomo di idrogeno od un gruppo inferiore alchile, R^5 sta per un atomo di idrogeno, un gruppo inferiore alchile, un gruppo inferiore alcanole, un gruppo benzoile, oppure un gruppo benzilossi-carbonile, e R^3 ed R^4 possono essere combinati per formare un raggruppamento di formula



che forma un anello assieme al membro formante ponte.

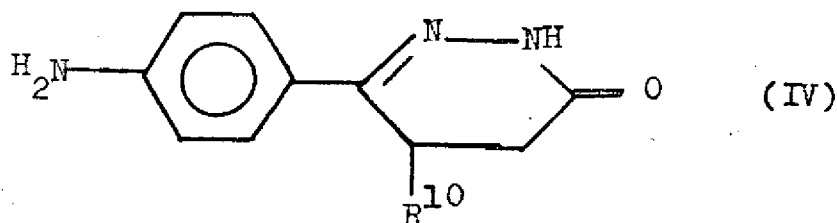


come pure relativi sali di addizione con acido fisiologicamente accettabili,

caratterizzato dal fatto che si fa reagire un 5-alchil-6-(4-amminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone di formula generale:



2421010 1.1.1941
12. C. CROCI



in cui R^{10} presenta lo stesso significato sopra fornito, con un aminoacido di formula generale:



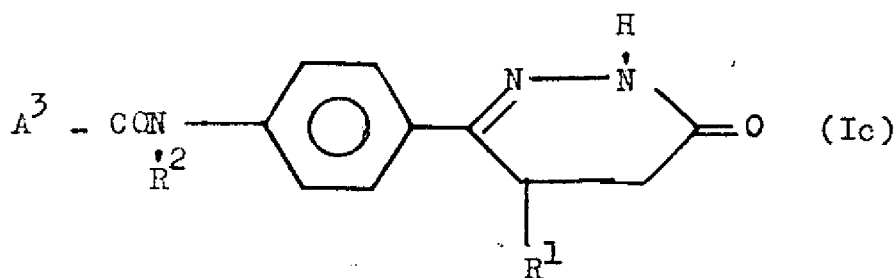
in cui A^2 presenta lo stesso significato in precedenza fornito,

oppure un suo derivato a funzionalità reattiva.

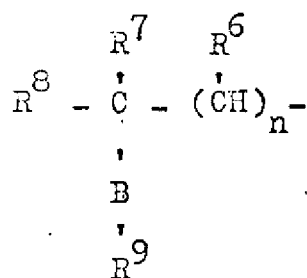
13. Processo secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che il derivato a funzionalità reattiva si presenta sotto forma di un alogenuro acilico, un'anidride acilica, un'anidride acilica mista, oppure un estere attivo.

14. Processo secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che l'aminoacido od un suo derivato a funzionalità reattiva viene impiegato in forma otticamente attiva.

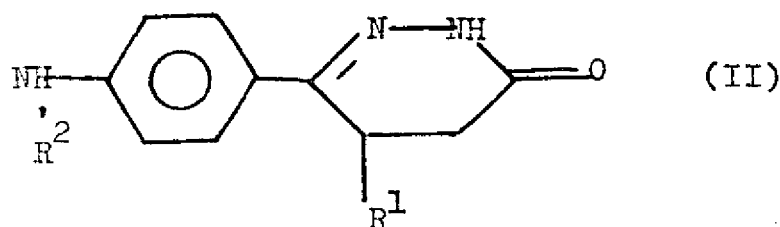
15. Processo per la preparazione di derivati di 6-(4-acilamminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinoni di formula generale:



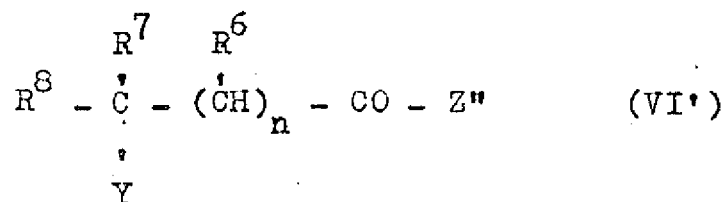
in cui R^1 sta per un atomo di idrogeno od un gruppo alchile inferiore, R^2 rappresenta un atomo di idrogeno oppure un gruppo alchile inferiore, e A^3 rappresenta un raggruppamento di formula:



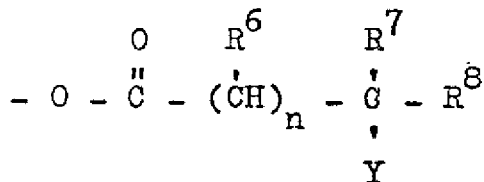
in cui R^6 , R^7 ed R^8 rappresentano ciascuno un atomo di idrogeno oppure un gruppo alchile inferiore, B e' un atomo di ossigeno od un atomo di zolfo, R^9 sta per un atomo di idrogeno od un gruppo inferiore alcanoile, ed n sta per zero (0) od 1, caratterizzato dal fatto che si fa reagire un 6-(4-amminofenil)-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone di formula generale:



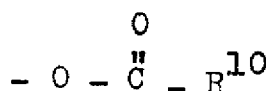
in cui R^1 ed R^2 hanno gli stessi significati in precedenza forniti, con un agente di acilazione di formula generale:



in cui R^6 , R^7 ed R^8 hanno gli stessi significati in precedenza forniti, Y sta per un raggruppamento $-B-R^{11}$ o $-X$ dove B rappresenta un atomo di ossigeno o un atomo di zolfo, R^{11} e' un gruppo inferiore alcanole, n sta per 0 oppure 1, e Z'' sta per OH, un atomo di cloro o di bromo, un raggruppamento di formula:

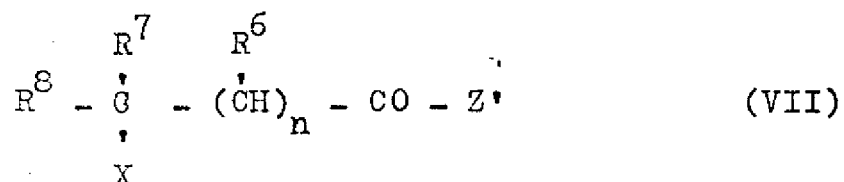


in cui R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , Y ed n hanno gli stessi significati in precedenza forniti, oppure un raggruppamento di formula:

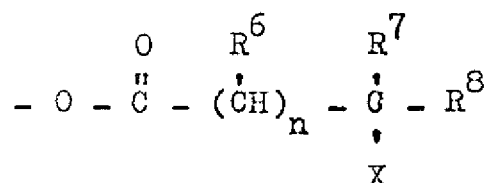


in cui R^{10} e' un gruppo alchile inferiore,

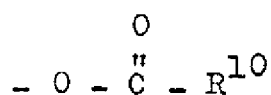
in un appropriato solvente, se necessario, in presenza di una base, e se si ottiene un composto intermedio di formula generale :



in cui R^6 , R^7 , R^8 , X ed n hanno gli stessi significati in precedenza forniti e Z' e' OH, un atomo di cloro o di bromo, un raggruppamento di formula :

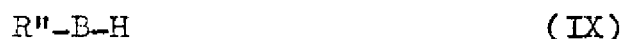


in cui R^6 , R^7 , R^8 , X ed n hanno gli stessi significati in precedenza forniti, od un raggruppamento di formula:



in cui R^{10} ha lo stesso significato in precedenza fornito,

si fa reagire il composto intermedio di formula generale (VII) con un composto di formula generale:

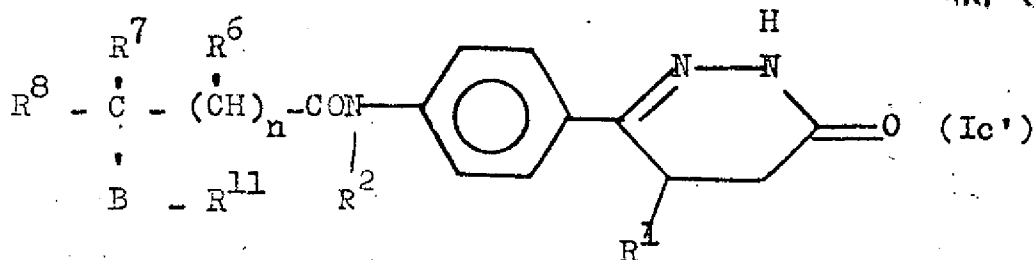


in cui B ha lo stesso significato in precedenza fornito e R'' e' un gruppo inferiore alcanole, e, se necessario, si sottopone a idrolisi il risultante



te composto di formula generale:

UFFICIO BREVETTI
Ing. C. GREGORI



in cui R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} , B ed n hanno gli stessi significati in precedenza forniti, con un alcali in modo da convertire R^{11} nella formula generale (Ic') ad H.

16. Processo secondo la rivendicazione 15, caratterizzato dal fatto che l'agente di acilazione di formula generale (VI') dove Z'' e' OH viene impiegato sotto forma di un estere attivo.

17. Processo secondo la rivendicazione 15, caratterizzato dal fatto che il solvente impiegato nell'acilazione e' un idrocarburo, un idrocarburo clorurato, un etere, una dialchilformammide od un dialchilsolfossido.

Milano,

UFFICIO BREVETTI
Ing. C. GREGORI

Handwritten signature



l'Ufficiale Rogante
(Idillio Russo)

Handwritten signature

TRADUZIONE

05418

24997A/82

UFFICIO BREVETTI

GOVERNO GIAPPONESE

Si certifica che l'allegato è copia autentica
della domanda qui appresso indicata così come è stata
depositata presso questo Ufficio.

Data della domanda : 28 dicembre 1981

Numero della domanda: Dom. Brev. No.209937/
Showa 56
(1981)

Richiedente : Mitsui Toatsu Kagaku Kabushiki
Kaisha

25 novembre 1982

Kazuo Wakasugi (sigillo)

Direttore Generale

Ufficio Brevetti

Certificato No. 36941/Sho.57
(1982)

DOMANDA DI BREVETTO (1)

28 dic Showa 56 (1981)

Al Direttore Generale dell'Ufficio Brevetti

Signor Haruki Shimada

1. Titolo dell'invenzione

Derivati del piridazinone

2. Inventori:

Indirizzo : 1541, Yabe-cho, Totsuka-ku
Yokohama-shi
Kanagawa-ken

Nome : Tsutomu Katakami

(e altre sei persone)

3. Richiedente:

Indirizzo : 2-5, Kasumigaseki
3-chome
Chiyoda-ku, Tokio

Nome : (312) Mitsui Toatsu Kagaku
Kabushiki Kaisha

Presidente: Yuichiro Kazama

4. Agente:

Indirizzo : Sogo Dai-ichi Bldg.,
2, Kojimachi 3-chome
Chiyoda-ku, Tokio

Telefono : (265) 9649

Nome : (7270) Takao Minami,
legale brevettista

5. Distinta dei documenti allegati:

(1) Descrizione	una copia
(2) Mandato	una copia
(3) Altra copia della domanda	una copia

6. Inventori oltre ai predetti:

Indirizzo : 2070, Jijima-cho, Totsuka-ku,
Yokohama-shi,
Kanagawa-ken

Nome : Nobuyuki Fukazawa

Indirizzo : 4-58, Tanjogaoka,
Hiratsuka-shi
Kanagawa-ken

Nome : Hajime Iizuka

Indirizzo: 58, Hagiwara-cho
3-chome, Mobara-shi
Chiba-ken

Nome : Takashi Nishina

Indirizzo: 2141, Togo, Mobara-shi, Chiba-ken

Nome : Joji Kamiya

Indirizzo: 2141, Togo, Mobara-shi, Chiba-ken

Nome : Yasuhito Tanaka

Indirizzo: 2231-20, Kamigo-cho, Totsuka-ku,
Yokohama-shi
Kanagawa-ken

Nome : Takuo Nakano

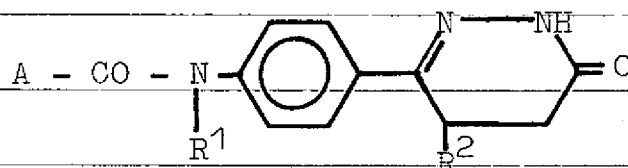
DESCRIZIONE

1. Titolo dell'invenzione:

Derivati del piridazinone

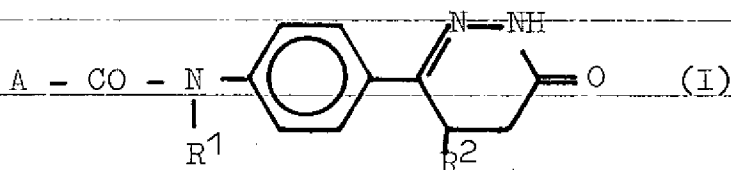
2. Rivendicazione:

Derivati del piridazinone di formula generale:



dove R^1 sta per un atomo di idrogeno o per un gruppo alchile inferiore, R^2 per un atomo di idrogeno o per un gruppo alchile inferiore, e A per un anello scelto fra anello benzenico, anello furanico, anello tiofenico e anello piridinico, sul quale anello possono essere presenti 1-3 sostituenti o atomi scelti fra

3. Descrizione particolareggiata dell'invenzione:

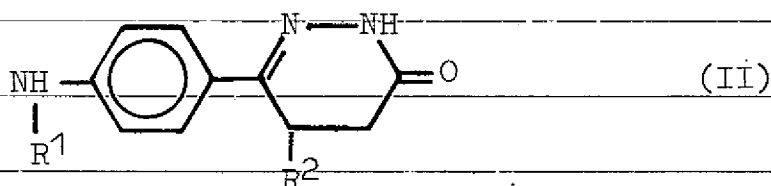
$$\text{A} - \text{CO} - \text{N}(\text{R}^1) - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}(\text{R}^2) = \text{N} - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) \quad (\text{I})$$


Secondo la presente invenzione, si realizzano nuove sostanze chimiche dotate di utili effetti farmacologici. I predetti derivati del piridazinone secondo la presente invenzione, i quali sono rappresentati dalla formula generale (I) sono nuove sostanze dotate di attività farmacologiche come per es. attività di abbassamento della pressione sanguigna, atti-

vità inibitoria dell'aggregazione delle piastrine e attività di rinforzo della contrazione del miocardio e sono molto utili per applicazioni mediche come medicamenti per gli organi della circolazione, per esempio come agenti di abbassamento della pressione sanguigna, agenti antitrombotici e agenti per il trattamento delle malattie del cuore.

Come gruppo alchile inferiore di formula generale (I) interessato dalla presente invenzione si possono citare ad esempio metile, etile, propile, isopropile, butile, isobutile, sec.-butile e tert.-butile. I composti di formula generale (I) possono essere allestiti nella maniera seguente:

Si fa reagire un composto di formula generale:



dove R^1 e R^2 hanno il medesimo significato che è stato indicato in precedenza, con un acido carbossilico di formula generale:



dove A ha lo stesso significato che è stato indicato in precedenza,

oppure con un suo derivato funzionale reattivo, per allestire il derivato pirazinonico di formula gene-

rale (I).

Fra gli esempi di acido carbossilico di formula generale (III) si annoverano acido salicilico, acido acetilsalicilico, acido m-idrossibenzoico, acido p-idrossibenzoico, acido o-acetilammino-benzoico, acido o-amminobenzoico, acido m-amminobenzoico, acido p-amminobenzoico, acido m-avetamminobenzoico, acido p-acetamminobenzoico, acido o-nitrobenzoico, acido m-nitrobenzoico, acido p-nitrobenzoico, acido p-clorobenzoico, acido p-bromobenzoico, acido o-clorobenzoico, acido o-bromobenzoico, acido m-clorobenzoico, acido m-bromobenzoico, acido 2,4-diclorobenzoico, acido 2,4-dicloro-5-solfammoilbenzoico e acido 4-cloro-3-solfammoilbenzoico, acido 2-furancarbossilico, acido 3-furancarbossilico, acido 2-tiofencarbossilico, acido 3-tiofencarbossilico, acido 2-piridincarbossilico, acido 3-piridincarbossilico e acido 4-piridincarbossilico.

Alogenuri acidi come ad esempio cloruri o bromuri acidi vengono preferibilmente impiegati come derivati funzionali reattivi degli acidi carbossilici di formula generale (III). Oltre a questi, si possono impiegare anche anidridi acide, anidridi acide miste come per esempio anidridi acide miste ad un carbonato monoalchilico ed esteri attivi come per esempio un

estere p-nitrofenile, un estere 2,4,5-triclorofenile, un estere N-ftalimide e un estere N-ossisuccinimide.

Nel caso un composto di formula generale (II) venga fatto reagire con un acido carbossilico di formula generale (III) o con un suo derivato funzionale reattivo, si sceglie un appropriato solvente e la reazione viene attuata preferibilmente entro una gamma di valori compresi fra temperatura ambiente e punto di ebollizione della miscela di reazione. Come solvente si usano di preferenza, ad esempio, benzene, toluene, cloruro di metilene, cloroformio, etere, tetraidrofurano, dimetilformammide e dimetilsolfossido. In certi casi, la reazione può esserre effettuata in assenza di tale solvente. Ove necessario, si può far uso di un idoneo agente acio-legante come piridina, trietilammina o simile base organica o inorganica, per esempio carbonato di potassio o carbonato di sodio.

Le predetti anidridi acide miste possono esserre preparate facendo reagire l'acido carbossilico con un clorocarbonato come cloroformato isobutilico in un solvente quale diclorometano, tetraidrofurano, acetato etilico, dimetilformammide oppure dimetilsolfossido. Quando si prepara l'anidride acida mista, si può aggiungere alla miscela di reazione dell'ani-

dride acida mista un composto di formula generale (II) da solo o facoltativamente sciolto in un solvente allo scopo di effettuare la reazione.

I composti di formula generale (I) in tal modo ottenuti sono nuove sostanze presentanti ottime attività farmacologiche come, ad esempio, forte attività di abbassamento della pressione sanguigna, inibizione dell'aggregazione delle piastrine e rafforzamento della contrazione del miocardio. Per esempio, quando si somministrano i composti degli esempi 3, 4, 5 e 8, appresso riportati, a ratti spontaneamente ipertesi in dosi di 4 mg/kg ciascuno, i composti presentano un abbassamento della pressione sanguigna pari a, rispettivamente, -52, -40, -62 e -42 mmHg. Per ciò che riguarda l'inibizione dell'aggregazione dal plasma ricco di piastrine in un coniglio indotta da collagene, i composti degli esempi 1, 3, 7 e 8 più avanti riportati furono 100-10 volte più forti dell'aspirina.

Si riportano qui appresso esempi del composto realizzato dalla presente invenzione.

6-[4-(2-idrossibenzòilamino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-idrossibenzòilamino)-fenil]-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(3-idrossibenzoilamino)-fenil]-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-[4-(4-idrossibenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-acetossibenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-2(2H)-piridazinone,

6-[4-(4-acetossibenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-butanoilossibenzoilamino)fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-idrossi-4-aminobenzoilamino)-fenil]-5-metil-
4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(3-nitrobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-aminobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-acetilaminobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(3-aminobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-aminobenzoilamino)-fenil]-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-[4-(2,4-diclorobenzoilamino)-fenil]-4,5-diidro-3
(2H)-piridazinone,

6-[4-(2,4-diclorobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-

diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-clorobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-

3(2H)-piridazinone,

6-[4-(4-clorobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-

3(2H)-piridazinone,

6-[4-(4-bromobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-

3(2H)-piridazinone,

6-[4-(4-fluorobenzoilamino)-fenil]-5-metil-4,5-

diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2,4-dicloro-5-solfammoilbenzoilammino)-fenil]-5-

metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(4-cloro-3-solfammoilbenzoilammino)-fenil]-5-

metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2,4-dicloro-5-solfammoilbenzoilammino)-fenil]-

4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(2-furoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-

piridazinone,

6-[4-(3-furoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-

piridazinone,

6-[4-(2-furoilammino)-fenil]-4,5-diidro-3(2H)-

piridazinone,

6-[4-(2-tenoilammino)-fenil]-4,5-diidro-3(2H)-

piridazinone,

6-[4-(3-tenoilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-

piridazinone,

6-[4-(3-tenoilammino)-fenil]-4,5-diidro-3(2H)-
piridazinone,

6-[4-(piridincarbonilammino)-fenil]-5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(3-piridincarbonilammino)-fenil]-5-metil-
4,5-diidro-3(2H)-piridazinone,

6-[4-(3-piridincarbonilammino)-fenil]-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,

6-[4-(4-piridincarbonilammino)-fenil]-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone,

6-[4-(4-piridincarbonilammino)-fenil]-5-metil-
4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, e

6-[4-(2-piridincarbonilammino)-fenil]-4,5-diidro-
3(2H)-piridazinone.

Qui appresso si riportano esempi della presente
invenzione (le temperature sono tutte indicate in
gradi Celsius).

Esempio 1

6-[4-(2-idrossibenzoilammino)-fenil]-5-metil-
4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

Si agitarono per 6 ore a 50 °C 1,2 grammi (7,7 m-
moli) di saliciloil cloruro e 1,0 g (4,9 m-moli) di
6-(p-amminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazi-
none in 10 ml di benzene. Dopo il raffreddamento, i
cristalli ottenuti vennero lavati con benzene e ri-

cristallizzati da metanolo-acqua e si ottennero 750 mg del composto del titolo. P.f. 218-220 °C.

Esempio 2

6-(4-tenoilaminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone.

Si trattò, per effettuare la reazione, nello stesso modo dell'Esempio 1, una miscela di 1,1 g di 2-tenoil cloruro, 1,0 g di 6-(p-amminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone e 10 ml di benzene e si ottennero 800 mg del composto del titolo, p.f. 256-258 °C.

Esempi 3-7

Nello stesso modo che è stato riportato per l'Esempio 1, si ottennero i seguenti composti dai rispettivi cloruro dell'acido carbossilico dai rispettivi composti piridazinonici:

(Esempio 3)

6-[4-(3-piridincarbonilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, p.f. 243-245 °C.

(Esempio 4)

6-[4-(4-piridincarbonilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, p.f. 288-290 °C.

(Esempio 5)

6-[4-(2-piridincarbonilammino)-fenil]-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, p.f. 227-228 °C.

(Esempio 6)

6- 4-(4-cloro-3-solfammoilbenzoilammino)-
fenil -5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, p.f.
316-319 °C.

(Esempio 7)

6- 4-(2,4-dicloro-3-solfammoilbenzoilammino)-
fenil -5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone, p.f.
267-270 °C.

Esempio 8

6- 4-(2-furoilammino)-fenil -5-metil-4,5-
diidro-3(2H)-piridazinone

In 20 ml di diclorometano si sciolsero 0,56 g
(5 m-moli) di acido 2-furancarbossilico. Vi si ag-
giunsero 0,7 ml di trietilammina e si raffreddò la
miscela fino a -20 °C. Poi si aggiunsero alla miscela
0,65 ml di cloroformato isobutilico e il tutto venne
agitato per 30 minuti ad una temperatura compresa fra
-10 e -20 °C. Vi si aggiunse una soluzione di dime-
tilformammide contenente 1,0 grammi (4,9 m-moli) di
6-(p-amminofenil)-5-metil-4,5-diidropiridazinone.
Eliminato il bagno di ghiaccio, si agitò la miscela
per 3 ore a temperatura ambiente e si separò il sol-
vente distillando a pressione ridotta. Si aggiunse
acqua al residuo e si raccolse al filtro un materiale
solido. Il materiale solido venne lavato con acqua

e diclorometano e quindi ricristallizzato da metanolo-acqua finché si ottennero 570 mg del composto indicato nel titolo, p.f. 213-216 °C.

Esempio 9

6- 4-(2-acetoamminobenzoilammino)-fenil -
5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

Impiegando 1,3 g (7,26 m-moli) di acido N-acetilantranilico, 20 ml di dimetilformammide, 1,01 ml di trietilammina e 0,94 ml di cloroformato di isobutile, l'operazione venne effettuata nello stesso modo che si è riportato nell'Esempio 8 per formare un'anidride acida mista. Impiegando questa anidride acida mista e 1,0 g (4,92 m-moli) di 6-(p-amminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone in 20 ml di dimetilformammide, la reazione venne effettuata quasi nello stesso modo indicato nell'Esempio 8 e si ottenne il composto del titolo sotto forma di prodotto greggio, che venne purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (solvente: benzene, acido acetico e metanolo, 10:3:0,6). Si ottennero così 750 mg di composto puro indicato nel titolo, p.f. 226-228 °C.

Esempio 10

6- 4-(2-acetossibenzoilammino)-fenil -5-
metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone

A 1,4 grammi (7,77 m-moli) di acido acetilsalicilico si aggiunsero 2 ml di tionil cloruro e 5 ml di benzene e la miscela venne agitata per 3 ore a refluxo. Dopo aver lasciato la miscela a raffreddarsi, la stessa venne concentrata a secchezza a pressione ridotta. Vi si aggiunsero 10 ml di benzene e 1,0 g (4,92 m-moli) di 6-(p-amminofenil)-5-metil-4,5-diidro-3(2H)-piridazinone e la miscela venne agitata per 1,5 ore a refluxo. Dopo il raffreddamento, i cristalli precipitati vennero raccolti al filtro e lavati prima con benzene e poi con acqua. Quando i cristalli vennero sciolti in una miscela di benzene, acido acetico e metanolo (10:3:0,6) e la soluzione venne lasciata a riposo. Precipitarono cristalli che vennero separati al filtro. Il filtrato venne concentrato e il residuo ricristallizzato da metanolo-acqua ottenendosi 400 mg del composto del titolo sotto forma di polvere amorfa.

Spettri IR (pastiglie di KBr) : 1760, 1670, 1600,

1520, 1340, 1190 e 840 cm^{-1}

(bande caratteristiche di assorbimento)

Richiedente: Mitsui Toatsu Kagaku Kabushiki

Kaisha

Agente : Takao Minami, mandatario

+ + + + +

PER TRADUZIONE CONFORME
UFFICIO BREVETTI
Mitsui Toatsu Kagaku Kabushiki
Takao Minami