



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 93060 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D237/20 A	C07D403/12 B
C07D401/12 B	C07D401/04 B
C07D409/04 B	C07D401/14 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1990.02.05

(30) *Prioridade:* 1989.02.07 FR 89 01547
1989.02.07 FR 89 01548

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.08.31

(45) *Data e BPI da concessão:*
09/95 1995.09.11

(73) *Titular(es):*

SANOFI, SA.
40, AVENUE GEORGE V 75008 PARIS FR

(72) *Inventor(es):*

ROGER BRODIN	FR
DOMINIQUE OLLIERO	FR
CAMILLE GEORGES WERMUTH	FR
JEAN-JACQUES BOURGUIGNON	FR
PAUL WORMS	FR

(74) *Mandatário(s):*

JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ
RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA
PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A OBTENÇÃO DE DERIVADOS DE PIRIDAZINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 93.060

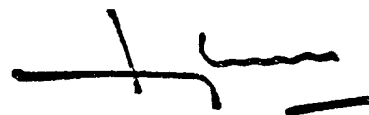
NOME: SANOFI

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A OBTENÇÃO DE DERIVADOS DE PIRIDAZINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

INVENTORES: Jean-Jacques Bourguignon, Roger Brodin,
Dominique Olliero, Camille Georges Wermuth
e Paul Worms

**Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.**

França, 7 de Fevereiro 1989, Nos.89 01547 e 89 01548



SANOFI

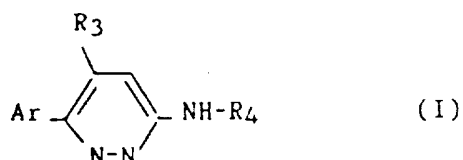
"PROCESSO PARA A OBTENÇÃO DE DERIVADOS DE PIRIDAZINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a obtenção de derivados de piridazina com a fórmula:



em que Ar representa fenilo, fenilo substituído, piridilo ou tienilo; R₃ representa um grupo alquilo em C₁-C₄ ou fenilo; R₄ representa, por exemplo, um grupo -Alk-NR₅R₆, em que Alk representa um grupo alquileno em C₁-C₆, R₅ representa hidrogénio ou um grupo alquilo em C₁-C₆, R₆ representa um grupo alquilo em C₁-C₄, um benzilo, um cicloalquilo em C₃-C₇, ou ainda R₅ e R₆ constituem com o átomo de azoto ao qual estão ligados um heterociclo; assim como dos seus sais com ácidos minerais ou orgânicos.

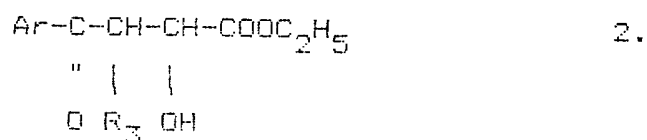
BAD ORIGINAL

Estes compostos são úteis como medicamentos que actuam sobre o sistema cardiovascular.

O referido processo consiste em se aquecer uma cetona convenientemente substituída com a fórmula:



com glioxilato de etilo para formar o hidroéster com a fórmula:

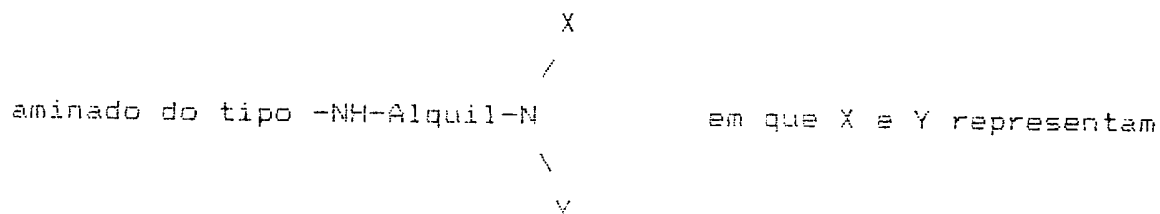


se aquecer o éster 2 com hidrato de hidrazina, se desidratar por aquecimento em meio ácido o produto assim obtido, se tratar o produto assim obtido com um excesso de oxicloreto de fósforo a quente, se aquecer o derivado clorado obtido com um excesso de amina R_4NH_2 em presença eventualmente de cloreto de amónio para obter o composto (I), e eventualmente se salificar o composto (I) com um ácido mineral ou orgânico.

Há já vários anos, foram propostos como medicamentos derivados da piridazina.

Num grande número de casos, trata-se de substâncias activas sobre o sistema cardiovascular e que apresentam em particular um efeito hipotensor ou vasodilatador, sendo noutros casos mencionada para derivados da piridazina uma acção anti-inflamatória e analgésica.

Por fim as patentes francesas Nos. 2 141 697, 2 510 997 e 2 510 998 divulgam derivados de piridazina substituídos diferentemente no ciclo piridazínico e tendo todos na posição 3 um substituinte

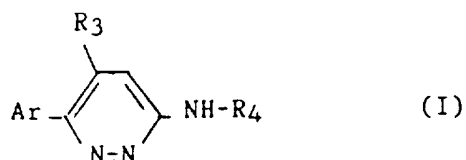


independentemente hidrogénio, um grupo alquilo ou formam com o átomo de azoto ao qual estão ligados um heterociclo tal como morfolino.

Todos estes compostos apresentam uma actividade sobre o sistema nervoso central na medida em que são anti-depressivos.

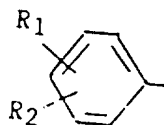
De acordo com o presente invento, foi agora descoberto que ao modificar a natureza e/ou a posição dos substituintes do ciclo piridazínico, se obtêm compostos que perderam a sua actividade anti-depressiva e que adquiriram entretanto uma actividade interessante como ligandos colinérgicos muscarínicos do tipo M_1 .

De acordo com um primeiro aspecto, o presente invento tem como objectivo novos derivados da piridazina com a fórmula geral:



na qual

- Ar representa um grupo:



, um piridilo ou um tienilo;

- R₁ e R₂ indicam cada um independentemente hidrogénio, um átomo de halogénio, um grupo hidroxilo, um grupo trifluorometilo, um grupo C₁-C₄ alcoxi, um grupo C₁-C₄ alquilo;

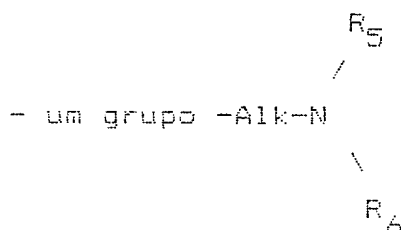
- R₃ representa um grupo alquilo em C₁-C₄ ou um fenilo;

- R₄ representa:

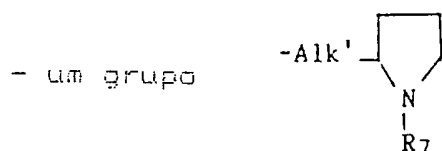
BAD ORIGINAL



- 5 -



em que Alk indica um grupo C_1-C_6 alquileno, R_5 representa hidrogênio ou um grupo C_1-C_6 alquilo, R_6 representa um grupo C_1-C_4 alquilo, benzilo, C_3-C_7 cicloalquilo, ou ainda R_5 e R_6 constituem com o átomo de azoto ao qual estão ligados um heterociclo escolhido de entre morfolino, tiomorfolino, pirrolidina, N-metil piperazina, piperidina não substituída ou substituída por um ou vários grupos metilo, por um hidroxilo, por um fenilo ou por um benzilo;

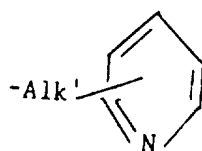


em que Alk' indica um grupo

C_1-C_3 alquileno e R_7 indica um grupo C_1-C_4 alquilo;

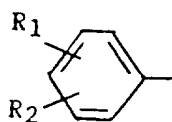
BAD ORIGINAL

- um grupo



em que Alk' é tal como foi definido anteriormente e substitui a piridina na posição 2, 3 ou 4; com a condição de R_1 e R_2 não indicarem simultaneamente hidrogênio quando R_4 representa um grupo $(\text{CH}_2)_2 \text{NR}_5\text{R}_6$; assim como os sais dos compostos com a fórmula (I) com os ácidos minerais ou orgânicos.

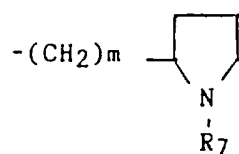
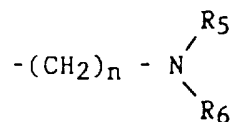
Os compostos (I) de acordo com o invento, em que Ar representa um grupo:



são preferidos.

Entre estes compostos, são particularmente preferidos aqueles em que R_4 representa um dos grupos que se seguem:

BAD ORIGINAL

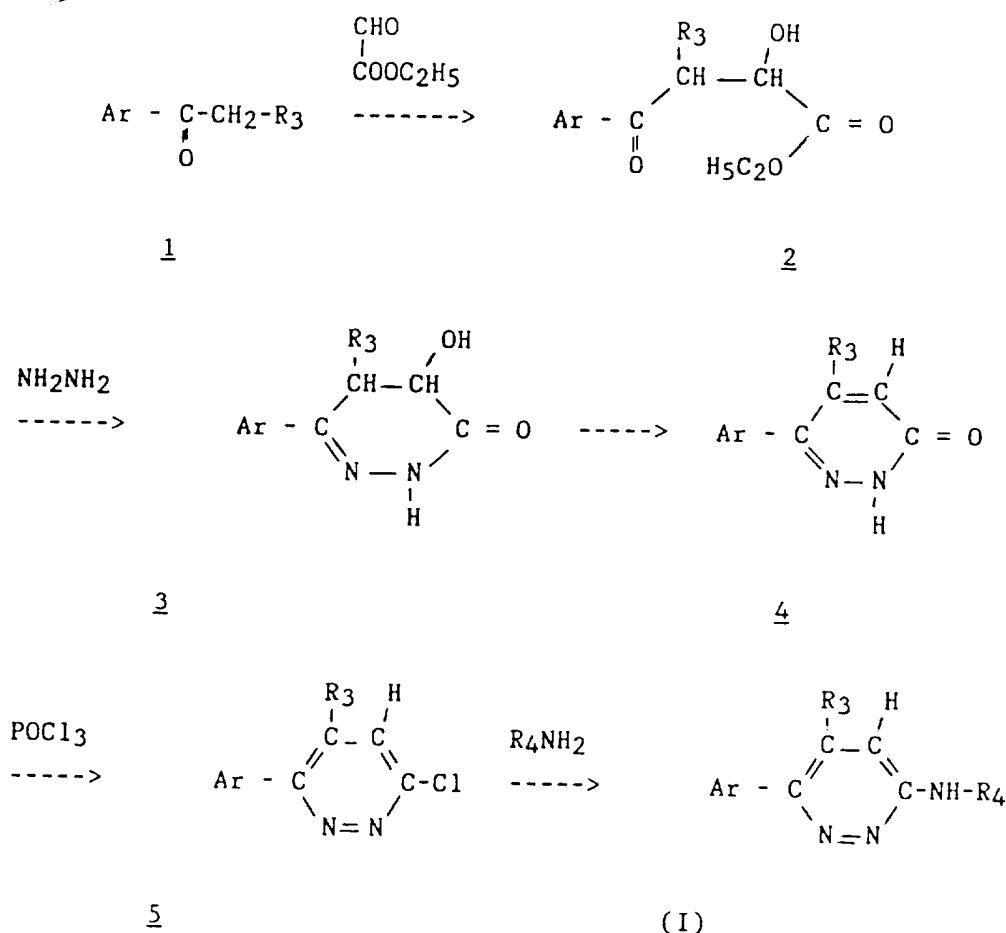


em que R_5 , R_6 e R_7 têm os significados indicados anteriormente para (I), n está compreendido entre 1 e 6, de preferência é igual a 2, 3 ou 4 e m está compreendido entre 1 e 3, de preferência é igual a 1 ou 2.

Quando o composto (I) apresenta um carbono assimétrico, os dois estereoisômeros fazem parte do invento.

De acordo com um segundo aspecto, o presente invento refere-se a um processo de preparação dos compostos com a fórmula (I) representado pelo esquema reaccional que se segue:

BAD ORIGINAL



A partir da cetona 1, por aquecimento com o glioxilato de etilo a uma temperatura compreendida entre 80 e 140°C, obtém-se o hidroxí ceto éster 2. A mistura da reação bruta é então acrescentada a um solvente inerte como o n-butanol adicionando-se-lhe hidrato de hidrazina. Por aquecimento sob refluxo durante 24 horas, obtém-se a hidroxipiridazinona 3 a qual aquecida em meio ácido dá origem por desidratação à 2H-piridazinona-3 4.

Esta última aquecida com oxiclóreto de fósforo em excesso fornece a cloro-3 piridazina 5. Opera-se sem solvente ou na presença de um solvente inerte tal como o acetonitrilo.

Por fim o derivado clorado II aquecido até uma temperatura compreendida entre 100 e 150°C com um grande excesso de amina R_4NH_2 em presença de uma pequena quantidade de cloreto de amónio dá origem ao composto (I). Opera-se sem solvente ou num solvente inerte como o n-butanol. O produto (I) é isolado por extracção e purificado por cromatografia.

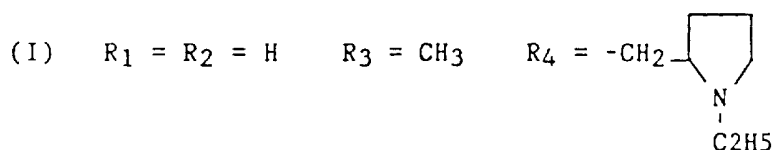
Eventualmente, a base assim obtida pode ser salificada de acordo com um processo conhecido e nomeadamente por acção de uma quantidade equimolecular de ácido no seio de um solvente conveniente.

Os compostos (I) em que Ar representa um grupo hidroxifenilo ou dihidroxifenilo, são preparados a partir dos compostos (I) correspondentes em que Ar representa um grupo metoxifenilo ou dimetoxifenilo por desmetilação em meio ácido.

Os exemplos que se seguem ilustram, sem a limitar, a preparação de compostos com a fórmula (I).

EXEMPLO 1

[(N-etilpirrolidinil)-2-metilaminol]-3 metil-5 fenil-6 piridazina
(SR 96185)



A) Cloro-3 metil-5 fenil-6 piridazina

1. Hidroxi-2 metil-3 fenil-4 oxo-4 butirato de etilo.

Aquece-se a 135°C durante 5 horas, a mistura de 13,4 g de propiofenona e 15,3 g de glioxilato de etilo.

O produto assim obtido é utilizado sem modificação para a operação seguinte.

2. Metil-5 fenil-6 2H-piridazinona-3.

Dissolve-se o produto bruto anteriormente obtido em 150 ml de n-butanol, acrescentando-se em seguida 9,44 ml de hidrato de hidrazina e aquecendo-se sob refluxo durante 24 horas.

Destila-se sob pressão habitual uma parte do n-butanol de modo a eliminar a água formada na reacção sob forma de azeótropo. Concentra-se em seguida até à secura sob vácuo. Acrescenta-se o resíduo a uma mistura de 100 ml de ácido acético e 10 ml de ácido clorídrico concentrado. Aquece-se a mistura até 100°C

BAD ORIGINAL

durante 4 horas. Verte-se a solução para água fria e deixa-se cristalizar.

Enxuga-se o sólido e seca-se.

Peso: 11,6 g. F: 218°C

3. Cloro-3 metil-5 fenil-6 piridazina.

A 12 g de piridazinona obtida anteriormente acrescentam-se 50 ml de oxiclreto de fósforo e aquece-se a 80°C durante 4 horas.

Verte-se lentamente a mistura sobre gelo e alcaliniza-se com uma solução de soda a 20%.

Enxagua-se o precipitado, lava-se abundantemente com água e recristaliza-se no isopropanol.

Obtem-se 99,9 g do produto esperado.

F: 122°C.

B) SR 96195

Aquece-se a 130°C durante 3 horas sob atmosfera inerte, a mistura de 2 g do derivado clorado obtido anteriormente, 5 g de aminometil-2 etil-1 pirrolidina e 0,5 g de cloreto de amônio. Verte-se a mistura reaccional em água e extrai-se com acetato de etilo. Seca-se a solução e evapora-se o solvente até à secura. Faz-se a cromatografia do residuo sobre uma coluna de sílica. Ao fazer a eluição com a mistura de acetato de etilo-metanol 95-5 (vol/vol) obtém-se um óleo que cristaliza em acetato de etilo numa pequena quantidade.

BAD ORIGINAL

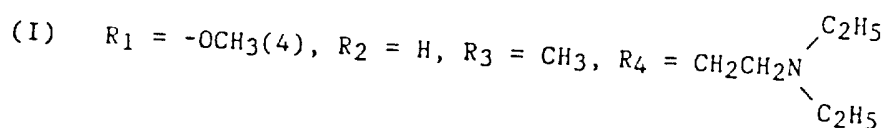


- 12 -

Peso: 2 g F: 92°C.

EXEMPLO 2

[(Dietilamino-2 etil) amino]-3-metil-5 (metoxi-4 fenil)-6 piridazina, dioxalato (SR 96194 A)



A) Cloro-3 metil-5 (metoxi-4 fenil)-6 piridazina.

1. Hidroxi-2 metil-3 (metoxi-4 fenil)-4 oxo-4 butirato de etilo.

Aquece-se a 135°C durante 15 horas, a mistura de 82 g de metoxi-4 propiofenona e 76,6 g de glioxilato de etilo.

O produto assim obtido é utilizado sem modificação para a operação seguinte.

2. Metil-5 (metoxi-4 fenil)-6 2H-piridazinona-3.

Dissolve-se o produto bruto obtido anteriormente em 250 ml de n-butanol, e em seguida acrescentam-se 38 g de hidrato de hidrazina e aquece-se sob refluxo durante 24 horas.

Destila-se sob pressão habitual uma parte do n-butanol de modo a eliminar a água formada na reação sob forma de azeótropo. Concentra-se em seguida até à secura sob vácuo. Acrescenta-se o resíduo a uma mistura de 450 ml de ácido acético e 50 ml

de ácido clorídrico concentrado. Aquece-se a mistura a 100°C durante 4 horas. Verte-se a solução para água fria e deixa-se cristalizar.

Enxagua-se o sólido e seca-se.

Peso: 40 g F: 216°C.

3. Cloro-3 metil-5 (metoxi-4 fenil)-6 piridazina.

A 10 g de piridazinona obtida anteriormente acrescentam-se 250 ml de oxiclreto de fósforo e aquece-se a 80°C durante 10 horas.

Verte-se a mistura sobre gelo e alcaliniza-se com uma solução de soda a 20%.

Enxagua-se o precipitado, lava-se abundantemente com água e recristaliza-se no metanol.

Obtem-se 9 g do produto esperado.

F: 132°C.

B) SR 96194 A

Aquece-se a 135°C durante 4 horas sob atmosfera inerte, a mistura de 2,3 g do derivado clorado, obtido anteriormente, 5 g de N-N dietil-etilene diamina e 0,5 g de clreto de amónio. Verte-se a mistura reaccional para água e extrai-se com acetato de etilo. Seca-se a solução e evapora-se o solvente até à secura.

Peso: 2,3 g

Dioxalato

Dissolve-se a base referida anteriormente em isopropanol a quente e acrescentam-se 2,2 equivalentes de ácido oxálico numa quantidade mínima de isopropanol em ebulição. Por arrefecimento o dioxalato precipita. Este é enxaguado e recristaliza no etanol absoluto.

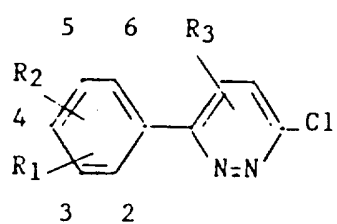
F: 136°C.

EXEMPLOS 3 A 80

A) Operando tal como foi indicado no exemplo 1A, mas fazendo variar a cetona inicial, obtem-se as cloro-3 piridazinas reunidas nos quadros 1 e 2 que se seguem:

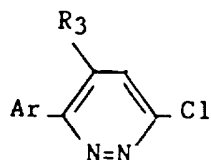
BAD ORIGINAL

Quadro 1



R ₁	R ₂	R ₃	Constantes físicas
Cl (4)	H	-CH ₃	F : 178-180°C
Cl (4)	H	-CH ₂ CH ₃	F : 86°C
Cl (2)	Cl (4)	-CH ₃	F : 116°C
Cl (3)	H	-CH ₃	F : 95°C
CF ₃ (3)	H	-CH ₃	F : 120°C
F (4)	H	-CH ₃	F : 153°C
CH ₃ (4)	H	-CH ₃	F : 165-166°C
Cl (4)	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	F : 95°C
OCH ₃ (4)	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	F : 68-69°C
H	H	CH ₃	F : 123-124°C
H	H	fenilo	F : 115°C
Cl (3)	Cl (5)	CH ₃	F : 104°C
Cl (3)	Cl (4)	CH ₃	F : 167°C
H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	F : 60°C
OCH ₃ (2)	H	CH ₃	F : 74°C

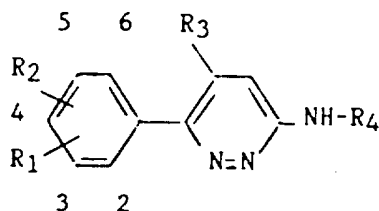
QUADRO 2

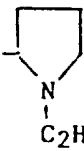
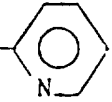


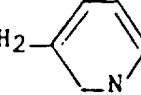
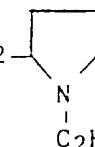
Ar	R ₃	Constantes físicas
Piridil-2	CH ₃	135°C
Piridil-3	CH ₃	142°C
Tienil-2	CH ₃	99°C

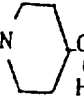
B) A partir dos derivados clorados dos exemplos 1A, 2A e 3A e fazendo variar as aminas utilizadas, obtem-se seguindo a técnica do exemplo 1B os compostos (I) reunidos nos quadros 3 e 4. Estes compostos são caracterizados pelo seu ponto de fusão (F) e pelo seu poder rotatório $[\alpha]_D$

EXEMPLO 3

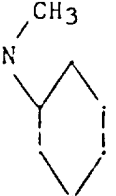
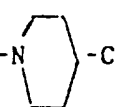
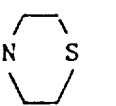
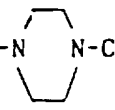
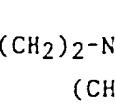
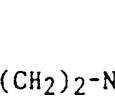
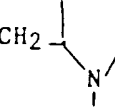


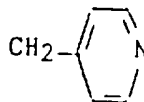
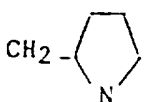
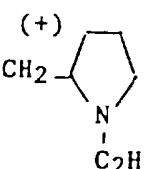
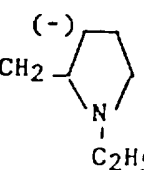
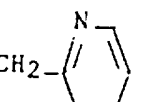
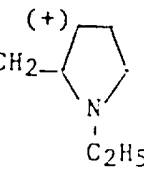
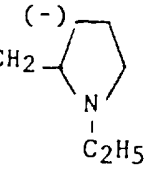
Ex	N° Réf	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sal ou
n°	SR					base
						F ou /α/D
3	96181	H	H	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-CH ₂ - 	Base 94°C
4	96198	Cl(4)	H	-CH ₃	" "	Base 90°C
5	96222	Cl(2)	Cl(4)	-CH ₃	" "	Base 113°C
6	46004A	CF ₃ (3)	H	-CH ₃	" "	Dicloro- hidrato 0,5 H ₂ O 180°C (decompo- sição)
7	96204A	H	H	-CH ₃	-CH ₂ - 	Dicloro- hidrato 221°C

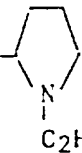
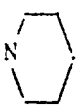
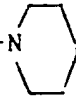
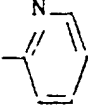
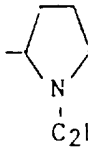
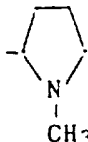
8	96240A	C1(4)	H	-CH ₃	"	"	Diclorohi- drato	222-223°C
9	46005A	C1(3)	H	-CH ₃	"	"	Clorohi- drato	1H ₂ O 182°C
10	45991A	C1(4)	H	-CH ₂ CH ₃	"	"	Diclorohi- drato	215-217°C
11	96220A	H	H	-CH ₃	-CH ₂ -		Diclorohi- drato	1H ₂ O 189°C
12	96205A	H	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		Diclorohi- drato	1H ₂ O 133°C
13	96239A	C1(4)	H	CH ₃	"	"	Diclorohi- drato	224°C
14	46035A	C1(3)	H	CH ₃	-CH ₂ -		Diclorohi- drato	1H ₂ O 172°C
15	46079A	C1(4)	H	-CH ₂ CH ₃	"	"	Fumarato	163-165°C

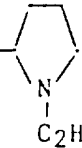
25	46224A	C1(3)	C1(4)	CH ₃	"	"	Diclorohi drato	228-230°C
26	46405A	C1(4)	H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -N(iPr) ₂		Diclorohi drato 1H ₂ O	157-160°C
27	46534A	C1(4)	H	n C ₃ H ₇	"	"	Fumarato	0,5 H ₂ O 130°C
28	46431A	C1(4)	H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -N		Diclorohi drato	226-228°C
29	46432A	C1(4)	H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -N		Diclorohi drato 0,5H ₂ O	208-210°C
30	46514A	C1(4)	H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -N		Diclorohi drato 0,5H ₂ O	172-174°C
31	46637A	C1(4)	H	n.C ₃ H ₇	"	"	Diclorohi drato	1H ₂ O 205°C
32	46636A	H	H	n.C ₃ H ₇	"	"	Diclorohi drato	1H ₂ O 207°C

33	96224A	Cl(4)	H	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -N $\begin{matrix} \diagup C_2H_5 \\ \diagdown C_2H_5 \end{matrix}$	Dioxalato	131°C
34	96230A	Cl(2)	Cl(4)	CH ₃	" "	Dioxalato	1H ₂ O 106°C
35	96194A	-OCH ₃ (4)	H	CH ₃	" "	Dioxalato	136°C
36	96266A	Cl(3)	H	CH ₃	" "	Dioxalato	136°C
37	96232A	Cl(4)	H	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -N $\begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$	Diclorohi- drato	258-259°C
38	46010A	Cl(4)	H	-CH ₂ CH ₃	" "	Diclorohi- drato	0,3H ₂ O 223-225°C
39	46081A	F(4)	H	CH ₃	" "	Diclorohi- Drato	0,25H ₂ O 233-235°C
40	46082A	-CH ₃ (4)	H	-CH ₃	" "	Diclorohi- Drato	235-237°C
41	45960A	Cl(4)	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ -N $\begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$	Diclorohi- drato	256-258°C

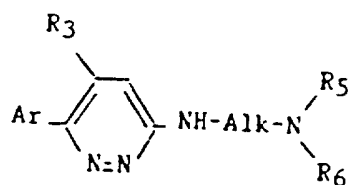
50	46532A	H	H	n.C ₃ H ₇	CH ₂ -CH ₂ -N		Fumarato 1H ₂ O 152°C
51	46728A	Cl(4)	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ -		Diclorohi drato 0,5H ₂ O 224-226°C
52	96290A	H	H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -N		Dioxalato 181°C
53	96291	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ -		Base 98°C
54	46352A	H	H	n.C ₃ H ₇	CH ₂ -CH ₂ -N(iPr) ₂		Fumarato 156-157°C
55	46359A	H	H	"	(CH ₂) ₂ -NCH ₂ CH ₃		Fumarato 113°-114°C
56	46378A	H	H	"	-(CH ₂)N(nBu) ₂		Fumarato 95-96°C
57	46533A	H	H	"	(CH ₂) ₂ -N(nPr) ₂		Fumarato 109-110°C
58	46180	Cl(3)	Cl(5)	CH ₃	CH ₂ -		Diclorohi drato 192°C

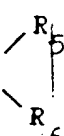
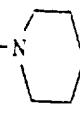
59	46195	Cl(4)	H	C ₂ H ₅		Fumarato
						180-182°C
60	46196	CH ₃ (4)	H	CH ₃		Base 106°C
					C ₂ H ₅	
61	96268	Cl(4)	H	CH ₃		Oleo ama- α ₁₉ ^{rel} = +65° (2% CHCl ₃)
62	96269	Cl(4)	H	CH ₃		Oleo ama- α ₁₉ ^{rel} = -68°C (2% CHCl ₃)
63	96272	H	H	nC ₃ H ₇		Diclorohi- drato 218°C
64	46433	H	H	nC ₃ H ₇		Base 83°C α ₂₂ = +68,6 (C=1, CHCl ₃)
65	46434	H	H	¹³ C ₃ H ₇		Base 82°C α ₂₁ = -70° (C=1, CHCl ₃)

66	46430	F(4)	H	CH ₃	CH ₂ - 	Diclorohi- drato 206°C
67	46514	Cl(4)	H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ - 	Diclorohi- drato 1H ₂ O 174°C
68	46636	H	H	nC ₃ H ₇	CH ₂ -CH ₂ - 	Diclorohi- drato 1H ₂ O 207°C
69	46637	Cl(4)	H	nC ₃ H ₇	CH ₂ -CH ₂ - 	Diclorohi- drato 1H ₂ O 205°C
70	47046	H	H	C ₆ H ₅	CH ₂ - 	Hemifuma- rato 165°C
71	47186	H	H	C ₆ H ₅	CH ₂ - 	Fumarato 158°C
72	47226	H	H	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ - 	Sesqui- fumarato 191°C

73	96305	OH(2)	H	CH ₃	CH ₂ - 	Base, 0,3H ₂ O 160°C
74	96306A	Cl(4)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N- 	Diclorohi- drato 0,5H ₂ O 257°C
75	96307A	Cl(4)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N- 	Dioxalato 0,5H ₂ O 179°C
76	96308A	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N- 	Clorohi- drato H ₂ O 196°C

Exemplo 4



: : N° Réf :						
: Ex :	SR :	Ar :	R3 :	Alk-N 	:	: Sal ou base
:	:	:	:	:	:	: F
: : : : : :						
: 77 :	46457A :	Piridil2 :	CH3 :	CH2-CH2-N (iPr)2	:	: Fumarato
:	:	:	:	:	:	: 145°C
:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:
: 78 :	46578A :	Piridil3 :	CH3 :	" "	:	: Fumarato 1,5H2O
:	:	:	:	:	:	: 175°C
:	:	:	:	:	:	:
: 79 :	46640A :	Piridil2 :	CH3 :	CH2-CH2-N 	:	: Difumarato
:	:	:	:	:	:	: 146°C
:	:	:	:	:	:	:
: 80 :	46641A :	Tienil-2 :	CH3 :	" "	:	: Diclorohidrato
:	:	:	:	:	:	: 0,5H2O 265°C

Os produtos de acordo com o invento foram estudados no que se refere às suas propriedades farmacológicas e em particular no que se refere à sua afinidade em relação aos receptores colinérgicos muscarínicos.

In vitro, os compostos (I) foram ensaiados de acordo com a técnica descrita por Watson J.D. et al. (Life Science, 1982, 31, 2019-2029) no que se refere à sua actividade sobre os receptores do tipo M1 e de acordo com a técnica descrita por Hammer R. et al. (Nature, 1980, 283, 90,92) e Hulme E.C. et al. (Molecular Pharmacology, 1978, 14, 737-750), no que se refere à sua actividade sobre os receptores do tipo M2.

Os compostos de acordo com o invento apresentam uma boa afinidade em relação aos receptores do tipo M1 e uma especificidade acentuada em relação aos receptores centrais do tipo M1 em comparação com receptores periféricos do tipo M2.

A título de exemplo, o composto SR 96181 apresentou uma concentração inibidora 50 expressa em micromole de 0,03 sobre o ligando dos receptores M1 e de 0,35 sobre o ligando dos receptores M2.

Do mesmo modo, o composto SR 96204 A apresentou concentrações inibidoras 50 de 0,75 e 50 respectivamente sobre o ligando dos receptores M1 e M2.

In vivo, os compostos de acordo com o invento foram ensaiados por meio do teste das rotações induzidas pela pirenzepina descrito por Worms P. et al. (Psychopharmacology, 1987, 93, 489-493) modificado no que se refere à administração dos produtos por via oral que teve lugar 4 horas antes em vez de 30 minutos antes da injeção de pirenzepina.

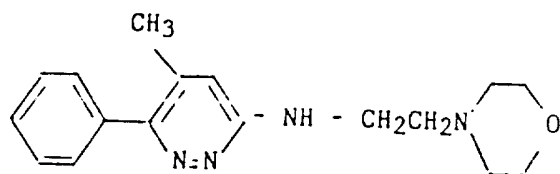
Na dose de 3 mg por kg de peso corporal, os produtos de acordo com o invento inibem fortemente o número de rotações induzidas pela pirenzepina.

Assim a título de exemplo, os compostos SR 96181 e SR 96204 A inibem respectivamente em 71% e em 67% as rotações induzidas pela pirenzepina.

Por outro lado, são indicados no quadro 5, os resultados obtidos com diversos compostos com a fórmula (I).

Fez-se figurar neste quadro, os resultados obtidos com o único composto da patente francesa nº 2 510 998 substituído por um grupo alquilo na posição 5 e descrito nesta patente como anti-depressivo.

Este composto tem a fórmula:



Composto A

QUADRO 5

Produtos	% de inibição das rotações pela pirenzepina na dose de 3 mg/kg per os
SR 96197 A	- 70% **
SR 96224 A	- 59% **
SR 96231 A	- 40% **
SR 96232 A	- 40% **
SR 96223 A	- 74% **
SR 96230 A	- 41% **
SR 45964 A	- 38% **
Composto A	- 20% *

Teste t de Student

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Na dose de 3 mg/kg per os, os compostos de acordo com o invento inibem o número de rotações induzidas pela pirenzepina com uma intensidade 2 a 3,5 vezes maior que a do composto da técnica anterior.

Por fim os compostos de acordo com o invento não apresentaram qualquer sinal de toxicidade nas doses em que são activos.

Consequentemente os compostos (I) podem ser utilizados como medicamentos.

Os resultados indicados permitem encarar a utilização dos produtos de acordo com o invento em todos os casos em que se manifeste uma deficiência colinérgica e nomeadamente para o tratamento das perturbações mnésicas (da memória) cognitivas, dos síndromas degenerativos ligados à senescência e às demências senis.

De acordo com um outro dos seus aspectos o presente requerimento refere-se assim às composições farmacêuticas contendo pelo menos um dos compostos com a fórmula (I) ou um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis como ingrediente activo.

Nas composições farmacêuticas do presente invento para administração oral, sublingual, transdérmica ou rectal, os ingredientes activos com a fórmula I anteriormente referidos podem ser administrados sob uma forma unitária de administração, misturados com os apoios farmacêuticos clássicos, aos seres humanos nomeadamente para o tratamento das demências senis. As formas unitárias de administração apropriadas compreendem as formas por via oral, tais como os comprimidos, as cápsulas, os pós, os granulados e as soluções ou suspensões orais, as formas de administração sublingual e bucal, as formas de administração sub-cutânea, intramuscular ou intravenosa e as formas de administração rectal.

A fim de obter o efeito desejado, a dose de princípio activo pode variar entre 20 a 500 mg por dia.

Cada dose unitária pode conter de 5 a 200 mg de ingrediente activo em combinação com um apoio farmacêutico. Esta dose unitária pode ser administrada 1 a 4 vezes por dia.

Quando se prepara uma composição sólida sob a forma de comprimidos, mistura-se o ingrediente activo principal com um veículo farmacêutico tal como a gelatina, amido, lactose, estearato de magnésio, talco, goma arábica ou análogos. Pode-se revestir os comprimidos com sacarose ou com outras substâncias apropriadas ou pode-se ainda tratá-los de modo tal que tenham uma actividade prolongada ou retardada e que libertem de um modo contínuo uma quantidade pré-determinada de princípio activo.

Obtem-se uma preparação em cápsulas misturando o ingrediente activo com um diluente e vertendo a mistura obtida em cápsulas moles ou duras.

Os pós ou os grânulos dispersíveis na água podem conter o ingrediente activo misturado com agentes de dispersão ou agentes humedecedores, ou agentes que levem a suspensão como a polivinilpirrolidona, assim como com agentes edulcorantes ou correctores de sabor.

Para uma administração rectal, recorre-se a supositórios que são preparados com elementos maleáveis fundindo à temperatura rectal, por exemplo a manteiga de cacau ou polietiléneglicóis.

Para uma administração parentérica, utilizam-se suspensões aquosas, soluções salinas isotónicas ou soluções estéreis e

injectáveis que contenham agentes de dispersão e/ou agentes de humedecimento farmacologicamente compatíveis, por exemplo o propileneglicol e o butileneglicol.

O princípio activo pode ser igualmente formulado sob a forma de microcápsulas, eventualmente com um ou vários apoios ou aditivos.

A título de preparação galénica podem preparar-se cápsulas:

EXEMPLO 81

SR 96204 A	0,010 g
Lactose	0,050 g
Estearato de magnésio	0,005 g

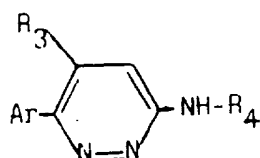
Misturam-se intimamente os ingredientes anteriormente referidos e verte-se a mistura para cápsulas de gelatina dura.

EXEMPLO 82

SR 96197 A	0,010 g
Lactose	0,050 g
Estearato de magnésio	0,05 g

REIVINDICAÇÕES:

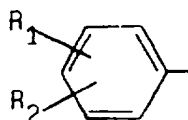
12.- Processo para a obtenção de derivados de piridazina com a fórmula:



(I)

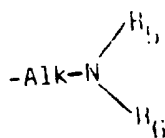
em que

- Ar representa um grupo:



, um piridilo ou um tienilo;

- R_1 e R_2 indicam cada um independentemente hidrogénio, um átomo de halogénio, um grupo hidroxilo, um grupo trifluorometilo, um grupo alcoxi em C_1-C_4 , um grupo alquilo em C_1-C_4 ;
- R_3 representa um grupo alquilo em C_1-C_4 ou um fenilo;
- R_4 representa:



- um grupo

em que Alk representa um grupo alquilenos em C₁-C₆, R₅ representa o hidrogénio ou um grupo alquilo em C₁-C₅, R₆ representa um grupo alquilo em C₁-C₄, um benzilo, um cicloalquilo em C₃-C₇, ou ainda R₅ e R₆ constituem com o átomo de azoto ao qual estão ligados um heterociclo escolhido entre a morfolina, a tiomorfolina, a pirrolidina, a N-metil piperazina, a piperidina não substituída ou substituída por um ou vários grupos metilo, por um hidroxilo, por um fenilo ou por um benzilo;

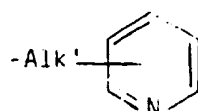
- um grupo -Alk'



em que Alk' representa um grupo

alquilenos em C₁-C₃ e R₇ representa um grupo alquilo em C₁-C₄;

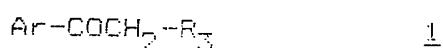
- um grupo



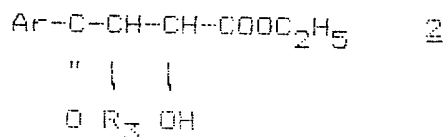
em que Alk' é tal como foi definido anteriormente e substitui a piridina na posição 2, 3 ou 4;
com a limitação que R_1 e R_2 não representem simultaneamente o hidrogénio quando R_4 representa um grupo $(\text{CH}_2)_2\text{NR}_5\text{R}_6$;
assim como os seus sais com os ácidos minerais ou orgânicos.

caracterizado por:

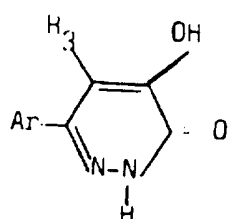
- se aquecer uma cetona convenientemente substituída com a fórmula:



com glicilato de etilo para formar o hidroéster com a fórmula:

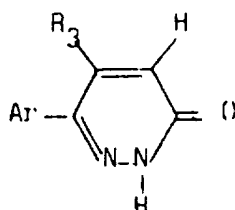


- se aquecer o éster 2 com hidrato de hidrazina para formar a hidroxi-piridazinona com a fórmula:



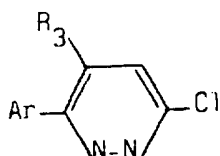
3

- se desidratar por aquecimento em meio ácido o produto assim obtido para formar a 2H-piridazin-3-ona com a fórmula:



4

- se tratar o produto assim obtido com um excesso de oxicloreto de fósforo a quente para formar a 3-cloro-piridazina com a fórmula:

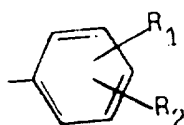


5

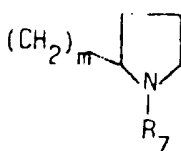
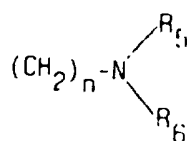
- se aquecer o derivado clorado 5 com um excesso de amina R_4NH_2 em presença eventualmente de cloreto de amônio para obter o composto (I);

- eventualmente se salificar o composto (I) com um ácido mineral ou orgânico de acordo com um processo conhecido.

2a.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar uma cetona 1 em que Ar representa um grupo:



3a.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar uma amina R_4NH_2 , na qual R_4 representa um dos grupos seguintes:



em que R₅, R₆ e R₇ têm os mesmos significados que na reivindicação 1 e n está compreendido entre 1 e 6, sendo de preferência

igual a 2, 3 ou 4 e m está compreendido entre 1 e 3, sendo de preferência igual a 1 ou 2.

43.- Processo para a obtenção de composições farmacêuticas, úteis nomeadamente para o tratamento do défice colinérgico, caracterizado por se utilizar com principio activo um composto com a fórmula (I) tal como definido em qualquer das reivindicações 1 a 3.

53.- Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se utilizar 5 a 200 mg de principio activo para formar as composições sob a forma de unidade de dosagem.

Lisboa, 5 de Fevereiro de 1970



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial de Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.^o
1200 LISBOA