



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

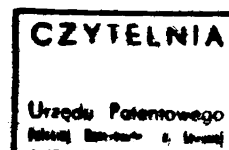
Zgłoszono: 81 12 18 (P. 238537)

Pierwszeństwo \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 83 06 20

Opis patentowy opublikowano: 88 01 15

Int. Cl.<sup>4</sup> C07D 237/22  
C07D 403/12  
A61K 31/50



**Twórcy wynalazku:** Thomas Raabe, Helmut Bohn, Rolf-Eberhard Nitz,  
Piero A. Martorana

**Uprawniony z patentu:** CASSELLA Aktiengesellschaft,  
Frankfurt/Menem (Republika Federalna  
Niemiec)

## Sposób wytwarzania nowych, zasadowo podstawionych pirydazyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, zasadowo, podstawionych pirydazyn i ich soli addycyjnych z kwasami, wykazujących cenne właściwości farmakologiczne.

Te nowe, farmakologicznie czynne substancje są objęte ogólnym wzorze 1, w którym R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> i R<sup>3</sup> niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, grupę hydroksylową, nitrową, trójfluorometylową, rodnik alkilowy o 1—8 atomach węgla, rodnik alkoksyalilowy o 2—8 atomach węgla, rodnik alkenylowy o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik alkinyłowy o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 5—8 atomach węgla w pierścieniu, rodnik cykloalkenylowy o 5—8 atomach węgla w pierścieniu, rodnik fenylowy, grupę alkoksylową o 1—8 atomach węgla, grupę hydroksyalkoksylową o 2—6 atomach węgla, grupę alkoksyaloksylową o łącznie co najwyżej 8 atomach węgla, grupę alkenyloksylową o co najwyżej 6 atomach węgla, grupę alkinyloksylową o co najwyżej 6 atomach węgla, grupę cykloalkoksylową o 5—8 atomach węgla w pierścieniu, grupę benzyloksylową, grupę fenetoksylową, grupę alkenoilową o 1—6 atomach węgla, grupę acyloaminową o co najwyżej 11 atomach węgla w rodniku acylowym, grupę -NH-CO-R<sup>9</sup>, przy czym R<sup>9</sup> stanowi grupę morfolinową, piperydynową lub 1-pirolidynylową, albo oznaczają grupę ureidową, grupę ureidową jednopodstawioną w położeniu -3-rodnikiem cykloalkilowym o 5—6 atomach węgla, grupę ureidową jedno- lub dwupodstawioną w położeniu -3 rodnikiem alkilowym o 1—6 atomach węgla i/lub rodniki alkenylowym o 3—6

2

atomach węgla. R<sup>4</sup> oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a W oznacza atom wodoru.

- Związki o ogólnym wzorze 1 wykazują w bocznym łańcuchu alkanoloaminy asymetryczny atom węgla, stąd 5 też mogą występować w postaciach racemicznych lub optycznie czynnych. W ramach wynalazku należy pod określeniem związku o ogólnym wzorze 1 rozumieć możliwe stereoizomery, związki optycznie czynne i ich miesza-  
niny, zwłaszcza racematy.
- 10 Wspomniane symbole R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> i R<sup>3</sup> mają zwłaszcza następujące znaczenie: rodnik alkilowy o 1—8, korzystnie o 1—4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izobutyłowy, III-rz.-butylowy, II-rz.-butylowy, n-propylowy, izopentylowy, neopentylowy, III-rz.pentylowy, n-heksylowy, izo-  
15 heksylowy, n-heptyłowy, n-oktyłowy, rodnik alkenylowy o co najwyżej 6 atomach węgla, korzystnie o 3 lub 4 atomach węgla, np. rodnik winylowy, alilowy, 1-propenylowy, izopropenylowy, metyloalilowy, krotylowy, 2-pen-  
20 tenylowy, 2-heksenylowy, rodnik alkinyłowy o co najwyżej 6, korzystnie o 3 lub 4 atomach węgla, np. rodnik propargilowy; rodnik cykloalkilowy o 3—8, korzystnie o 5 lub 6 atomach węgla w pierścieniu, np. rodnik cyklopentylowy i cykloheksylowy; rodnik cykloalkenylowy o 5—8, ko-  
25 rzystnie o 5 lub 6 atomach węgla w pierścieniu, np. rodnik cyklopentenylowy, grupa alkoksylowa o 1—8 atomach węgla, np. grupa metoksylowa, etoksylowa, propoksylowa, butoksylowa, izopropoksylowa, izoheksyloksylowa, n-hep-  
3) tyloksylowa, n-oktyloksylowa, pentyloksylowa, grupa cykloalkoksylowa o 5—8 atomach węgla w części cykloalki-

lowej, np. grupa cyklopentyluksylova i cykloheksyloksylova; grupa alkenyloksylova o co najwyżej 6, korzystnie o 3 lub 4 atomach węgla, np. grupa allyloksylova, metyloallyloksylova, krotkyloksylova, 2-heksenyloksylova; grupa alkinyloksylova o co najwyżej 6, korzystnie o 3 lub 4 atomach węgla, np. grupa propargyloksylova; grupa alkanoylova o 1—6 atomach węgla, np. grupa formylova, acetylova, propionylova, butyrylova, izobutyrylova, walerylova, izowalerylova, piwaloylova, grupa alkoksyaloksylova o łącznie co najwyżej 8 atomach węgla, przy czym grupa alkoksyaloksylova wykazuje wzór  $R^6O-R^5O$ , gdzie  $R^5$  oznacza rodnik alkilenowy o 2—7 atomach węgla,  $R^6$  oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, a rodniki  $R^5$  i/lub  $R^6$  o 3 lub więcej atomach węgla mogą być rozgałęzione, a odpowiednimi grupami alkoksyaloksyloowymi są np. a grupa 2-metoksyetoksylova, 2-etoksyetoksylova, 3-metoksy-n-propoksylova, 2-metoksy-n-propoksylova, 4-metoksy-n-butoksylova, 3-etoksy-n-propoksylova, 2-etoksy-n-propoksylova, 4-etoksy-n-butoksylova, 3-etoksy-n-butoksylova, 2-etoksy-n-butoksylova, 2,2-dwumetylo-2-etoksyetoksylova, 3-(n-propoksy)-n-propoksylova, 2-(m-propoksy)-n-propoksylova, 3-(izopropoksy)-n-propoksylova, 2-(izopropoksylova, 2-(n-propoksy)-etoksylova, 2-(izopropoksy)-etoksylova, 4-(n-propoksy)-n-butoksylova, 3-(n-propoksy)-n-butoksylova, 2-(n-butoksy)-etoksylova, 2-(II-rz.-butoksy)-etoksylova, 2-(II-rz.-butoksy)-etoksylova, 3-(n-butoksy)-n-propoksylova, 2-(n-butoksy)-n-propoksylova, 3-(izobutoksy)-n-propoksylova, 3-(II-rz.-butoksy)-n-propoksylova, 3-(III-rz.-butoksy)-n-propoksylova, 3-(III-rz.-butoksy)-n-propoksylova, 4-(n-butoksy)-n-butoksylova, 3-(n-butoksy)-n-butoksylova, 2-(n-butoksy)-n-butoksylova, 4-(izobutoksy)-n-butoksylova, 3-(izobutoksy)-n-butoksylova, 2-(II-rz.-butoksy)-n-butoksylova, 2,2-dwumetylo-2-(n-butoksy)-etoksylova, 2-(n-butoksy)-1-metyloetoksylova, 2-(izobutoksy)-2-metyloetoksylova, 5-metoksy-n-pentyloksylova, 4-metoksy-n-pentyloksylova, 3-metoksy-n-pentyloksylova, 5-etoksy-n-pentyloksylova, 4-etoksy-n-pentyloksylova, 3-etoksy-n-pentyloksylova, 5-(n-propoksy)-n-pentyloksylova, 5-(izopropoksy)-n-pentyloksylova, 6-metoksy-n-heksyloksylova, 5-metoksy-n-heksyloksylova, 6-etoksy-n-heksyloksylova, 3-etoksy-n-heksyloksylova, 7-metoksy-n-heptyloksylova; rodnik alkoksyaloksylova, przy czym rodnik alkoksyaloksylova wykazuje wzór  $R^8O-R^7$ , gdzie  $R^8$  oznacza rodnik alkilowy,  $R^7$  oznacza rodnik alkilenowy, a rodnik  $R^8$  i/lub  $R^7$  o więcej niż 3 atomach węgla mogą być rozgałęzione, taki jak rodnik metoksymetylova, etoksymetylova, n-propoksymetylova, izopropoksymetylova, n-butoksymetylova, n-pentyloksymetylova, 2-metoksyetylova, 2-etoksyetylova, 2-n-propoksyetylova, 2-izopropoksyetylova, 2-n-butoksyetylova, 3-metoksy-n-propylova, 3-etoksy-n-propylova, 3-n-propoksy-n-propylova, 2-metoksy-2-metyloetylova, 2-etoksy-1-metyloetylova, 2-n-propoksy-2-metyloetylova, 2-izopropoksy-1-metyloetylova, 4-metoksy-n-butylova, 4-etoksy-n-butylova, 5-metoksy-n-pentylova; grupa hydroksyaloksylova o 2—6 atomach węgla, np. grupa 2-hydroksyetoksylova, 3-hydroksy-n-propoksylova, 4-hydroksy-n-butoksylova, 3-hydroksy-n-butoksylova, 5-hydroksy-n-pentyloksylova, 4-hydroksy-n-heksyloksylova, 2-hydroksy-n-heksyloksylova, 2-hydroksy-n-propoksylova; grupa fenalkyloksylova, np. grupa fenetyloksylova, zwłaszcza grupa benzyloksylova; grupa ureidowa lub grupa ureidowa jednopodstawiona w położeniu-3 rodnikiem cykloalkilowym o 5 lub 6 atomach węgla lub grupa ureidowa jedno- lub dwupodstawiona w położeniu-3 rodnikiem alkilowym o 1—6 atomach węgla, korzystnie o 1—4

atomach węgla, lub rodnikiem alkenylowym o 3—6 atomach węgla, a odpowiednimi grupami ureidowymi są np.: grupa ureidowa, 3-metyloureidowa, 3-etyloureidowa, 3-propyloureidowa, 3-izopropyloureidowa, 3-allyloureidowa, 3-cyklopentyloureidowa, 3-cykloheksyloureidowa, 3,3-dwumetyloureidowa lub 3,3-dwuetyloureidowa; albo grupa o wzorze  $-NH-CO-R^9$ , gdzie  $R^9$  stanowi grupę morfolinową, piperidynową lub 1-pirolidynylową.

Jako atom chlorowca wchodzi w rachubę np. atom fluoru, chloru lub bromu.

W przypadku acyloaminowej grupy  $R^1$  i/lub  $R^2$  i/lub  $R^3$  należy pod pojęciem acyl rozumieć wywodzący się z aromatycznego, aromatyczno-alifatycznego lub alifatycznego kwasu karboksylowego, aryloalkilopodstawiony lub alkilopodstawiony rodnik karbonylowy o co najwyżej 11 atomach węgla. Odpowiednimi grupami acyloaminowymi są np. grupa acetaminowa, propionyloaminowa, butyryloaminowa, benzoiloaminowa,  $\alpha$ - i  $\beta$ -naftoiloaminowa, fenylacetyloaminowa, korzystnie grupa acetaminowa i benzoiloaminowa.

Symbol  $R^4$  może obok atomu wodoru oznaczać zwłaszcza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, przykładowo rodnik metylova, etylova, n-propylova, izopropylova, n-butylova lub izobutylova.

Korzystnymi są zazwyczaj te związki o ogólnym wzorze 1 lub ich sole addycyjne z kwasami, w których wzorze symbol  $R^4$  stanowi atom wodoru albo tylko jeden z symboli  $R^1$ ,  $R^2$  lub  $R^3$  ma inne znaczenie niż atom wodoru, albo  $R^1$ ,  $R^2$  lub  $R^3$  stanowi grupę hydroksylova, alkoksyaloksylova, alkoksylowa, alkoksyaloksylova lub hydroksyaloksylova albo atom chlorowca. Szczególnie korzystnymi są takie związki, które wykazują dwie lub więcej z poprzednio omówionych korzystnych cech, a więc w których symbol  $R^4$  oznacza atom wodoru, jeden z symboli  $R^1$ ,  $R^2$  lub  $R^3$  oznacza grupę hydroksylova, alkoksyaloksylova, alkoksylowa, alkoksyaloksylova lub hydroksyaloksylova lub atom chlorowca, a oba pozostałe z tych symboli oznaczają atomy wodoru. Jako symbole  $R^1$ ,  $R^2$  i  $R^3$  zazwyczaj korzystnymi są takie rodniki, które nie zawierają centrów asymetrii.

Do tworzenia soli addycyjnych ze związkami o ogólnym wzorze 1 odpowiednie są kwasy nieorganiczne i organiczne. Odpowiednimi kwasami są np. chlorowódor, bromowódor, kwas naftalenodwusulfonowy-1,5, kwas fosforowy, azotowy, siarkowy, szczawiowy, mlekowy, winowy, octowy, salicylowy, benzoowy, mrówkowy, propionowy, piwalinowy, dwuetylooctowy, malonowy, bursztynowy, pimelinowy, fumarowy, maleinowy, jabłkowy, sulfaminowy, fenylpropionowy, glukonowy, askorbinowy, izonikotynowy, metanosulfonowy, p-toluenosulfonowy, cytrynowy lub adypinowy. Korzystnymi są farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Te sole addycyjne z kwasami można jak zazwyczaj otrzymywać drogą połączenia składników, celowo w odpowiednim rozcieńczeniu lub dyspergatorze.

Związki o wzorze 1, w którym W oznacza atom wodoru, wytwarza się z nowych związków o wzorze 1, w którym W oznacza atom chloru lub bromu, drogą wymiany stanowiącego symbol W atomu chlorowca na atom wodoru. Selektowna wymiana związanego jako podstawnik W przy pierścieniu pirydazynowym atomu chlorowca zachodzi na prostej drodze w łatwej reakcji uwodorniania. Z reguły przy tym traktuje się wodorem roztwór lub zawiesinę substancji w rozpuszczalniku lub dyspergatorze w obecności katalizatora uwodornienia, np. niklu Raney'a lub subtelnie

rozproszonego platynowca na odpowiednim nośniku, takiego jak pallad na nośniku węglowym.

Szczególnie korzystnymi jako rozpuszczalniki lub dyspergatory okazały się być niższe alkanole o 1—4 atomach węgla, woda lub mieszaniny woda/alkanol. W celu wychwycenia chlorowcowodoru powstającego podczas uwodorniania prowadzi się tę reakcję w obecności zasady, takiej jak trzecieorzędowa amina, MgO, octan metalu alkalicznego lub wodorotlenek metalu alkalicznego.

Przeprowadzenie takich reakcji wymiany na drodze uwodornienia zostało już dokładnie zbadane i opisane, np. w Houben-Weyl, 4 wydanie (1965) tom V/4, storny 773 i następne oraz tom IV 1c, strony 364 i następne.

Sposób wytwarzania nowych związków o wzorze 1, w którym W oznacza atom wodoru, polega według wynalazku na tym, że zasadniczo podstawioną pirydazynę o wzorze 1a, w którym W oznacza atom chloru lub bromu, Y oznacza atom wodoru lub rodnik odszczepialny hydrogenolitycznie, a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  i  $R^4$  mają wyżej podane znaczenie, uwodornia się w środowisku rozpuszczalnika lub dyspergatora w obecności katalizatora uwodorniania za pomocą wodoru na znanej drodze. Podczas uwodorniania tych związków wyżej omówioną, znaną drogą udaje się w jednym i tym samym etapie reakcji wymienić na wodór zarówno podstawnik W stanowiący atom chlorowca jak i hydrogenolitycznie odszczepialny rodnik Y.

W celu wytworzenia jako substrat stosowanych związków o wzorze ogólnym 1, w którym W oznacza atom chloru lub bromu, poddaje się reakcji związek o ogólnym wzorze 5, w którym Z oznacza grupę o wzorze 9 lub grupę o wzorze 10, a Hal oznacza atom chlorowca, zwłaszcza atom chloru lub bromu, ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym W oznacza atom chloru lub bromu, a Y oznacza atom wodoru lub rodnik odszczepialny hydrogenolitycznie, i od powstałego związku odszczepia się drogą hydrogenolizy rodnik Y, a otrzymany związek ewentualnie poddaje się reakcji z kwasem, otrzymując sól addycyjną z kwasem.

Liczne rodniki odszczepialne hydrogenolitycznie są już od dawna znane i okazały się zwłaszcza bardzo przydatne w dziedzinie syntezy peptydów. Bardzo pouczające publikacje i przeglądy zostały opublikowane przez R.A. Boissonnas'a i C. Preitner'a w *Helvetica Chimica Acta*, tom 36, strona 875 (1953) i przez R.A. Boissonnas'a w *Advances in Organic Chemistry* tom 3, strona 159 i następne (1963) wraz z licznymi odsyłaczami do literatury źródłowej.

Hydrogenolitycznie odszczepialnymi rodnikami zwłaszcza są np. w pierścieniu fenylovym podstawiony rodnikiem metylowym, grupą metoksylową, chlorem lub grupą fenyloazową rodnik benzylový.

Zamiast jednorodnego związku o ogólnym wzorze 5 można również stosować mieszaninę związku o ogólnym wzorze 2 i tak samo w pierścieniu fenylovym podstawionego związku o ogólnym wzorze 3, przy czym we wzorze 3 symbol Hal oznacza atom chlorowca, zwłaszcza atom chloru lub bromu.

Reakcję związków o ogólnych wzorach 4 i 5 zwykle prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika lub dyspergatora, w którym składniki reakcyjne rozpuszczają się lub sporządza z nich zawiesinę. Takimi rozpuszczalnikami lub dyspergatorami są np. woda, węglowodory aromatyczne, takie jak benzen, toluen lub ksylen, ketony takie jak aceton lub metyloetyloketon, chlorowcowane węglowodory, takie jak chloroform, czterochlorek węgla, chlorobenzen lub chlorek metylenu, etery, takie jak czterowodorofuran

i dioksan, sulfotlenki, takie jak sulfotlenek dwumetylový, trzecieorzędowe amidy kwasowe, takie jak dwumetyloformamid lub N-metylopirolidon.

Jako rozpuszczalniki stosuje się zwłaszcza rozpuszczalniki polarne, takie jak alkohole. Odpowiednimi alkoholami są np. metanol, etanol, izopropanol, III-rz.-butanol itp. Korzystnymi są alkohole o 1—4 atomach węgla. Reakcję tę prowadzi się w temperaturze od 20°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika lub dyspergatora pod chłodnicą zwrotną. Reakcję tę często prowadzi się w temperaturze 60—100°C. Celowym może być stosowanie substratu o ogólnym wzorze 4 w 10-krotnym lub ewentualnie jeszcze wyższym molowym nadmiarze i/lub dodawanie składnika reakcyjnego o ogólnym wzorze 2 i 3 w postaci rozpuszczonej lub w postaci zawiesiny do rozpuszczonego lub w stanie zawiesiny przeprowadzonego składnika reakcyjnego o ogólnym wzorze 4. Stosunek molowy między związkiem o ogólnym wzorze 2 względnie 3 a związkiem o wzorze 4 może zatem wynosić od 1:1 do 1:10 lub ewentualnie jeszcze więcej. W przypadku obecności związku o ogólnym wzorze 3 można reakcję tę przeprowadzać również wobec stosowania środków wiążących kwas, takich jak potas, soda, trójetyloamina itp. Bez środków wiążących kwas otrzymuje się wtedy zwykle chlorowcowodorki związków o ogólnym wzorze 1, gdy Y stanowi atom wodoru.

Reakcja związków epoksydowych lub chlorowcohdryn ze związkami, zawierającymi grupy aminowe, oraz warunki, w jakich celowo prowadzi się tę reakcję, są znane. Zbiórce zestawienie podano w publikacji Houben-Weyl'a, 4 wydanie (1965), tom XI/1, strony 24—74 oraz 314—326.

Podczas reakcji związków o ogólnym wzorze 4 i 5 w przypadku, gdy we wzorze ogólnym 4 symbol Y oznacza rodnik odszczepialny hydrogenolitycznie, np. rodnik benzylový lub karbobenzoksylowy, otrzymuje się związki o ogólnym wzorze 1a, w którym Y stanowi rodnik odszczepialny hydrogenolitycznie. Chlorowcowodorki związków o ogólnym wzorze 1a otrzymuje się w przypadku stosowania związków o ogólnym wzorze 3 i w przypadku nieobecności środków wiążących kwas.

Wytwarzanie substratów o ogólnym wzorze 4 może następować na drodze reakcji związków o ogólnym wzorze 6, w którym W ma wyżej podane znaczenie, a T oznacza atom chloru lub bromu, ze związkiem o ogólnym wzorze 7, przy czym X oznacza hydrolytycznie odszczepialny rodnik grupy zabezpieczającej lub rodnik Y (tj. atom wodoru lub rodnik odszczepialny hydrogenolitycznie). Rodnikiem odszczepialnym hydrogenolitycznie jest np. rodnik acetylový lub inny rodnik acylový, tj. rodnik otrzymany przez oderwanie grupy OH od alifatycznego, aromatycznego lub aralifatycznego kwasu karboksylowego. Rodnikiem odszczepialnym hydrogenolitycznie jest np. rodnik benzylový lub karbobenzoksylowy. Reakcję związków o ogólnym wzorze 6 ze związkami o ogólnym wzorze 7 przeprowadza się zwykle w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika lub dyspergatora, w którym składniki reakcyjne rozpuszczają się lub sporządza z nich zawiesinę, zwłaszcza w takim jak benzen, toluen, ksylen, chloroform, chlorek metylenu, czterochlorek węgla, eter etylowy, dioksan, czterowodorofuran, sulfotlenek dwumetylový, aceton, metyloetyloketon, dwumetyloformamid, N-metylopirolidon itp. Stosunek molowy między związkiem o ogólnym wzorze 6 i 7 może wynosić od 1:1 do 1:10 i ewentualnie jeszcze więcej. Reakcję tę można prowadzić w temperaturze po-

kojowej, albo można ją przyspieszyć przez stosowanie ciepła, np. przez ogrzewanie do temperatury 80—110°C.

Jeśli w reakcji związku o ogólnym wzorze 6 ze związkiem o ogólnym wzorze 7 symbol X oznacza atom wodoru, to celowo związek o ogólnym wzorze 7 stosuje się w nadmiarze, a w niektórych przypadkach stosuje się go także jako rozpuszczalnik. Jeśli w reakcji związku o ogólnym wzorze 6 ze związkiem o ogólnym wzorze 7 symbol Y oznacza hydrolitycznie lub hydrogenolitycznie odszczepialną grupę zabezpieczającą i stosuje się oba składniki reakcyjne w ilościach równomolowych, to reakcję tę celowo prowadzi się w obecności środków wiążących kwas, takich jak potaż, soda, trójetyleamina itp.

Jeżeli w reakcji związku o ogólnym wzorze 6 ze związkiem o ogólnym wzorze 7 symbol X stanowi grupę zabezpieczającą, to wówczas najpierw powstaje związek o ogólnym wzorze 8, z którego na drodze odszczepienia grupy zabezpieczającej X znanymi metodami, np. drogą hydrolizy, gdy X oznacza rodnik acylowy, albo drogą hydrogenolizy, gdy X oznacza rodnik odszczepialny hydrogenolitycznie, otrzymuje się związek o ogólnym wzorze 4, w którym Y oznacza atom wodoru.

Substraty o ogólnym wzorze 6 są albo znane, albo można je wytwarzać w znany sposób. I tak substraty o wzorze 6, w którym W i T stanowią atomy chloru lub bromu, można łatwo wytwarzać z pochodnych hydrazyny o ogólnym wzorze 11 na drodze reakcji z kwasem mukochlorowym, mukobromowym lub z odpowiednim chloro-bromo-związkiem [porównaj Katritzky, Boulton, *Advances in Heterocyclic Chemistry* (1968), tom 9, strony 235—1236]. Przebieg takiej reakcji z kwasem mukochlorowym podano w schemacie przedstawionym na rysunku.

Substraty o wzorze 6, w którym W oznacza atom wodoru można wytwarzać np. z 4,5-dwubromopirydazynonu-2 np. według schematu reakcji przedstawionego w publikacji R. Elderfield'a pt. „*Heterocyclic Compounds*” (1957), tom 6, strona 130.

Związki o ogólnym wzorze 2 i 3 można wytwarzać w znany sposób, np. na drodze reakcji odpowiedniego fenolu z epichlorohydryną.

Optycznie czynne odmiany alkilenodwuamin o ogólnym wzorze 1 można otrzymać na drodze rozdzielania odpowiednich racemicznych alkilenodwuamin o ogólnym wzorze 1 za pomocą znanych metod, np. w ten sposób, że racemat związku o ogólnym wzorze 1 poddaje się reakcji z optycznie czynnym kwasem, po czym tak otrzymaną diastereoizomeryczną mieszaninę soli poddaje się frakcjonowanej krystalizacji z odpowiedniego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, takiego jak metanol i ostatecznie optycznie czynną alkilenodwuaminę za pomocą zasady uwalnia się z soli. Optycznie czynne związki o ogólnym wzorze 1 można również otrzymywać w ten sposób, że w reakcji stosuje się optycznie czynne substraty o wzorze 3 lub 9. Te optycznie czynne substraty otrzymuje się w znany sposób z optycznie nieczynnych związków o wzorach 3 lub 9 drogą rozszczepienia racematu.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Zwłaszcza wykazują one bardzo wyraźne działanie  $\beta$ -adrenalityczne, które poza tym jest kardioselektywne, tzn. związki te wykazują wyższy stopień specyficzności przy blokowaniu sercowych  $\beta$ -receptorów niż obwodowych  $\beta$ -receptorów, np.  $\beta$ -receptorów mięśni oskrzelowych. Nadto niektóre z nich wykazują silne działanie  $\alpha$ -lityczne, przeciw niemierności i obniżające tętniczne ciśnienie krwi.

Są one przeto odpowiednie np. do leczenia i profilaktyki w dolegliwościach serca i chorobach serca, takich jak Angina pectoris i niemierności serca, ponadto do leczenia nadciśnienia, gdyż nawet u wrażliwych pacjentów nie powodują naruszenia płuc.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 pod względem działania farmakologicznego nieoczekiwanie przewyższają bardzo wyraźnie związki o podobnej strukturze, znane z ogłoszeniowego opisu Republiki Federalnej Niemiec DE-OS nr 28 19 629.

Ludziom można zatem podawać nowe pirydazyny pojedynczo, wzajemnie mieszane lub w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają jako składnik czynny skuteczną dawkę co najmniej jednej nowej pirydazyny lub jej soli addycyjnej z kwasem obok znanych, farmakologicznie dopuszczalnych nośników i substancji pomocniczych.

Odpowiednimi nośnikami są np. woda, oleje roślinne, skrobie, żelatyny, laktoza, stearynian magnezu, woski, wazeliny itp. Jako substancje pomocnicze można stosować np. zwilżacze, środki rozkruszające, środki konserwujące itp.

Te preparaty farmaceutyczne mogą występować np. w postaci tabletek, kapsulek, wodnych lub oleistych roztworów lub zawiesin, emulsji, dających się wstrzykiwać wodnych lub oleistych roztworów lub zawiesin, dyspergowalnych proszków lub mieszanin aerozolowych. Te preparaty farmaceutyczne mogą obok nowych związków o wzorze ogólnym 1 zawierać również jedną lub więcej innych farmakologicznie czynnych substancji, np. substancji uspokajających, takich jak luminal, meprobumat lub chlorpromazyna, benzodiazepinowych substancji kojących, takich jak Diazepam lub Chlordiazepexyd, substancji rozszerzających naczynia, takich jak trójazotan gliceryny, czterozotan pentaerytrytu lub Carbochromen, substancji moczopędnych, takich jak Chlorothiazid, substancji wzmacniających serce, takich jak preparaty z Digitalis, substancji podciśnieniowych, takich jak alkaloidy rauwolfii lub Guethidina, środków rozszerzających oskrzela i sympatykometycznych, takich jak Isoprenalin, Osciprenalin, adrenalina lub efedryna,  $\alpha$ -adrenergicznych środków blokujących, takich jak Phentolamin, środków stabilizujących przebieg serca (przeciw niemierności), takich jak Chindin i katechoamin, takich jak noradrenalina.

Istotna techniczna wyższość związków wytworzonych sposobem według wynalazku, np. nowego związku o wzorze 13, w porównaniu z typowym przedstawicielem znanych produktów handlowych o tym samym kierunku działania i o podobnej strukturze chemicznej, a mianowicie Metoprololam o wzorze 14, wynika z omówionych niżej danych porównawczych, oznaczonych liczbami porządkowymi 1 i 2.

#### 1. Działanie na układ krążenia uśpionego psa

##### 1.1. Blokada receptorów- $\beta$

U psa uśpionego pentobarbitem wstrzyknięty dożylnie nowy związek za pomocą dawki skutecznej  $UD_{50}$  równej 0,009 mg/kg powstrzymuje wzrost kurczliwości i częstości uderzeń serca, wywołany izoprenaliną, natomiast dla Metoprololu wartość odpowiednia wynosi 0,14 mg/kg. Związek wytworzony sposobem według wynalazku jest zatem na sercu około 15-krotnie skuteczniejszy niż Metoprolol (i 3,5-krotnie silniejszy niż Propranolol).

##### 1.2. Hemodynamika

Obniżenie kurczliwości i wydolności serca unika się w przypadku nowego związku wskutek umiarkowanej sympatykomimetycznej aktywności wewnętrznej (ISA), która wynosi około 1/3 takiej aktywności Pindololu.

Te wartości farmakologiczne wskazują, że nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku, w porównaniu z najbliższymi znanymi związkami wykazują znacznie bardziej wyważony zakres działania. Właszcza są to: korzystne działania ostro obniżające ciśnienie tętnicze krwi i bardzo wyważone sympatykomimetyczna aktywność

|             | C     | H    | N     | O     |
|-------------|-------|------|-------|-------|
| <b>15</b>   |       |      |       |       |
| obliczono:  | 59,18 | 6,63 | 18,41 | 15,78 |
| znaleziono: | 59,1  | 6,2  | 18,4  | 16,0  |

Analogicznie jak w przykładzie wytwarza się zestawione w podanej niżej tabelcy i związki o wzorze 1, w którym sym-

| R <sup>1</sup>                          | R <sup>2</sup>    | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | W | Temperatura topnienia |
|-----------------------------------------|-------------------|----------------|----------------|---|-----------------------|
| 2-Cl                                    | H                 | H              | H              | H | 143°C                 |
| 3-CH <sub>3</sub> O                     | H                 | H              | H              | H | 149°C                 |
| 2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>        | 4-Cl              | H              | H              | H | 168°C                 |
| 2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> | 4OCH <sub>3</sub> | H              | H              | H | 134°C                 |

Tak otrzymaną mieszaninę reakcyjną sączy się, pozostawiając  $R_1$  na sączku, zasadniczo składającą się z katalizatora, zachowuje się a przesącz odparowuje się do sucha.

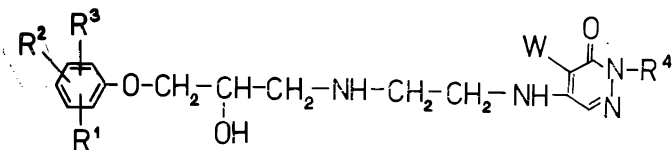
1. Sposób wytworzenia nowych zasadowo podstawio-  
nych pirydazyn o ogólnym wzorze 1, w którym  $R^1$ ,  $R^2$   
i  $R^3$  niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, fluoru,  
chloru, bromu, grupę hydroksylową, nitrową, trójflluoro-  
metylową, rodnik alkilowy o 1—8 atomach węgla, rodnik  
alkoksyalkilowy o 2—6 atomach węgla, rodnik alkenylo-  
wy o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik alkinyłowy o co  
najwyżej 6 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 5—8  
atomach węgla w pierścieniu, rodnik cykloalkenyłowy  
o 5—8 atomach węgla w pierścieniu, rodnik fenyłowy, grupę  
alkoksyłową o 1—8 atomach węgla, grupę hydroksyalko-  
ksylową o 2—6 atomach węgla, grupę alkoksyaloksyłową  
o łącznie co najwyżej 8 atomach węgla, grupę alkenyloksy-  
łową o co najwyżej 6 atomach węgla, grupę alkinyloksylową  
o co najwyżej 6 atomach węgla, grupę cykloalkoksyłową  
o 5—8 atomach węgla w pierścieniu, grupę benzyloksylową,  
grupę fenetoksyłową, grupę alkenoilową o 1—6 atomach  
węgla, grupę acyloaminową o co najwyżej 11 atomach  
węgla w rodniku acylowym, grupę  $-NH-CO-R^9$ , przy czym  
 $R^9$  stanowi grupę morfolinową, poperydynową lub 1-pi-  
rolidynylową, albo oznaczają grupę ueridową, grupę urei-  
dową jednopodstawioną w położeniu -3 rodnikiem cykloal-  
kilowym o 5—6 atomach węgla, grupę ureidową jedno-  
lub dwupodstawioną w położeniu-3 rodnikiem alkilowym  
o 1—6 atomach węgla i/lub rodniki alkenylowym o 3—6  
atomach węgla,  $R^4$  oznacza atom wodoru lub niższy rodnik  
alkilowy, a W oznacza atom wodoru, oraz ich soli  
addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że zasadowo pod-  
stawioną pirydazynę o ogólnym wzorze 1a, w którym  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  i  $R^4$  mają wyżej podane znaczenie. W oznacza

11

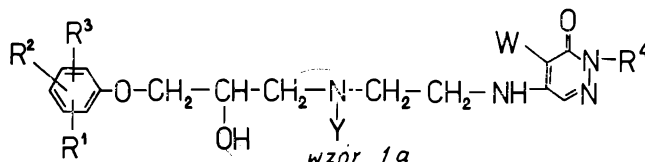
atom chloru lub bromu, a Y oznacza atom wodoru lub rodnik odszczepialny hydrogenolitycznie, uwodornia się w znany sposób wodorem w środowisku rozpuszczalnika lub dyspergatora w obecności katalizatora uwodorniania.

12

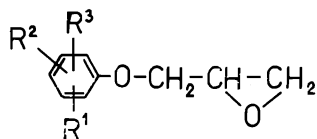
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się substrat o wzorze 1a, w którym R<sup>1</sup> oznacza atom chloru w położeniu-2, R<sup>2</sup> oznacza atom wodoru, R<sup>3</sup> oznacza atom wodoru a R<sup>4</sup> oznacza atom wodoru.



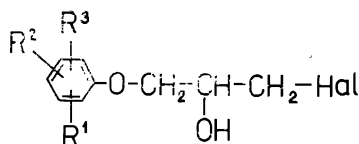
WZÓR 1



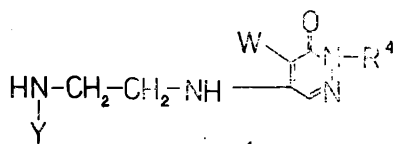
WZÓR 1a



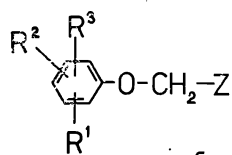
WZÓR 2



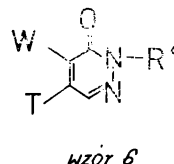
WZÓR 3



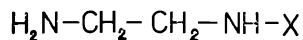
WZÓR 4



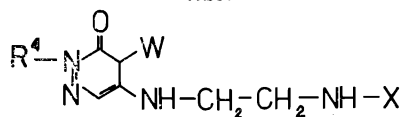
WZÓR 5



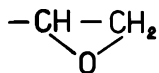
WZÓR 6



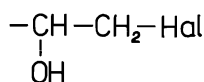
WZÓR 7



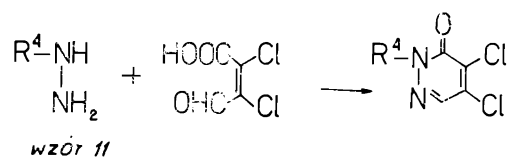
WZÓR 8



WZÓR 9



WZÓR 10



Schemat

