

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

88956

do patentu nr _____

Zgłoszono: 23.02.72 (P. 153641)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1977

MKP C07d 57/22

Int. Cl.² C07D 471/02

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: American Cyanamid Company, Wayne (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowej 3-nitroimidazo/1,2-b/pirydazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowej 3-nitroimidazo (1,2-b) pirydazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, W oznacza niższą grupę alkiloksyłową, alkilotiolową, fenyloalkoksyłową, alkiloaminoalkiloksyłową, hydroksyalkoksyłową, alkoksyalkiloksyłową, alkenyloksyłową, aminową, monoalkiloaminową, dwualkiloaminową, hydroksyalkiloaminową, alkoksyalkiloaminową, fenyloalkiloaminową, pirydyloalkiloaminową, cykloalkiloaminową o 3—6 atomach węgla, pirolidynyłową, piperidy-
nyłową, morfolinyłową, N^4 -alkilopiperazynyłową, N^4 -arylo (lub aryl podstawiony) piperazynyłową, N^4 -karboalkoksypiperazynyłową, imidazolilową, alkilokarbonamidową lub alkilokarbonakiloamido-
wą, otrzymuje się przez reakcję związku o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane
znaczenie, V oznacza atom chlorowca a X ozna-
cza atom wodoru lub NO_2 ze związkiem o ogólnym wzorze M-Z-A, w którym M oznacza metal, Z oznacza tlen lub siarkę, a A oznacza niższe
grupy takie jak grupa alkilowa, alkoksyalkilowa, fenyloalkilowa, hydroksyalkilowa, alkiloaminoalki-
lowa, lub alkenylowa.

W związkach tych niższe grupy alkilowe zawierają od 1 do 4 atomów węgla, niższe grupy alkenylo-
we zawierają 2 do 4 atomów węgla, niższe grupy alkoksylowe zawierają 1 do 4 atomów węgla, niższe grupy alkanolowe zawierają 1 do 4 atomów
węgla połączonych z grupą karbonyłową, a podstawniki halogenowe oznaczają chlor, brom, jod i fluor.

Sposobem według wynalazku 3-nitroimidazo (1,2-b) pirydazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, a W oznacza alkiloksyłową, alkilotiolową, fenyloalkoksyłową, alkiloaminoalkiloksyłową, hydroksyalkoksyłową, alkoksyal-

2

kiloksyłową, alkenyloksyłową, aminową, monoalkiloaminową, dwualkiloaminową, hydroksyalkiloaminową, alkoksyalkiloaminową, fenyloalkiloaminową, pirydyloalkiloaminową, cykloalkiloaminową o 3—6 atomach węgla, pirolidynyłową, piperidy-
nyłową, morfolinyłową, N^4 -alkilopiperazynyłową, N^4 -arylo (lub aryl podstawiony) piperazynyłową, N^4 -karboalkoksypiperazynyłową, imidazolilową, alkilokarbonamidową lub alkilokarbonakiloamido-
wą, otrzymuje się przez reakcję związku o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane
znaczenie, V oznacza atom chlorowca a X ozna-
cza atom wodoru lub NO_2 ze związkiem o ogólnym wzorze M-Z-A, w którym M oznacza metal, Z oznacza tlen lub siarkę, a A oznacza niższe
grupy takie jak grupa alkilowa, alkoksyalkilowa, fenyloalkilowa, hydroksyalkilowa, alkiloaminoalki-
lowa, lub alkenylowa.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku znajdują zastosowanie dzięki takim właściwościom przeciwprzeczniakowym jak działania niszczące rzesistki i pełzaki u zwierząt ciepłokrwistych. Można je stosować w dawkach rzędu 0,5 mg do 30 mg na kilogram wagi ciała zwierzęcia. Można je mieszać z farmaceutycznymi nośnikami i przyrządzać w znanych formach takich jak pigułki, kapsułki, tabletki, płyny, kapsułki z płynem i podobne, wykorzystując znane w farmacji dodatki, wypełniacze oraz środki zapachowe.

Do badania zdolności niszczenia pełzaków przez

otrzymane związki wybrano próbę wg. W. R. Jones „The Experimental Infection of Rats with Entamoeba Histolytica and Method for Evaluating the Anti-Amoebic Properties of New Compounds”, Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 40, 130—140. (1946).

Próby przeprowadza się na Entamoeba histolytica NIH 20 μ w następujący sposób: hodowlę prowadzi się na wyciągu z wątroby Cleveland Collier pod warstwą solanki z surowicą 1:1, w próbkach (3 $\times$ 5) na skosach. Jako czynnik wzrostu stosuje się proszek ryżowy. Hodowlę przenosi się w odstępach pięciodniowych i utrzymuje w temperaturze 37°C.

A Jako materiał zakaźny do szczepienia służą hodowle 48 godzinne. W tym celu, rano, przed zaszczepieniem, zbiera się osad zawierający pył ryżowy i pelzaki, które liży się i dobiera ilość materiału do szczepienia w taki sposób, aby zawierał on od około 200000 do 250000 pelzaków. Próby przeprowadza się na samicach białych szczurów Wistar z Royalhart Farma o wadze 20—35 g. Przez nacięcie brzucha odsłania się kątnicę i wstrzykuje materiał do części przedniej. Cięcie zamyka się autokleszczami. Całą operację przeprowadza się w warunkach sterylnych. Zakażone szczury dzieli się na grupy zawierające po 10 przypadkowo wybranych szczurów. Podawanie badanych związków rozpoczyna się w dniu zaszczepienia. Związki te miesza się z handlowym pożywieniem laboratoryjnym Purina Lab. Chow. firmy Ralston Purina Company.

Leki podaje się szczurom w ciągu pięciu dni, po czym szczury te zabija się a kątнице poddaje makroskopowym badaniom cech patologicznych wywołanych zakażeniem, a także badaniom mikroskopowym mającym na celu wykrycie obecności pelzaków. Stan śluzówki, części włóknistej oraz uszkodzeń wywołanych zakażeniem określa się wskaźnikami liczbowymi. Wskaźnik 1 odpowiada odkryciu 1—20 pelzaków, a wskaźnik 2 odkryciu ponad 20 pelzaków, w preparacie na szkiełku podstawowym. Wskaźniki pozwalają na określenie wyników w postaci tak zwanej A.D.I. (A.D.I. — średni stopień zakażenia w grupie próbnej lub kontrolnej określa się jako grupowy A.D.I.). Aktywności określa się jako procent obniżenia grupowego ADI grupy próbnej w stosunku do gru-

powego ADI grupy kontrolnej. Ilość podanego związku określa się z wagi spożytego pokarmu. Np. minimalna dawka skuteczna w przypadku 6-metoksy-3-nitroimidazo (1,2-b) pirydazyny i 6-etoksy-3-nitroimidazo (1,2-b) pirydazyny (60% obniżenia kontrolnego A.D.I.) wynosi około 30 (mg/kg/dzień $\times$ 5). Związki otrzymane sposobem według wynalazku poddane odpowiednim próbom, wykazały zdolność niszczenia rzesistków. Jeden z tych testów przeprowadzono w następujący sposób.

Samicom białych szczurów (Royalhart ICR) wszczepiono podskórnice 50000 do 100000 Trichomonas vaginalis (Thoma) zawieszonych w mieszaninie cysteina-pepton — wyciąg z wątroby — maltoza, według Garth Johnson and Ray E. Trussel „Experimental Basis for the Chemotherapy of Trichomonas vaginalis Infestation 1”, Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 54, 245—246, (1943). Po około siedmiu dniach u zwierząt kontrolnych w miejscu zaszczepienia wytworzył się podskórny ropień zawierający liczne rzesistki. U zwierząt otrzymujących badane związki ropnie były bądź niewykrywalne bądź znacznie mniejsze, a długotrwałe badania mikroskopowe materiału pochodzącego z tych miejsc nie wykazały obecności ruchomych rzesistków. Obecność pojedynczego ruchomego rzesistka uważano za dowód ujemnego wyniku próby.

Badane związki podaje się w postaci jednej lub większej ilości dawek zawiesiny w 0,2% agarze za pomocą sondy, po upływie jednego dnia od zaszczepienia, lub razem z pożywieniem (Purina Lab. Chow.) w ciągu pięciu kolejnych dni, zaczynając również po upływie jednego dnia od zaszczepienia. Badany związek miesza się dokładnie z nośnikiem to jest z 0,2% agarzem, 0,5% karboksymetylocelulozą lub podstawowym pożywieniem laboratoryjnym.

Każdą rodną mieszaninę podaje się badanej grupie zawierającej pięć lub dziesięć myszy. Grupy kontrolne otrzymują sam nośnik. Dawki podawane przez sondę określa się na podstawie średniej wagi myszy tuż przed podaniem tych dawek.

W tablicach 1—4 podano aktywność niektórych związków otrzymywanych sposobem według wynalazku.

Tablica I

Działanie typowych nitroimidazo (1,2-b) pirydazyn wywołanym przez Tricomonas vaginalis przeciwko podskórnym zakażeniom u myszy

Związek	% skuteczności po jednej dawce ^b , mg(kg) podano przez sondę						
	Próba ^a	100	50	25	12.5	6.2	3.1
6-metoksy-3-nitroimidazo/1,2-b/pirydazyna	338	—	10/10	30/30	20/20	20/30	17/20
6-etoksy-3-nitroimidazo/1,2-b/pirydazyna	445	—	10/10	4/10	9/10	15/30	1 c
6-hydroksy-3-nitroimidazo/1,2-b/pirydazyna	370	4/10	—	—	—	—	—
6-metoksy-2-metylo-3-nitroimidazo/1,2-b/pirydazyna	425	—	10/10	3/18	—	—	—
6-metylotio-3-nitroimidazo/1,2-b/pirydazyna	430	—	6/10	0/15	—	—	—
6-n-butoksy-3-nitroimidazo/1,2-b/pirydazyna	457	—	—	8/10	6/10	3/10	—

a) No. pierwszej próby.

b) % myszy u których nie stwierdzono ruchomych rzesistków po pięciu dniach od podania związku

c) nieaktywny w przytoczonej dawce

Tablica II

Działanie
nitroimidazo (1,2-b) pirydazyn
przeciwko doświadczalnej pelzakowicy
u szczurów

Wszystkie związki podaje się z pożywieniem w stężeniach nie przekraczających 0,025% (około 30 mg/kg /5 dni) Wzór 3	
Związek — E	Minimalna dawka skuteczna (60% obniżenia kontrolnego A.D.I. mg/kg/ dzień ×5 /w pożywieniu)
— CH ₃	15
— C ₂ H ₅	30
— C ₁₀ H ₂₁	30
A.D.L. średni stopień zakażenia	

Tablica III

Działanie imidazo (1,2-b) pirydazyn przeciwko doświadczalnej pelzakowicy u szczurów

5	Wszystkie związki podaje się z pożywieniem w stężeniach nie przekraczających 0,025% (około mg/kg /5 dni)	
10	Cl Numer	Minimalna dawka skuteczna (60% obniżenia kontrolnego A.D.I. mg/kg/ dzień ×5 /w pożywieniu)
15	82,272	15
	83,368	30
	88,197	30
	88,338	15
	88,453	30
20	88,812	30
	90,076	30
	90,095	30
	90,122	30
	90,126	30
25	90,172	30
	90,175	30
	90,186	30
	90,198	30
	90,272	30
30	90,286	30

Tablica IV

Działanie imidazo (1,2-b) pirydazyn przeciwko podskórnym zakażeniom u myszy
wywołanym przez *Tricomans vaginalis*

CL Nr	Ilość wyników dodatnich ^a (ilość myszy po jednej dawce /mg/kg) podanej przez sondę					
	100	50	25	12,5	6,2	3,1
82,272	5/5	10/10	74/75	60/70	32/70	14/50
83,368	5/5	—	2/5	—	—	—
88,197	—	9/10	44/49	—	—	—
88,294	—	9/10	8/15	9/10	8/10	i ^b
88,338	—	10/10	81/84	48/84	25/70	4/49
88,453	—	2/10	i	—	—	—
90,016	—	2/10	—	—	—	—
90,076	—	10/10	5/10	—	—	—
90,095	—	10/10	i	—	—	—
90,096	—	10/10	5/10	—	—	—
90,122	—	10/10	i	—	—	—
90,123	—	6/10	i	—	—	—
90,126	—	10/10	—	—	—	—
90,128	—	10/10	—	—	—	—
90,130	—	10/10	—	—	—	—
90,135	—	10/10	—	—	—	—
90,172	—	10/10	—	—	—	—
90,175	—	10/10	—	—	—	—
90,181	—	4/10	—	—	—	—
90,198	—	10/10	—	—	—	—
90,353	4/10	—	—	—	—	—

a. Ilość myszy, u których badania mikroskopowe nie wykazały obecności ruchomych rzęsiatków w 5 dni po dodaniu badanego związku.

b. Nieaktywne w przytoczonej dawce.

TABELE III i IV — OBJAŚNIENIA

- 82,272 — dwumetyloamino-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna
- 83,368 — 6-/4-metylo-1-piperazyńnylo/-3-nitroimidazo [1,2-b] — pirydazyna
- 88,197 — 6-dwuetyloamino-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna
- 88,294 — 6-metyloamino-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna
- 88,338 — 6-amino-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna
- 88,453 — 6/3-metoksypropyloamino/-3-nitroimidazo [1,2-b] — pirydazyna
- 88,812 — 6-dwumetyloamino-2-metylo-3-nitroimidazo [1,2-b] — pirydazyna
- 90,016 — 6-/metoksyfenylo/-1-piperazyńnylo/-3-nitroimidazo — [1,2-b] pirydazyna
- 90,076 — 6-dwu/n/-butylo/amino-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna
- 90,095 — 3-nitro-6-/1-pirolidyno/imidazo [1,2-b] pirydazyna
- 90,096 — 6-morfolino-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna
- 90,122 — 6/benzylometyloamino/-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna
- 90,123 — 6-/bis-2-Hydroksyetylo/amino/-3-nitroimidazo [1,2-b] — pirydazyna
- 90,126 — 6-alliloamino-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna
- 90,128 — 3-nitro-6-piperydinoimidazo [1,2-b] pirydazyna
- 90,130 — 6-cykloheksyloamino-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna
- 90,135 — 6-etylometyloamino-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna
- 90,172 — 6/n-butylo/metyloamino-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna
- 90,175 — 6-cyklopropyloamino-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna
- 90,181 — 6-4-karboetoksy-1-piperazyńnylo/3-nitroimidazo 1,2-b — pirydazyna
- 90,186 — 6-/3-dwumetyloaminopropyloamino/-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna
- 90,198 — 6-n-butyloamino-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna
- 90,234 — 6-n-oktyloamino-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna
- 90,272 — metylo-p-toluenosulfonian 6-dwumetyloamino-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyny
- 90,286 — dwuchlorowodorek 6- [4-/3-dwumetyloaminopropylo/1-piperazyńnylo] 3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyny
- 90,353 — chlorowodorek 6-/N-metylo-n-oktyloamino/3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyny.

Ilość związku podanego z pożywieniem określa się na podstawie średniej wagi myszy i całkowitego spożycia pokarmu w grupie w okresie podawania związku. Oznaczona w tej próbie aktywność związków otrzymanych sposobem według wynalazku, są zwykle porównywalne z aktywnością znanego, handlowego środka przeciw rzęsistkom, jakim jest 2-metylo-5-nitro-1-imidazoetanol.

Kompozycje zawierające 6-mono lub 2,6-dwu-podstawione 3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyny można podawać zwierzętom ciepłokrwistym do

przewodu pokarmowego lub pozajelitowego, jako środek terapeutyczny przy zakażeniach pelzaczowych lub rzęsistkowych, w dawkach dziennych od około 0,5 mg do około 30 mg/kg. Dawkowanie można korygować w celu osiągnięcia właściwego efektu terapeutycznego. Można np. podawać szeregi małych dawek lub też zwiększać lub zmniejszyć dawkę w zależności od konkretnej sytuacji terapeutycznej.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku można mieszać z dopuszczalnymi pod względem farmaceutycznym nośnikami oraz dodatkami i stosować w formie tabletek, drażetek, kapsulek, czopków, płynów, eliksirów, emulsji, zawiesin itp. Tego rodzaju mieszaniny powinny zawierać co najmniej 0,1% czynnego składnika. Procentowość mieszanin może oczywiście ulegać zmianom i wynosić od 2% do 80% i więcej w stosunku do wagi jednostki użytkowej. Ilość związku w tego rodzaju jednostce powinna zapewniać osiągnięcie odpowiedniej dawki. Mieszanki i preparaty zawierające związki otrzymane sposobem według wynalazku zawierają od 10 do 30 mg aktywnego związku w jednostce użytkowej. Związkowi o własnościach terapeutycznych towarzyszą oczywiście dodatki obojętne, substancje wiążące, wypełniające i inne niezbędne do nadania mieszaninom odpowiedniej formy.

Niżej podane przykłady wyjaśniają sposób wynalazku.

Przykład I. 6-metoksy-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna.

A. 7 g 6-metoksyimidazo [1,2-b] pirydazyny [I. G. Lombardino, J. Het. Chem. 5, 35 (1968)] dodaje się małymi porcjami, chłodząc, do 21 ml stężonego kwasu siarkowego w temperaturze poniżej 10°C. Otrzymany roztwór miesza się w temperaturze poniżej 13°C i wkrapla, chłodząc, 7,3 ml 70% kwasu azotowego. Mieszaninie reakcyjnej pozwala się osiągnąć temperaturę pokojową, miesza się jeszcze przez 1 godzinę i wylewa do 150 ml wody z lodem. Jasno żółty osad odsącza się, przemywa zimną wodą do usunięcia kwasu i suszy. Po krystalizacji z etanolu otrzymuje się 4,0 g czystego produktu o temperaturze topnienia 152,5—154,5°C.

Analiza: $C_7H_6N_4O_3$

obliczono: C 43,30; H 3,12; N 28,86

otrzymano: C 43,16; H 3,19; N 29,04

B. Związek ten można także otrzymać ogrzewając równomolowe ilości 6-chloro-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyny i metanolanu sodowego w takim rozpuszczalniku jak metanol, diokson czy dwumetyloformamid, aż do zakończenia reakcji. Rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, a sole nieorganiczne przez przemycie wodą.

Produkt oczyszcza się jak w sposobie A.

C. Związek ten można otrzymać także miesząc zawiesinę soli sodowej 6-hydroksy-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyny (przykład III) w dwumetyloformamidzie z nadmiarem jodku metylu aż do otrzymania klarownego roztworu. Produkt oczyszcza się jak w sposobie A.

Przykład II. 6-etoksy-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna.

Związek ten otrzymuje się według przykładu I A zastępując 6-metoksyimidazo/1,2-b/pirydazynę równoważną ilością 6-etoksyimidazo/1,2-b/pirydazyny. Po krystalizacji z etanolu, związek topi się w temperaturze 149—151°C.

Analiza: $C_8H_9N_4O_3$

obliczono C 46.15: H 3.87: N 26.92

otrzymano C 46.13: H 3.78: N 27.00

Przykład III. 6-hydroksy-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna.

Roztwór 5,4 g 6-hydroksymidazo [1,2-b] pirydazyny w 50 ml stężonego kwasu siarkowego miesza się w temperaturze pokojowej dodając kroplami 5 ml dymiącego kwasu azotowego. Mieszaninę ogrzewa się następnie, na łaźni wodnej przez 6 godzin, chłodzi do temperatury pokojowej i wylewa do 500 g wody z lodem. Bładożółty osad odsącza się, przemywa aż do usunięcia kwasu i suszy. Krystalizacja z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu daje 2,8 g czystego produktu o temperaturze topnienia 305—310°C (rozkład).

Przykład IV. 6-metoksy-2-metylo-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna.

Związek ten otrzymuje się według przykładu IA zastępując 6-metoksyimidazo [1,2-b] pirydazynę równoważną ilością 6-metoksy-2-metyloimidazo [1,2-b] pirydazyny (otrzymanej według I. G. Lombardino. J. Het. Chem. 5,35/1968). Krystalizacja z etanolu daje czysty związek o temperaturze topnienia 170—173°C.

Analiza: $C_8H_9N_4O_3$

obliczono: C 46.15: H 3.87: N 26.92

otrzymano: C 46.14: H 4.04: N 27.01

Przykład V. 6-metylotio-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna.

W ciągu 15 minut przez roztwór 0,6 g metanolu sodowego w 50 ml metanolu przepuszcza się merkaptan metylowy, następnie dodaje się 2 g 6-chloro-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyny, mieszaninę umieszcza w zamkniętej kolbie i miesza przez 2 godziny. Osad odsącza się, przemywa wodą suszy i krystalizuje z etanolu otrzymując czysty produkt o temperaturze topnienia 174—176°C (wydajność 1,9 g).

Analiza: $C_7H_8N_4SO_2$

obliczono: C 40.00: H 2.88: N 26.66

otrzymano: C 40.24: H 2.91: N 26.91

Przykład VI. 6-n-butoksy-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna.

1,6 g 50% zawiesiny wodorotlenku sodowego w oleju mineralnym dodaje się do 100 ml n-butanolu i miesza do otrzymania klarownego roztworu. Do tego roztworu dodaje się następnie 6,0 g 6-chloro-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyny i miesza się w temperaturze pokojowej do zakończenia reakcji. Osad odsącza się, przemywa wodą i suszy. Krystalizacja z metanolu daje czysty związek o temperaturze topnienia 85—88°C (wydajność 3,8 g).

Analiza: $C_{10}H_{12}N_4O_3$

obliczono: C 50,84: H 5,12: N 23,72

otrzymano: C 50,47 H 5,09: N 23,82

Przykład VII. 6-benzylloksy-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna.

1,6 g 50%-owej zawiesiny wodoru sodowego w oleju mineralnym dodaje się do roztworu 3,45 ml alkoholu benzylowego 100 ml dioksanu i miesza się w temperaturze pokojowej aż przestanie wydzielać się gaz. Do mieszaniny dodaje się 6,0 g 6-chloroku-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyny i miesza się do zakończenia reakcji. Osad odsącza się przemywa wodą i suszy. Krystalizacja z etanolu daje 1,9 g czystego związku o temperaturze topnienia 155,5—157,5°C.

Analiza: $C_{13}H_{16}N_4O_3$

obliczono: C 57,77: H 3,37: N 20,73

otrzymano: C 58,13: H 3,72: N 20,99

Przykład VIII. 6-karboetoksymetoksy/-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna.

Do roztworu 7,2 g 6-hydroksy-3-nitroimidazo 1,2-b pirydazyny (przykład III) w 200 ml suchego dwumetyloformamidu dodaje się mieszając 2,5 g 95% metanolanu sodowego. Po piętnastu minutach do gęstej żółtej zawiesiny soli sodowej związku wyjściowego dodaje się 7,5 ml (nadmiar) bromooctanu etylu. Po dwóch godzinach otrzymuje się klarowny roztwór, który po następnych 14 godz. mieszanina odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Sole nieorganiczne usuwa się przez ekstrakcję wodą (250 ml). Nierozpuszczalną pozostałość krystalizuje się z etanolu, otrzymując 7,6 g pożądanego związku o temperaturze topnienia 123—124°C.

Analiza: $C_{10}H_{10}N_4O_5$

obliczono: C 45,11: H 3,79: N 21,05

otrzymano: C 44,80: H 3,73: N 21,39

Przykład IX. 6-allyloksy-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna.

Związek ten otrzymuje się według przykładu VIII zastępując bromooctan etylu 4,9 gramami bromku alkilu. Po krystalizacji z etanolu, otrzymuje się 4,1 g czystego związku o temperaturze topnienia 124—125°C.

Analiza: $C_9H_9N_4O_3$

obliczono: C 49,09: H 3,66: N 25,44

otrzymano: C 48,30: H 3,52: N 25,62

Przykład X. 6-/p-chlorofenacyloksy/-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna.

Związek ten otrzymuje się według przykładu VIII zastępując bromooctan etylu 7,3 gramami 2-bromo-4'-chloroacetofenonu. Po krystalizacji z mieszaniny etanolu i dwumetyloformamidu, otrzymuje się 4,7 g czystego związku o temperaturze topnienia 223—225°C (z rozkładem).

Analiza: $C_{14}H_{12}N_4O_4Cl$

obliczono: C 50,54 H 2,73: CL 10,66

otrzymano: C 50,63: H 2,67: CL 11,06

Przykład XI. 1,2-bis/3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazynyloksy-6/etan.

Związek ten otrzymuje się według przykładu VIII zastępując bromooctan etylu 3,7 gramami 1,2-dwubromoetanu. Po krystalizacji z mieszaniny etanol-dwumetyloformamid produkt topi się w temperaturze 257—259°C (rozkład).

Analiza: $C_{14}H_{10}N_8O_6$

obliczono: C 43,33: H 2,61: N 29,01

otrzymano: C 43,70: H 2,82: N 29,50

Przykład XII. 6-/2-etoksyetoksy/-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna.

Związek ten otrzymuje się według przykładu VIII zastępując bromooctan etylu eterem 2-bromoetyletylem (5,6 g). Po krystalizacji z etanolem otrzymuje się 3,9 g czystego produktu o temperaturze topnienia 125—126°C.

Analiza: $C_{10}H_{12}N_4O_4$

obliczono: C 47.62; H 4.80; N 22.21

otrzymano: C 47.56; H 4.55; N 22.45

Przykład XIII. Chlorowodorek 6-/2-dwumetyloaminoetoksy/-3-nitroimidazo/ [1,2-b] pirydazy-ny.

Wolną zasadę powyższego związku otrzymuje się według przykładu VII, zastępując alkohol benzyłowy 2-dwumetyloaminoetanolem w ilości 3,0 g. Zasadę rozpuszcza się w acetonie i dodaje niewielki nadmiar chlorowodoru w izopropanolu. Otrzymany żółty osad krystalizuje się z metanolu otrzymując 2,3 g czystego związku o temperaturze topnienia 223—226°C (z rozkładem).

Analiza: $C_{10}H_{14}N_4O_3 \cdot NCl$

obliczono: C 48.65; H 4.54; N 25.27

otrzymano: C 41.81; H 4.99; N 24.25; Cl 12.55

Przykład XIV. 6-N-propyloksy-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna.

Związek ten otrzymuje się według przykładu VI zastępując n-butanol n-propanolem w ilości 100 ml. Krystalizacja produktu z 400 ml metanolu daje 4,7% czystego związku o temperaturze topnienia 161—164°C.

Analiza: $C_9H_{11}N_4O_3$

obliczono: C 48.65; H 4.54; N 25.27

otrzymano: C 48.61; H 4.52; N 25.44

Przykład XV. 6-izo-propyloksy-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna.

Związek ten otrzymuje się według przykładu VI zastępując n-butanol izo-propanolem w ilości 100 ml. Krystalizacja z 200 ml metanolu daje 4,5 g czystego związku o temperaturze topnienia 154—157°C.

Analiza: $C_9H_{11}N_4O_3$

obliczono: C 48.65; H 4.54; N 25.22

otrzymano: C 48.61; H 4.43; N 25.47

Przykład XVI. 6-/2-hydroksyetoksy/-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna.

Związek otrzymuje się według przykładu 13, zastępując bromooctan etylu równoważną ilością 2-bromoetanolu. Reakcję doprowadza się do końca przez ogrzewanie w ciągu 45 minut na łaźni wodnej. Po krystalizacji z 250 ml etanolu otrzymuje się 4,0 g czystego związku o temperaturze topnienia 179—180°C.

Analiza: dla wzoru $C_8H_9N_4O_4$

obliczono: C 42.86; H 3.60; N 24.99

otrzymano: C 42.73; H 3.53; N 24.69

Przykład XVII. 6-N-oktyloksy-3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyna.

Związek ten otrzymuje się według przykładu VIII zastępując bromooctan etylu równoważną ilością 1-bromooktanu. Reakcję doprowadza się do końca przez ogrzewanie na łaźni wodnej w ciągu 2 godzin. Po krystalizacji ze 150 ml etanolu otrzymanego 3,7 g czystego związku o temperaturze topnienia 65—67°C.

Analiza: dla wzoru $C_{14}H_{20}N_4O_3$

obliczono: C 57.52; H 6.90; N 19.17

otrzymano: C 57.15; H 6.80; N 19.16

Przykład XVIII. 3-Nitro-6-/2-ftalimidoetoksy/ [1,2-b] pirydazyna.

Związek ten otrzymuje się według przykładu VIII zastępując bromooctan etylu równoważną ilością N-/2-bromoetyloftalimidu. Reakcję doprowadza się do końca przez ogrzewanie na łaźni wodnej w ciągu 4 godzin. Krystalizacja z 250 ml 2-metoksyetanolu daje 2,9 g oczyszczonego związku topiącego się w temperaturze 260—265°C (z rozkładem).

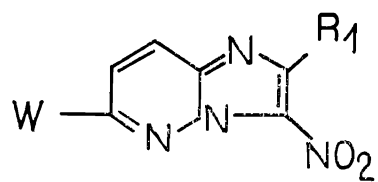
Analiza: dla wzoru $C_{16}H_{11}N_5O_5$

obliczono: C 54.39; H 3.14; N 19.82

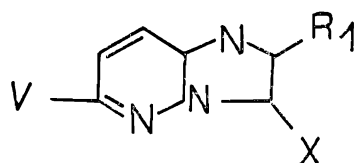
otrzymano: C 53.93; H 3.08; N 19.51

Zastrzeżenie patentowe

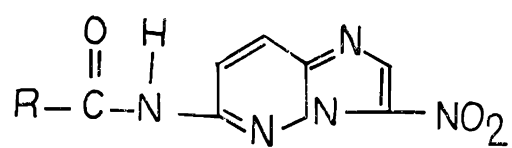
Sposób wytwarzania nowej 3-nitroimidazo [1,2-b] pirydazyiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, a W oznacza niższą grupę alkiloksyłową, alkilotiolową, fenylealkoksyłową, alkiloaminoalkiloksyłową, hydroksyalkoksyłową, alkoksyaliloksyłową, alkenyloksyłową, aminową, monoalkiloaminową, dwualkiloaminową, hydroksyalkiloaminową, alkoksyaliloaminową, fenylealkiloaminową, pirydylalkiloaminową, cykloalkilaminową o 3—6 atomach węgla, pirolidynyłową, piperidynyłową, morfolinyłową, N⁴-alkilopiperazy-nyłową, /N⁴-arylo- lub podstawiona arylo-/piperazy-nyłową, N⁴-karboalkoksypiperazy-nyłową, imidazolilową, alkilokarboamidową lub alkilokarboalkilamidową, znamienny tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, V oznacza atom chlorowca, a X oznacza atom wodoru lub grupę NO₂, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze M-Z-A — w którym M oznacza metal, Z oznacza tlen lub siarkę a A oznacza niższą grupę alkilową, alkoksyalilową, fenylealkilową, hydroksyalilową, alkiloaminoalkilową lub alkenyłową.



WZOR 1



WZOR 2



WZOR 3