



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 02.06.1970 (P. 141053)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 28.02.1976

MKP C07d 51/04

Int. Cl.² C07D
237/20



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sandoz AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6-hydrazyno-pirydazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 6-hydrazyno-pirydazyny o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i każdy z nich oznacza atom wodoru lub grupę alkenylovą o 3—5 atomach węgla, przy czym wiązanie podwójne nie może być związane z atomem węgla związanym z atomem azotu, z tym ograniczeniem, że co najmniej jedna z reszt R_1 i R_2 oznacza grupę alkenylovą.

Według wynalazku związki o wzorze 1 można otrzymać poddając związki o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie, a X oznacza chlor lub brom, reakcji z hydrazyną.

Sposób według wynalazku można na przykład prowadzić jak opisano poniżej.

Związki o wzorze 2 poddaje się reakcji z hydrazyną w temperaturze leżącej w granicach od temperatury 20°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej, zwłaszcza w temperaturze 80—115°C, w nadmiarze hydrazyny, albo też w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, np. w metanolu lub etanolu. Obecność nadmiaru hydrazyny ma tę korzyść, że w ten sposób równocześnie wiąże się chlorowódor lub bromowódor uwolniony podczas reakcji. Otrzymane w ten sposób związki o wzorze 1 można wyodrębnić i oczyszczać ogólnie znanymi metodami. Wolne zasady można przeprowadzać w znany sposób w ich sole addycyjne z kwasami i odwrotnie.

Związki o wzorze 2 stosowane jako związki wyj-

2

ściowe można otrzymać poddając reakcji 3,6-dwuchloropirydazynę lub 3,6-dwubromopirydazynę z aminą o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym lub w nadmiarze aminy, o ile amina o wzorze 3 jest cieczą. Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 0°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej, zwłaszcza w temperaturze 50—100°C. Odpowiednimi obojętnymi rozpuszczalnikami organicznymi są np. niższe alkanole, np. metanol, etanol lub izopropanol, jednakże można stosować również inne rozpuszczalniki i temperatury reakcji. Jeżeli związki o wzorze 2 mają być otrzymane jako wolne zasady, to konieczne jest dodanie do mieszaniny reakcyjnej zasady, np. wodorotlenku sodowego.

Otrzymane w ten sposób związki o wzorze 2 wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej i potem ewentualnie oczyszcza w znany sposób.

3,6-dwuchloropirydazyna, 3,6-dwubromopirydazyna i aminy o wzorze 3 są znane i mogą być wytworzone metodami opisanymi w literaturze.

Pirydazyny o wzorze 1 wytworzone sposobem według wynalazku odznaczają się cennymi właściwościami farmakodynamicznymi i dlatego mogą być stosowane jako środki lecznicze. W szczególności odznaczają się te związki działaniem obniżającym ciśnienie krwi. Wynika to np. z doświadczeń przeprowadzonych przy użyciu metody A. Grollmanna (Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med. 57, 102 (1944),

w których aktywną substancję podaje się szczurom z nadciśnieniem o podłożu nerkowym i następnie mierzy ciśnienie krwi na kaudalnej arterii ogona pośrednio za pomocą pneumatycznego przekątnika puls. Związki otrzymane sposobem według wynalazku nadają się przeto jako środki obniżające ciśnienie krwi.

Związki o wzorze 1 wykazują ponadto działanie hamujące apetyt. Wynika to np. z doświadczeń ze szczurami, przy których po podaniu aktywnej substancji mierzono działanie metodą nieograniczonego przyjmowania pokarmów według Randalla i innych (J.P.E.T., 129, 163 (1960). Związki mogą być przeto również stosowane jako środki zmniejszające łaknienie.

Jeżeli wyżej wymienione związki stosuje się jako środki obniżające ciśnienie krwi, to podawana dzienna dawka wynosi około 75—400 mg, podczas gdy przy zastosowaniu jako środków zmniejszających łaknienie wynosi ona około 50—200 mg. Podawanie następuje korzystnie 2—4 razy dziennie w postaci pojedynczych dawek, które zawierają każda około 19—200 mg względnie 12,5—125 mg aktywnej substancji lub w postaci o przedłużonym działaniu.

Związki o wzorze 1 mogą być podawane w powyższych zastosowaniach w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami. Sole te są tak samo aktywne jak wolne zasady i mogą być otrzymane w reakcji wolnych zasad z odpowiednimi kwasami. Odpowiednimi solami tego rodzaju są np. sole kwasów mineralnych, takie jak chlorowodoriki, bromowodoriki, siarczany, fosforany itd., jak również sole kwasów organicznych, takie jak bursztyniany, benzoesany, octany, p-toluenosulfoniany, benzenosulfoniany itd.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można stosować jako środki lecznicze jako takie lub w odpowiednich postaciach leczniczych do podawania doustnego lub pozajelitowego. Doustne podawanie może następować w postaci tabletek, zawiesin lub roztworów, a pozajelitowe podawanie w postaci roztworów iniekcyjnych lub zawiesin.

Korzystny skład tabletek wynosi: 10 części dwuchlorowodoru 3-dwualliloamino-6-hydrazyno-pirydazyny, 2 części tragakanu, 79,5 części laktozy, 5 części skrobi kukurydzanej w proszku, 3 części talku i 0,5 części stearynianu magnezowego.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek, w żadnym jednak razie nie ograniczają jego zakresu. Dane odnoszące się do temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

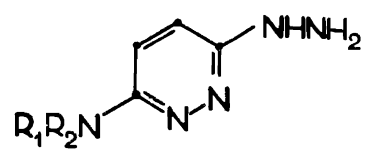
Przykład. 3-Dwualliloamino-6-hydrazyno-pirydazyna a) 6-chloro-3-dwualliloaminopirydazyna.

Oziębiony w łaźni lodowej roztwór 29,7 g 3,6-dwu-chloropirydazyny w 250 ml etanolu zadaje się zwolna, mieszając 38,8 g dwualliloaminy. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 118 godzin i następnie usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się 300 ml wody i 35 ml 50% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę ekstrahuje się eterem, ekstrakty eterowe osusza się i rozpuszczalnik usuwa. Po krystalizacji z mieszaniny eter/pentan (1:1) otrzymuje się 6-chloro-3-dwualliloamino-pirydazynę o temperaturze topnienia 43—46°C. b) 3-dwualliloamino-6-hydrazynopirydazyna.

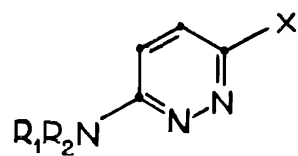
Do 20 g 6-chloro-3-dwualliloamino-pirydazyny dodaje się zwolna, mieszając 214 ml 97% roztworu hydrazyny. Po rozpuszczeniu pochodnej pirydazyny ogrzewa się otrzymaną w ten sposób mieszaninę w ciągu 16 godzin do wrzenia, potem oziębia i zadaje 250 ml wody. Mieszaninę ekstrahuje się chloroformem, następnie ekstrakty chloroformowe osusza się i rozpuszczalnik odparowuje. Otrzymany w ten sposób olej rozpuszcza się w metanolu (200 ml), a otrzymany w ten sposób roztwór przepłukuje się gazowym chlorowodorem. Następnie odbarwia się węglem i rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany w ten sposób produkt przekrystalizowuje się z mieszaniny metanol/eter (1:1), odsącza i ponownie przekrystalizowuje się z mieszaniny mentol/eter (1:1). Otrzymany dwuchlorowodorek 3-dwualliloamino-6-hydrazyno-pirydazyny wykazuje temperaturę topnienia 211—214°C.

Zastrzeżenie patentowe

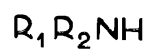
Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6-hydrazyno-pirydazyny o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i każdy z nich oznacza atom wodoru lub grupę alkenylową o 3—5 atomach węgla, przy czym wiązanie podwójne nie może być związane z atomem węgla związanym z atomem azotu, z tym ograniczeniem, że co najmniej jedna z reszt R_1 i R_2 oznacza grupę alkenylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza chlor lub brom, poddaje się reakcji z hydrazyną.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3