



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(11) 797577

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 12.06.78 (21) 2626901/23-04

(23) Приоритет - (32) 13.06.77

(31) GO-1373 (33) ВНР

Опубликовано 15.01.81. Бюллетень № 2

Дата опубликования описания 15.01.81

(51) М. Кл.³

C 07 D 403/04 //
A 61 K 31/495

(53) УДК 547.773.07
(088.8)

(72) Авторы
изобретения

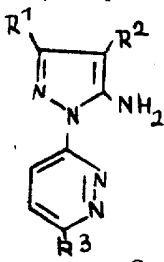
Иностранцы
Геца Силады, Эндре Кастрайнер, Ласло Гардош, Эдит Коша,
Ласло Яслитш, Дьёрдь Чех, Андраш Дивалд, Пал Толнаи,
Шандор Элек, Иштван Элекеш и Иштван Полгари
(ВНР)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Рихтер Гедеон Ведьесети Дьяр РТ"
(ВНР)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-(ПИРАЗОЛ-1-ИЛ)-ПИРИДАЗИН-
ПРОИЗВОДНЫХ ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к способу получения
новых 3-(пиразол-1-ил)-пиридазин-производных
общей формулы I



где R¹ - атом водорода или C₁-C₄-алкил;
R² - циан, карбамонл; или C₁-C₄-алкокси-
карбонил;

R³ - группа формулы NR⁴-NHR⁵, в которой
R⁴ и R⁵ - каждый из радикалов может быть
атомом водорода, одинаковыми или различными
C₁-C₄-алкилами, или R³-группа -NR⁶R⁷, в кото-
рой R⁶ и R⁷ - каждый из радикалов может быть
атомом водорода, одинаковыми или различными
C₁-C₅-алкильными или окси-C₁-C₅-алкильны-
ми группами, C₂-C₇-циклоалкильными групп-
пами, фенилом, бензилом, или замещенным од-
ним или двумя атомами хлора или метоксигрупп-
ами бензилом, фенилэтилом, фурилметилом

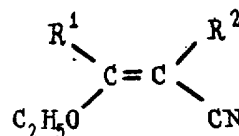
2

пиридилметилом, пирролидилметилом, или
группа-N R⁶R⁷ означает морфолиновое, пипери-
диновое или пиперазиновое кольцо, или, когда
R⁷ атом водорода, R⁶ может быть группой
5 -(CH₂)_nN R⁴R⁵, в которой значения R⁴ и R⁵
приведены выше, n=2-3,
или их фармацевтически приемлемых солей,
которые могут найти применение в фармацевти-
ческой промышленности.

10 Известен способ получения производных пира-
зола взаимодействием нитрилов с гидразина-
ми [1].

15 Цель изобретения - разработка на основе из-
вестного метода способа получения новых сое-
динений, обладающих ценными фармацевтичес-
кими свойствами.

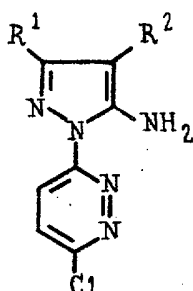
Поставленная цель достигается способом по-
лучения соединений общей формулы (I), заклю-
чающийся в том, что соединение общей форму-
лы II



где R^1 имеет вышеуказанные значения;

R^2 обозначает циан или C_1-C_4 алкоксикарбонил;

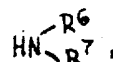
подвергают взаимодействию с 6-хлор-3-пиридазинилгидразином и полученное соединение общей формулы III



где R^1 имеет вышеуказанные значения;

R^2 обозначает циан или C_1-C_4 -алкоксикарбонил, в случае необходимости, если R^2 означает циангруппу, ее гидролизуют до карбамоильной группы, полученное соединение подвергают взаимодействию с гидразином общей формулы $R^4-NH-NH-R^5$, где значения R^4 и R^5 приведены

выше, или подвергают взаимодействию с амином общей формулы



где значения R^6 и R^7 приведены выше, и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде фармацевтически приемлемой соли.

Пример 1. 3-(4-Метил-пиперазин-1-ил)-6-(5-амино-4-этоксикарбонил-пиразол-1-ил)-пиридазин.

10 Смесь 5,36 г (20 ммоль) 3-хлор-6-(4-этоксикарбонил-4-амино-пиразол-1-ил)-пиридазина и 4,4 г (44 ммоль) 4-метилпиперазина нагревают в течение 6 ч при 150°C, затем охлаждают и выливают в воду. Твердый продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта.

15 Выход продукта 4,8 г (73,5%), т. пл. 150-151°C.

20 В табл. 1 приведены производные 6-(4-этоксикарбонил-5-амино-пиразол-1-ил)-пиридазина, замещенные в 3-положении, или их соли, полученные вышеописанным методом (препаративный выход в расчете на вещество, полученное после перекристаллизации).

Т а б л и ц а 1

При- мер	Заместитель в 3-положении	Т. пл., °C	Выход, %
2	Бис-(оксиптил)-амино	144-146	42,5
3	Оксиптиламино	191-193 168-170 ^x	76
4	3,4-Диметоксифенил-этиламино	126-127	69,5
5	Циклогексиламино	189-192 ^x 171-173	96
6	Фурфуриламино	161-164 175-178 ^x	52,5
7	Бензиламино	135-137 200-203 ^x	62,5
8	Морфолино	172-175 175-176 ^x	83
9	Циклопропиламино	167-170	64
10	4-(оксиптиламино)-пиперазин-1-ил	141-143	73
11	Диэтиламино-этиламино	108-110	62,5
12	Фенилэтиламино	146-147 176-179 ^x	49

При- мер	Заместитель в 3-положении	Т. пл., °C	Выход, %
13	4-Хлорбензил-амино	160–162 206–208 ^x	84,5
14	Циклогексилметиламино	174–176 198–200 ^x	71,5
15	Анилино	250–232 249–251 ^x	62
16	Пирид-2-ил-метиламино	155–158 198–200 ^x	52
17	Пирид-3-ил-метиламино	163–165 190–191 ^x	72
18	Пирид-4-ил-метиламино	(разл.) 135–137 165–168 ^x	71
19	4-Метоксибензил-амино	187–190 207–210 ^x	62,5
20	α -Фенилэтиламино	15–9–160 209–212 ^x	30,5
21	1-Этил-пирролидин-2-ил-метиламино	102–195	68

^x Температура плавления хлоргидратов.

П р и м е р 22. 3-Хлор-5-(4-циано-5-амино-пиразол-1-ил)-пиридазин.

Смесь 4,35 г (30 ммоль) 6-хлор-3-пиридазин-ил-гидразина, 3,96 г (30 ммоль) этокси-метил-малонитрила и 60 мл этанола выдерживают в течение 2 ч при температуре кипения. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Выход 5,85 г (88,5%), т. пл. 250–252°C.

Способом, описанным в примере 22, получают 3-хлор-6-(3-метил-4-циано-5-амино-пиридазол-1-ил)-пиридазин, т. пл. 296–299°C. Выход 77,5%.

Выход указан препаративный, т.е. в расчете на вещество после кристаллизации.

П р и м е р 23. 3-Хлор-6-(4-карбамоил-5-аминопиразол-1-ил)-пиридазин.

3 г 3-хлор-6-(4-циано-5-амино-пиразол-1-ил)-пиридазина, полученного в примере 22, размешивают при комнатной температуре с 10,5 мл

концентрированной серной кислоты в течение 1 ч. Затем реакционную массу выливают на лед, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, затем взбалтывают с 15 мл кипящего спирта. Получают 3,05 г (93,5%) вышеуказанного продукта, т. пл. 314–317°C.

П р и м е р 24. 3-Гидразино-6-(4-циано-5-амино-пиразол-1-ил)-пиридазин.

Смесь 10 г 3-хлор-6-(4-циано-5-амино-пиразол-1-ил)-пиридазина (пример 22), 20 мл диметилформамида и 40 мл 98%-ного гидразингидрата размешивают в течение 5 ч при 90–95°C. Выпавший после охлаждения продукт реакции отфильтровывают, промывают сначала водой, затем спиртом и в заключение взбалтывают с 50 мл кипящего спирта. Выход продукта 9,1 г (93%), т. пл. 264–266°C, т. пл. хлоргидрата 253–256°C.

В табл. 2 приведены соединения или соли их кислотного присоединения, полученные предла-

гаемым способом (выход продуктов указан после перекристаллизации).

Т а б л и ц а 2

Пример	Соединения	Т. пл., °С	Выход, %
25	3-Гидразино-6-(4-этоксикарбонил-5-амино-пиразол-1-ил)-пиридазин	190-192	96
26	3-Гидразино-6-(3-метил-4-циано-5-амино-пиразол-1-ил)-пиридазин	252-255 284-286 ^x	78,5
27	3-Гидразино-6-(4-карбамоил-5-амино-пиразол-1-ил)-пиридазин	248-250 262-265 ^x	37,5

^x Температура плавления хлоргидрата.

20

Пример 28. 3-(1-Метилгидразино)-6-(4-циано-5-амино-пиразол-1-ил)-пиридазин.

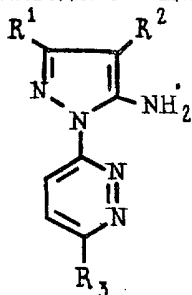
Смесь 2,2 г (10 ммоль) 3-хлор-6-(4-циано-5-амино-пиразол-1-ил)-пиридазина (пример 22), 1,38 г (30 ммоль) метилгидразина и 35 мл диметилформаида выдерживают в течение 7,5 ч при 120-130°C. После охлаждения реакционную смесь выливают на 60 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и взбалтывают с 5 мл горячего спирта.

Выход целевого продукта 2,1 (91%), т. пл. (с разлож.) 260°C.

Синтезированные произвольные 3-(пиразол-1-ил)-пиридазина понижают давление крови, а также тормозят функцию ферментов, которые регулируют катаболизм.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения 3-(пиразол-1-ил)-пиридазин-производных общей формулы I



где R¹ — атом водорода или C₁-C₄-алкил;
R² — циан, карбамоил или C₁-C₄-алкоксикарбонил;

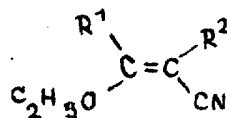
R³ — группа формулы -NR⁴-NHR⁵, в которой R⁴ и R⁵ каждый из радикалов может быть атомом водорода, одинаковыми или различными C₁-C₄-алкилами, или R³-группа

25

30

35

-NR⁶R⁷, в которой R⁶ и R⁷ — каждый из радикалов может быть атомом водорода, одинаковыми или различными C₁-C₅-алкильными или окси-C₁-C₅-алкильными группами, C₃-C₇-циклоалкильными группами, фенолом, бензилом, или замещенным одним или двумя атомами хлора или метоксигруппами бензилом, фенилэтилом, фурилметилом, пиридилметилом, пирролидилметилом, или группа -NR⁶R⁷ означает морфолиновое, пиперидиновое или пиперазиновое кольцо, или, когда R⁷ атом водорода, R⁶ может быть группой -(CH₂)_nNR⁴R⁵, в которой значения R⁴ и R⁵ приведены выше, n=2-3, или их фармацевтически приемлемых солей, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что соединение общей формулы II



40

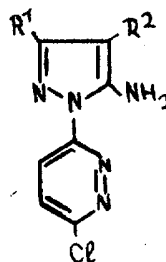
где R¹ имеет вышеуказанные значения;

R² обозначает циан или C₁-C₄-алкоксикарбонил;

45

подвергают взаимодействию с 6-хлор-3-пиридазинилгидразином и полученное соединение общей формулы III

50



55

где R¹ имеет вышеуказанные значения;

R² обозначает циан или C₁-C₄-алкоксикарбонил, в случае необходимости, если R² означа-

