



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

250689
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 237/20

(22) Přihlášeno 27 01 84
(21) (PV 4091-85)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 27 01 83
(83 01234) Francie
(40) Zveřejněno 18 09 86
(45) Vydáno 15 07 88

(72)
Autor vynálezu CHAMBON JEAN-PIERRE, MONTARNAUD, BIZIERE KATHLEEN,
CLAPIERS, WERMUTH CAMILLE-GEORGES, STRASBORG (Francie)
(73)
Majitel patentu SANOFI SOCIÉTÉ ANONYME, PAŘÍŽ (Francie)

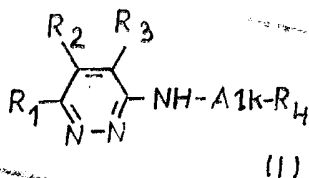
(54) Způsob výroby derivátů pyridazinu substituovaných v poloze 3 substituovanou aminoskupinou

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů pyridazinu substituovaných v poloze 3 karboxyalkylaminoskupinou, jakož i jejich adičních solí s kyselinami.

Tyto sloučeniny mají účinek na centrální nervovou soustavu a lze jich proto použít jako účinné složky ve farmaceutických prostředcích.

Sloučeniny podle vynálezu je možno znázornit obecným vzorcem I



ve kterém

R₁ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylový zbytek, fenylový zbytek monosubstituovaný halogenem nebo nitroskupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxylovou skupinou, fenylový zbytek disubstituovaný halogenem, naftylový zbytek, cyklohexylový zbytek, thien-2-yllový zbytek nebo thien-3-yllový zbytek,

2

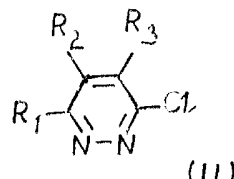
R₂ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek,

R₃ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylový zbytek nebo kyanoskupinu,

R₄ znamená karboxylovou skupinu a alk znamená skupinu (CH₂)_n, kde n je celé číslo 2, 3 nebo 4.

Sloučeniny obecného vzorce I skýtají s minerálními nebo organickými kyselinami adiční soli. Do rámce vynálezu spadá rovněž příprava adičních solí sloučenin obecného vzorce I s farmaceuticky vhodnými kyselinami.

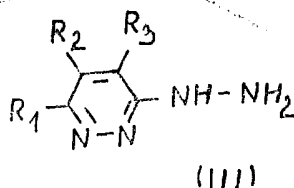
Způsob podle vynálezu k výrobě sloučenin obecného vzorce I spočívá v tom, že se příslušně substituovaný 3-chlorpyridazin obecného vzorce II



ve kterém

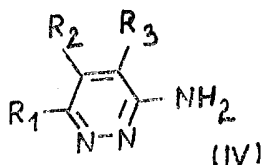
R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam,

nechá reagovat s nadbytkem hydrátu hydrazinu $\text{NH}_2\text{--NH}_2$, vzniklý hydrazinoderivát obecného vzorce III



ve kterém

R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedený význam, se katalyticky hydrogenuje a vzniklý aminoderivát obecného vzorce IV



ve kterém

R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedený význam,

se nechá reagovat s ω -halogenovanou sloučeninou obecného vzorce V

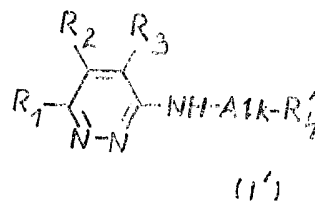


(V)

ve kterém

X znamená atom halogenu, s výhodou bromu,

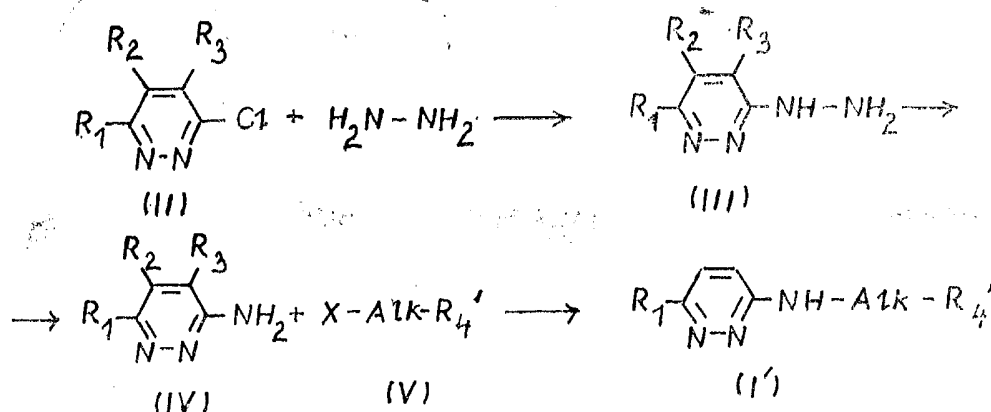
R_4' znamená skupinu COO-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a alk má výše uvedený význam, a vzniklý ester obecného vzorce I'



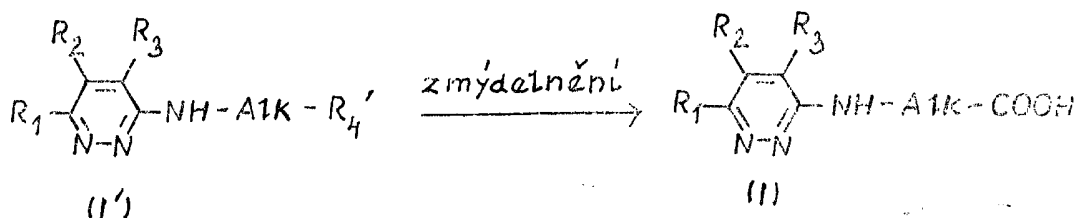
ve kterém

R_1 , R_2 , R_3 , R_4' a Alk mají výše uvedený význam, se zmýdelní, načež se získaná sloučenina obecného vzorce I popřípadě přemění ve svou adiční sůl s kyselinou.

Postup podle vynálezu je možno znázornit reakčním schématem:



($R_4' = \text{COO-alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části)



Jako výchozí látky se použije pyridazinu obecného vzorce II, chlorovaného v poloze 3, který se přemění v příslušný 3-aminopyridazin obecného vzorce IV. Poněvadž při praktickém provádění je přímá cesta k získání aminoderivátu spojena s obtížemi, postupuje se přes hydrazinovaný meziprodukt obecného vzorce III, který se získá v dobrém výtěžku varem chlorovaného pyridazinu (II) pod zpětným chladičem s nadbytkem hydrazinhydrátu. Z hydrazinovaného derivátu obecného vzorce III se hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru, jako je například Raneyův nikl, připraví aminoderivát obecného vzorce IV.

Působením ω -halogenovaného esteru obecného vzorce V na aminoderivát obecného vzorce IV se získá sloučenina obecného vzorce I'. Reakce se provádí zahříváním reakčních složek v prostředí rozpouštědla, například dimethylformamidu, při teplotě 50 až 100 °C.

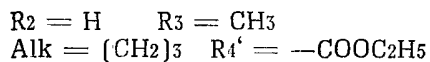
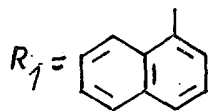
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_4 znamená skupinu $-\text{COOH}$, se získají ze sloučenin obecného vzorce I', ve kterém R_4' znamená skupinu $-\text{COO-alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, zmýdelněním v kyselém prostředí, s výhodou zahříváním s halogenvodíkovou kyselinou, například s kyselinou chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou, v prostředí kyseliny octové při teplotě 20 až 100 °C. Vzniklá kyselina se izoluje odpařením reakční směsi do sucha přímo v podobě soli, odpovídající použité halogenovodíkové kyselině.

3-Chlorpyridaziny, použité jako výchozí látky, jsou známé sloučeniny nebo je možno je připravit známými postupy, zejména působením nadbytku oxychloridu fosforečného na příslušné 2H-pyridaz-3-ony.

Vynález je blíže objasněn dále uvedenými příklady provedení. V „Přípravách 1 až 23“ je popsána příprava meziproduktů obecného vzorce I', ve kterém R_4' znamená skupinu vzorce $-\text{COO-alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, z nichž se pak hydrolýzou získají příslušné sloučeniny obecného vzorce I.

Příprava 1

Hydrochlorid 3-(3-ethoxykarbonylpropylamino)-4-methyl-6-(naft-1-yl)-pyridazinu obecného vzorce I', ve kterém



a)

3-Hydrazino-4-methyl-6-(naft-1-yl)-pyridazin

Směs 6,0 g 3-chlor-4-methyl-6-(naft-1-yl)-pyridazinu se 4,8 g hydrazinhydrátu se zahřívá 4 hodiny pod zpětným chladičem. Ochlazením se vyloučí sraženina, která se odsaje, promyje vodou a překrystaluje z methanolu. Teplota tání 206 °C.

b)

3-Amino-4-methyl-6-(naft-1-yl)-pyridazin

K roztoku 5,0 g hydrazinového derivátu, připraveného podle odstavce a), v methanolu se přidají 2 g Raneyova niklu a směs se hydrogenuje při teplotě místnosti za tlaku 0,1 MPa po 72 hodiny. Pak se katalyzátor odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku do sucha. Zbytek se překrystaluje z methanolu. Teplota tání 110 °C.

c)

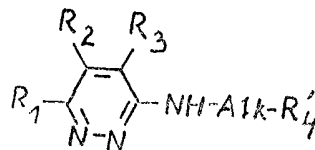
Hydrochlorid 3-(3-ethoxykarbonylpropylamino)-4-methyl-6-(naft-1-yl)-pyridazinu

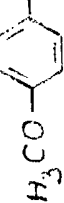
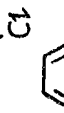
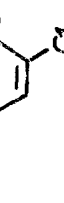
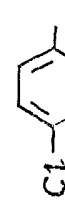
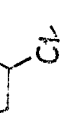
1,18 g aminoderivátu, připraveného podle odstavce b), se rozpustí v co nejmenším množství dimethylformamidu, načež se přidá 1,46 g ethylesteru kyseliny ω -brommáslenné. Směs se zahřívá 3 hodiny při teplotě 80 °C. Po ochlazení se reakční směs zředí vodou, zalkalizuje 1 N roztokem hydroxidu sodného a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se vyjme malým množstvím methanolu a vzniklým roztokem se nechá probublávat plynný chlorovodík, až roztok má kyselou reakci. Pak se přidá bezvodý ether a vzniklá sraženina se odsaje. Po překrystalování z isopropanolu má teplotu tání 168 stupňů Celsia.

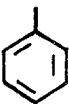
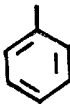
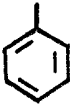
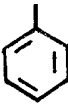
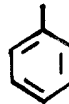
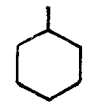
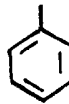
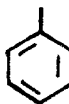
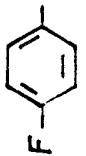
Přípravy 2 až 23

Výše popsaným postupem, avšak za použití různých výchozích 3-chlorpyridazinů a/nebo halogenovaných esterů se připraví sloučeniny obecného vzorce I', uvedené v tabulce I.

Tabulka I



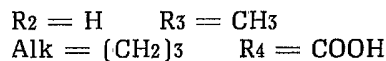
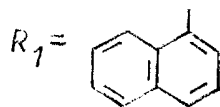
příprava č.	R ₁	R ₂	R ₃	Alk	R ₄	báze nebo sůl teplota tání °C (rozpouštědlo)
2		H	H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 190 (směs 95% ethanolu s etherem)
3		H	CH ₃	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid (1)
4		H	CH ₃	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid > 350 (dimethylformamid)
5		H	H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 250 (isopropanol)
6		H	CH ₃	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid (1)
7		H	H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 220 (isopropanol)
8		H	H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 250 (sraženina)
9		CH ₃	H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 140 (ethylacetát)
10		H	CH ₃	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid (1)
11		H	CH ₃	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 260

příprava č.	R ₁	R ₂	R ₃	Alk	R ₄	báze nebo sůl teplota tání °C (rozpouštědlo)
12		H	—CN	(CH ₂) ₃	COOCH ₃	báze 152 (chroma- tografováno)
13		H		(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrochlorid 204 (směs isopropanolu s etherem)
14		H	CH ₃	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrochlorid 248
15		H	H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrochlorid 245
16		H	CH ₃	(CH ₂) ₂	COOC ₂ H ₅	hydrobromid (1)
17		H	CH ₃	(CH ₂) ₄	COOC ₂ H ₅	hydrobromid (1)
18		H	H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 149 (směs isopropanolu s etherem)
19		H	H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 243 (bezvodý ethanol)
20		H	H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 250 (sraženina)
21	CH ₃		H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 174 (isopropanol)
22	H		H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid (1)
23		H	H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid (1)

(1) použito bez dalšího zpracování pro zmýdelnění v kyselém prostředí

Příklad 1

Hydrochlorid 3-(3-karboxypropylamino)-4-methyl-6-(naftyl)pyridažinu obecného vzorce I, ve kterém

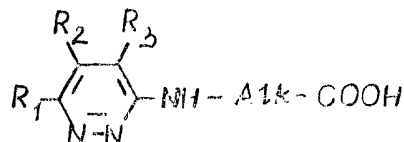


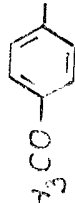
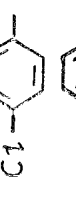
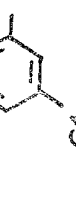
1,8 g esteru, připraveného podle „Přípravy 1“, se rozpustí ve směsi 81 ml kyseliny octové s 9 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se zahřívá 9 hodin při teplotě 100 °C, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Tuhý zbytek se překrystaluje z isopropanolu, čímž se získá v záhlaví uvedený produkt o teplotě tání 260 °C.

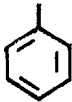
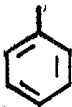
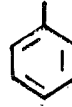
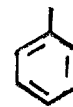
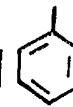
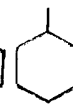
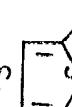
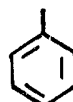
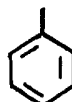
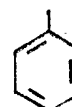
Příklady 2 až 23

Postupem podle příkladu 1 se za použití různých esterů z „Příprav 2 až 23“ získají kyseliny obecného vzorce I, ve kterém jednotlivé obecné symboly mají význam uvedený v tabulce II, v níž jsou rovněž uvedeny forma, v níž se příslušná kyselina připraví, příslušná teplota tání a použité rozpouštědlo.

Tabulka II

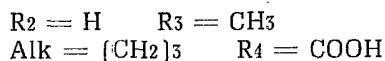
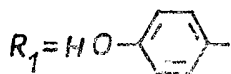


příklad č.	R ₁	R ₂	R ₃	Alk	sůl teplota tání °C (rozpouštědlo)
2		H	H	(CH ₂) ₃	hydrobromid 204 (směs ethanolu s etherem)
3		H	CH ₃	(CH ₂) ₃	hydrochlorid 258
4		H	CH ₃	(CH ₂) ₃	hydrobromid 255 (sraženina)
5		H	H	(CH ₂) ₃	hydrobromid 226 (isopropanol)
6		H	CH ₃	(CH ₂) ₃	hydrochlorid 0,5 H ₂ O 221 (směs ethanolu s etherem)
7		H	H	(CH ₂) ₃	hydrochlorid >260
8		H	H	(CH ₂) ₃	hydrobromid 250 (směs isopropanolu s vodou)
9		CH ₃	H	(CH ₂) ₃	hydrobromid 0,25 H ₂ O 165 (směs isopropanolu s isopropyletherem)
10		H	CH ₃	(CH ₂) ₃	hydrobromid 235 (sraženina)
11		H	CH ₃	(CH ₂) ₃	hydrobromid 264 (směs isopropanolu s vodou)
12		H	CN	(CH ₂) ₃	hydrochlorid 0,5 H ₂ O (sraženina)

příklad č.	R1	R2	R3	Alk	sůl teplota tání °C (rozpuštědlo)
13		H		(CH ₂) ₃	hydrochlorid 204 [směs isopropanolu s etherem]
14		H	CH ₃	(CH ₂) ₃	hydrochlorid 238 [směs kyseliny octové s etherem]
15		H	H	(CH ₂) ₃	hydrochlorid 240
16		H	CH ₃	(CH ₂) ₂	hydrobromid 210 [směs kyseliny octové s etherem]
17		H	CH ₃	(CH ₂) ₄	hydrochlorid 236
18		H	H	(CH ₂) ₃	hydrobromid 170 [směs isopropanolu s etherem]
19		H	H	(CH ₂) ₃	hydrobromid 252 [směs ethanolu 95 % s etherem]
20		H	H	(CH ₂) ₃	hydrobromid 228 [směs isopropanolu s vodou]
21	CH ₃		H	(CH ₂) ₃	hydrobromid 186 [směs isopropanolu s etherem]
22	H		H	(CH ₂) ₃	hydrochlorid 238
23		H	H	(CH ₂) ₃	hydrochlorid 240

Příklad 24

Hydrobromid 3-(3-karboxypropylamino)-4-methyl-6-(4-hydroxyfenyl)pyridazinu obecného vzorce I, ve kterém



Roztok 2 g kyseliny z příkladu 4 ve 20 ml 48% kyseliny bromovodíkové se zahřívá 15 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení se vzniklá tuhá látka odsaje a promyje nejprve isopropanolem, pak etherem, načež se vysuší při teplotě 70 °C za sníženého tlaku.

Získá se tím 2 g v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání nad 260 °C.

Sloučeniny podle vynálezu byly podrobeny testům za účelem stanovení jejich účinnosti na centrální nervovou soustavu.

Účinek, projevující se nahrazením kyseliny γ -aminomáselné na jejím post-synaptickém receptoru.

Metoda:

Neurochemická účinnost sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu na GAM-ergní soustavu se hodnotí podle výsledků nahrazení kyseliny γ -aminomáselné (GAM) na jejím post-synaptickém receptoru.

Tento test se provádí metodou podle EN-Nase a SNYDERA, popsanou v časopise Brain Res., **100**, str. 81 až 97, 1975.

Pokus k nahrazení se provádí in vitro na suspenzi synaptických membrán a tritiované kyseliny γ -aminomáselné (GAM o konečné koncentraci 3,6 nM.

Výsledky:

sloučenina z příkladu	průměrná účinná koncentrace (CE ₅₀) při nahrazení tritiované kyseliny γ -aminomáselné (v μM)
14	2,8
15	1,34
1	2,9
16	10
10	0,70
8	1,25
4	5,0
19	2,4
18	10,5
24	3,0
20	0,83
7	7,0
6	3,2
11	0,71

Poznámka:

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu mají schopnost nahradit kyselinu γ -aminomáselnou na jejím synaptickém receptoru.

Tento pokus in vitro je doplněn pokusem in vivo.

1) Účinek na motilitu myši

Postup

Uklidňující-sedativní účinek sloučenin podle vynálezu se zjistí stanovením spontánní motility myši při aktimetrickém testu (J. R. BOISSIER a P. SIMON, Arch. Int. Pharmacodyn, 1965, **158**, str. 212 až 221).

Zařízení použité při tomto testu sestává z aktimetrických klecí typu Apelab (délka 26 cm, šířka 21,5 cm, výška 10 cm), jimiž prochází dva svazky světelných paprsků, dopadajících na fotoelektrickou buňku.

Pokusná zvířata se po orální aplikaci testované sloučeniny umístí jednotlivě do klecí 45 minut po aplikaci. Každé přerušení svazku světelných paprsků se zaznamená příslušným počítačem. Určí se počet přerušení během 10 minut, kterážto přerušení odpovídají přeběhům pokusných zvířat. Pro testování jedné dávky sloučeniny jsou skupiny pokusných zvířat tvořeny 12 myšmi.

2) Antagonismus vůči ptóze vyvolané reserpinem

Postup

Antidepresivní účinnost sloučenin podle vynálezu se hodnotí podle testu pro stanovení antagonismu vůči ptóze vyvolané reserpinem u myši.

Tento test se provádí na skupinách 10 samiček myši o hmotnosti 20 ± 1 g. Sloučeniny podle vynálezu se aplikují antraperitoneálně současně s reserpinem (2 mg $\cdot$ kg⁻¹, intravenózně). Myši se pozorují jednotlivě po dobu 1 hodiny po aplikaci testované sloučeniny a reserpinu. Zvířata, u nichž se během 15 sekund pozorování neprojeví ptóza, se považují za antagonistovaná. U všech kontrolních zvířat, kterým se aplikuje pouze nosič a reserpin, se projeví ptóza. Průměrná účinná dávka pro vyvolání antagonismu (DE₅₀) se stanoví metodou postupných pokusů.

3) Účinek na chování myši, projevující se otočkami po unilaterální lézi žíhaného tělesa (corpus striatum) 6-hydroxydopaminem

Postup

Účinnost sloučenin podle vynálezu na centrální dopaminergní soustavu se stanoví

podle chování myši projevujícího se otočkami, po unilaterální lézi žíhaného tělesa [corpus striatum] 6-hydroxydopaminem (P. PROTAIS a J. COSTENTIN, J. Pharmacol., 7 /2/, str. 251 až 255, 1976).

U samic myši Charles River CD1 o hmotnosti 20 až 24 g se předem provede unilaterální léze žíhaného tělesa stereotaktickou injekcí 6-hydroxydopaminu v množství 8 μ g na 1 pokus zvířete. Týden po tomto zákroku se aplikuje testovaná sloučenina intraperitoneálně skupinám 7 myši. Hodinu po

aplikaci testované sloučeniny se po dobu 2 minut zjišťuje počet otoček. Otočky na stejnou stranu, na níž byla provedena léze, se počítají kladně, otočky na opačnou stranu záporně. Algebraický součet otoček u skupiny pokusných zvířat, jímž byla aplikována testovaná sloučenina, se porovnává s algebraickým součtem otoček u kontrolních zvířat, jímž byl aplikován pouze (fyziologický roztok). Výsledky získané s jednou ze sloučenin podle vynálezu, tj. se sloučeninou z příkladu 17 jsou uvedeny v tabulce III.

Tabulka III

dávka (mg . kg ⁻¹)	motilita myši účinek	antagonismus vůči ptóze vyvolané reserpinem DE ₅₀ (mg . kg ⁻¹)	chování myši, projevující se otočkami	
			dávka (mg . kg ⁻¹)	účinek
100	—48 % ++	29	0,5	—50 % ++
50	—33 % +	[26 — 32] +	2	—62 % ++

+: p 0,05

++: p 0,01

Z výsledků uvedených testů vyplývá, že sloučeniny podle vynálezu mají vliv na neuron obsazením místa pro recepci kyseliny γ -aminomáselné. Vyznačují se farmakologickými vlastnostmi při pokusech na zvířatech, takže je možno jich použít v humánním lékařství pro léčení psychických neurologických nebo neuromuskulárních onemocnění.

Zejména je možno sloučenin podle vynálezu použít pro léčení duševních poruch nebo poruch chování, jako je deprese, astenie, Parkinsonova nemoc, poruchy zažívání nebo nespavost.

Sloučeniny podle vynálezu je možno aplikovat orálně nebo injekčně. Farmaceutické prostředky, které je obsahují jako účinnou složku, mohou být tuhé nebo kapalné a mít

podobu například tablet, pilulek, granulek, čípků nebo injekcí.

Dávkování může kolísat v širokých mezích, zejména podle druhu a vážnosti onemocnění a podle způsobu aplikace. U dospělého při orální aplikaci činí denní dávka nejčastěji 0,50 až 0,500 g a lze ji popřípadě rozdělit v několik dílčích dávkách.

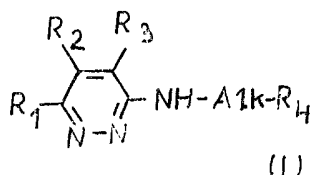
Jako příklad je možno uvést tento galenický prostředek:

pilulky

sloučenina z příkladu 17	100 mg
Aerosil	0,5 mg
stearát hořečnatý	1,5 mg
škrob STA RX 1 500	40 mg
	150 mg

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů pyridazinu substituovaných v poloze 3 karboxyalkylaminoskupinou, obecného vzorce I



ve kterém

R₁ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylový zbytek, fenylový zbytek monosubstituovaný halogenem nebo nitroskupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyskupi-

nou nebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylový zbytek disubstituovaný halogenem, naftylový zbytek, cyklohexylový zbytek, thien-2-yllový zbytek nebo thien-3-yllový zbytek,

R₂ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek,

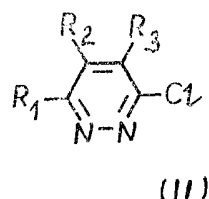
R₃ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylový zbytek nebo kyanoskupinu,

R₄ znamená karboxylovou skupinu a

Alk znamená skupinu (CH₂)_n, kde n je celé číslo 2, 3 nebo 4,

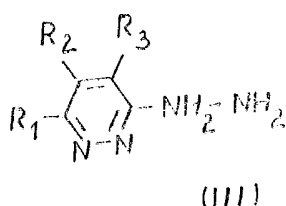
jakož i jejich adičních solí s minerálními nebo organickými kyselinami, farmaceuticky vhodnými,

slušně substituovaný 3-chlorpyridazin obecného vzorce II



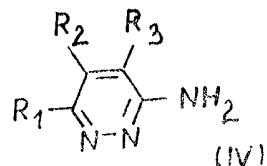
ve kterém

R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam, nechá reagovat s nadbytkem hydrátu hydrazinu NH₂—NH₂, vzniklý hydrazinoderivát obecného vzorce III



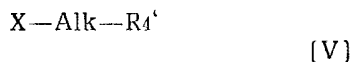
ve kterém

R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam, se katalyticky hydrogenuje a vzniklý aminoderivát obecného vzorce IV



ve kterém

R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam, se nechá reagovat s ω-halogenovanou sloučeninou obecného vzorce V

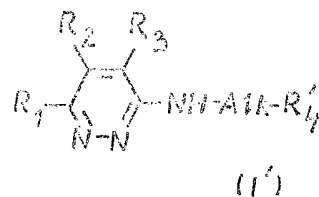


ve kterém

X znamená atom halogenu, s výhodou bromu a

R₄' znamená skupinu COO-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a

Alk má výše uvedený význam, a vzniklý ester obecného vzorce I'



ve kterém

R₁, R₂, R₃, R₄' a Alk mají výše uvedený význam, se zmýdelní,

načež se získaná sloučenina obecného vzorce I popřípadě přemění ve svou adiční sůl s farmaceuticky vhodnou kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě derivátu pyridazinu substituovaného v poloze 3 karboxyalkylaminoskupinou, uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R₁ znamená fenylovou skupinu popřípadě substituovanou jak uvedeno v bodě 1, nebo naftylovou skupinu, R₂ znamená vodík, R₃ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, R₄ znamená karboxylovou skupinu a Alk znamená skupinu (CH₂)_n, kde n znamená celé číslo 2 nebo 3, jakož i jeho adiční soli s farmaceuticky vhodnou minerální nebo organickou kyselinou, vyznačující se tím, že se 3-chlorpyridazin obecného vzorce II, ve kterém R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam, nechá reagovat s nadbytkem hydrátu hydrazinu, vzniklý hydrazinoderivát obecného vzorce III, ve kterém R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam, se katalyticky hydrogenuje, vzniklý aminoderivát obecného vzorce IV, ve kterém R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam, se nechá reagovat s ω-halogenovanou sloučeninou obecného vzorce V, ve kterém Alk má výše uvedený význam a X a R₄' mají význam uvedený v bodě 1, a vzniklý ester obecného vzorce I', ve kterém R₁, R₂, R₃ a Alk mají výše uvedený význam a R₄' má význam uvedený v bodě 1, se zmýdelní, načež se získaná sloučenina obecného vzorce I popřípadě přemění ve svou adiční sůl s farmaceuticky vhodnou kyselinou.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se zmýdelnění provádí v kyselém prostředí.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se zmýdelnění provádí zahříváním s halogenovodíkovou kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková nebo bromovodíková, nebo s kyselinou octovou při teplotě 20 až 100 stupňů Celsia.