

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244653

(11)

(52)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 13 06 78
(21) PV 3848-78
(32) (31)(33) Práve přednosti od 13 06 77
(G0-1372) Maďarská lidová republika

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 237/20
C 07 D 237/22
C 07 C 109/14 //
A 61 K 31/50

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 15 04 88

(72) Autor vynálezu

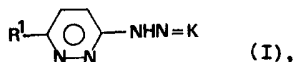
SZILÁGYI GÉZA dr.; KASZTREINER ENDRE dr.; KOSÁRY JUDIT dr.;
MÁTYUS PÉTER; HUSZTI ZSUZSA dr.; CSEH GYÖRGY dr.; KENESSEY ÁGNES dr.;
TARDOS LÁSZLÓ dr.; KÓSA EDIT dr.; JASZLITS LÁSZLÓ; ELEK SÁNDOR dr.;
ELEKES ISTVÁN dr.; POLGÁRI ISTVÁN dr., BUDAPEŠT (MLR)

(73) Majitel patentu

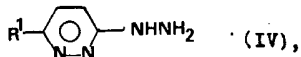
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT, BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby nových derivátů pyridazinyl hydrazonu

Způsob výroby nových derivátů pyridazinylhydrazonu obecného vzorce I



jakož i jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, přičemž se sloučenina obecného vzorce IV



necná reagovat s ketonem obecného vzorce V nebo VI a na vzniklou sloučeninu obecného vzorce I, kde K znamená skupinu obecného vzorce II, ve kterém R⁶ znamená karboxylovou skupinu a ostatní symboly mají význam uvedený pod obecným vzorcem I, se popřípadě působí alkoholem obecného vzorce R⁹OH, ve kterém R⁹ má shora uvedený význam, nebo isobutylenem, mají-li se připravit terc. butylestery, načež získaná sloučenina obecného vzorce I popřípadě přemění v adiční sůl s kyselinou reakcí s farmaceuticky vhodnou kyselinou.

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů pyridazinyldiazonu a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami.

Zejména se vynález týká způsobu výroby nových derivátů pyridazinyldiazonu obecného vzorce I

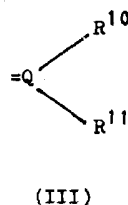
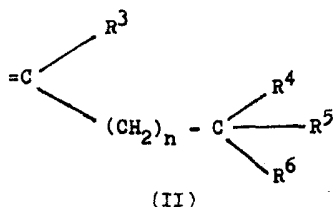


ve kterém

R^1 znamená vodík, chlor, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, kyanoskupinu nebo skupinu $-\text{NR}^7\text{R}^8$, kde každý ze symbolů R^7 a R^8 znamená nezávisle na druhém symbolu alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, nebo

R^7 a R^8 společně s atomem dusíku, na něž jsou vázány, tvoří morfolinový, piperidinový nebo N-methylpiperazinový kruh, a

K znamená buď skupinu obecného vzorce II, nebo skupinu obecného vzorce III



ve kterých

R^3 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, fenylevou skupinu, popřípadě substituovanou nitroskupinu nebo alespoň jednou methoxyskupinou, pyridylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

každý ze symbolů R^4 a R^5 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^6 znamená karboxylovou skupinu nebo skupinu $-\text{COOR}^9$, kde R^9 znamená alkylovou skupinu s 1 až 9 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku,

n znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4,

Q znamená monocyklickou nebo bicyklickou alkylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku,

R^{10} znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu nebo skupinu $-\text{COOR}^{12}$, kde R^{12} znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^{11} znamená vodík, jednu nebo dvě alkylové skupiny, z nichž každá má 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jednu nebo dvě alkenylové skupiny, z nichž každá má 2 až 6 atomů uhlíku,

jakož i jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami.

Výhodnými představiteli sloučenin obecného vzorce I jsou ty deriváty pyridazinyldiazonu, u nichž

R^3 znamená methylovou, fenylevou nebo pyridylovou skupinu,

každý ze symbolů R^4 a R^5 znamená vodík nebo metylovou skupinu,

R^6 znamená karboxylovou skupinu,

Q znamená cyklohexanový nebo boranový kruh,

R^{10} znamená methylovou skupinu a

n znamená 0, 1 nebo 2.

Ve švýcarském patentu č. 549576 a v patentu US č. 3 717 632 se popisují pyridazinhydrazony, které obsahují alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku v hydrazonové části. Tyto sloučeniny vykazují antiinflogistické a antihypertenzivní účinky.

Je známo, že v lidském organismu a v organismu vyšších zvířat je noreadrenalin nejdůležitějším regulátorem krevního tlaku (viz. S. M. Rapoport *Med. Biochemie*, nakl. Verlag Volk und Gesundheit VEB, Berlin, str. 720/1965/). Pathologicky vysoký krevní tlak je proto možno snížit inhibicí biosyntézy noreadrenalinu (O. Schier a A. Marxer: *Arzneimittelforschung*, sv. 13, nakl. Birkhäuser, Basilej, str. 107 /1969/). První stupeň této biosyntézy spočívá v hydroxylaci tyrosinu, přičemž tyrosinhydroxylázový enzym působí jako biokatalyzátor, zatímco ve třetím stupni je dopamin β -hydroxylován v přítomnosti dopamin- β -hydroxylázového enzymu, jakožto biokatalyzátoru.

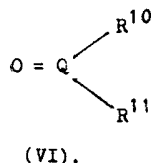
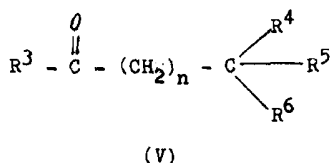
Nyní bylo překvapivě zjištěno, že nové deriváty pyridazinylhydrazonu obecného vzorce I se neočekávaně vyznačují značným inhibičním účinkem vůči tyrosinhydroxyláze a dopamin- β -hydroxyláze, čímž inhibují biosyntézu noreadrenalinu a mají významnou a dlouhotrvající účinnost, vyvolávající snížení krevního tlaku.

Způsob podle vynálezu k přípravě sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

R^1 má výše uvedený význam, nechá reagovat s ketonem obecného vzorce V nebo VI



ve kterých

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , R^{11} , Q a n mají výše uvedený význam, a na vzniklou sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém K znamená skupinu obecného vzorce II, kde R^6 znamená karboxylovou skupinu a ostatní symboly mají význam uvedený pod obecným vzorcem I, se popřípadě působí alkoholem obecného vzorce R^9OH , ve kterém R^9 má výše uvedený význam, nebo isobutylenem, mají-li se připravit terc. butylestery, než se získaná sloučenina obecného vzorce I popřípadě přemění v adiční sůl s kyselinou reakcí s farmaceuticky vhodnou kyselinou.

Při výhodném provedení způsobu podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce IV a V nebo VI přemění ve sloučeniny obecného vzorce I tím, že se obě reakční složky nechají reagovat ve vodě nebo v organickém rozpouštědle, s výhodou v diethyletheru nebo tetrahydrofuranu, nižších alifatických alkoholech nebo aromatických uhlovodících, jako je benzen, toluen nebo xylen, při teplotě v rozmezí 10 až 140 °C. V některých případech je výhodné přidat k reakční směsi kyselý katalyzátor, například kyselinu 4-toluensulfonovou nebo kyselinu chlorovodíkovou.

Z výchozích sloučenin obecného vzorce IV byly popsány v literatuře níže uvedené sloučeniny:

3-chlor-6-pyridazinyldrazin /Yakugaku Zasshi, 75, str. 778 (1955); C.A. 50, str. 4970b (1956)/;

3,6-dichlor-4-pyridazinyldrazin /Pharm. Bull. 5, str. 376 (1957)/,

3-pyridazinyldrazin /Bull. soc. chim. France, str. 1793 (1959)/,

3-methyl-6-pyridazinyldrazin /J. Pharm. Soc. Jap., 75, str. 776 (1955)/,

3-kyano-6-pyridazinyldrazin /maďarský patent č. 165 304/ a

aminosubstituované pyridazinyldraziny (viz. např. časopis J. Med. Chem. 18, str. 741 (1974)/,

Jiné pyridazinyldraziny, spadající pod obecný vzorec IV, které jsou nové podle dosavadního stavu techniky, jsou popsány níže při uvádění experimentálních výsledků.

Sloučeniny obecného vzorce V jsou známy. Estery karboxylové kyseliny je možno připravit například Grignardovou reakcí z příslušné kyanosloučeniny nebo alkoxykarbonylací příslušného methylketonového derivátu /viz časopis J. Am. Chem. Soc. 63, str. 2252 (1941)/, a 67, str. 2197 (1945)/. Při jiné známé metodě pro přípravu sloučenin obecného vzorce V se příslušné smíšené anhydridy podrobí Grignardově reakci /viz Tetrahedron, 33, str. 595 (1977)/.

Amidy kyseliny a hydrazidy kyseliny je možno získat reakcí esterů příslušných karboxylových kyselin s vhodnými aminy nebo hydrazinem /viz např. Chem. Ber. 35, str. 583 (1902), Baillsteine Handbuch der Organischen Chemie, 3, str. 676/.

Ze sloučenin obecného vzorce VI se cykloalkanonové deriváty, substituované alkoxykarbonylovou skupinou v poloze 2 připraví reakcí příslušného cykloalkanonu s alkyloxalátem v přítomnosti alkoholátu sodného (viz např. Org. Synth. II, str. 531).

Cykloalkanon-2-karboxamidy se připravují kondenzací příslušného cykloalkanonu s močovinou a následnou hydrolýzou vzniklé spirosloučeniny kyselinou (J. für Prakt. Chemie, 388, str. 773 [1976]).

Sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém symbol R^{10} znamená vodík, jsou snadno komerčně dostupné cyklické ketony, jako je kafr, karvon nebo 2-methylcyklohexanon.

Sloučeniny obecného vzorce I se výhodně přemění ve své adiční soli s kyselinami tím, že se rozpustí báze obecného vzorce I například v etheru, methanolu nebo isopropylalkoholu, načež se k získanému roztoku za chlazení přikape roztok příslušné anorganické kyseliny v methanolu, ethanolu nebo etheru nebo roztok vhodné organické kyseliny v methanolu, ethanolu isopropylalkoholu, etheru nebo acetonu. Vyloučená sraženina se odfiltruje a popřípadě překrystaluje.

Výhodnými představiteli vhodných anorganických kyselin jsou: kyselina chlorovodíková, bromovodíková, kyselina sírová a kyselina fosforečná. Kyseliny vinná, maleinová, fumarová, methansulfonová, ethansulfonová a 4-toluensulfonová se s výhodou používají jakožto organické kyseliny.

Inhibiční vliv nových sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, *in vitro* na působení tyrosinhydroxylázy byl zkoumán postupem, popsaným Nagatsu /Anal. Biochem. 2, str. 122 (1964)/ na homogenizátu z nadledvinek krysy. Radioaktivní tyrosin se přečistí metodou vypracovanou Ikedou /J. Biol. Chem. 241, str. 4452 (1966)/. Tyrosinhydroxylázový účinek homogenizátu z nadledvinek krysy odpovídá $0,64 \pm 0,08$ nmolů/mg proteinu/60 min.

Inhibiční vliv sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, na působení dopamin- β -hydroxylázy se zkouší na přípravcích z hovězích nadledvinek upravenou metodou Nagatsu (B, B. Acta, 139 str. 319 (1967)). Bylo zjištěno, že měrná účinnost přípravku z nadledvinek hovězího dobytka odpovídá 780 ± 50 nmolů/mg proteinu/60 min.

Inhibiční účinek několika sloučenin, spadajících pod obecný vzorec I, ve srovnání s několika sloučeninami je uveden v následující tabulce I.

T a b u l k a I

sloučenina z příkladu č.	Koncentrace zkoumané slou- čeniny /počet molů /litr/	Inhibiční vliv na působení enzymu	
		TH ⁺ %	DBH ⁺
3	10 ⁻⁴	100	80
	10 ⁻⁵	75	0
10	10 ⁻⁴	100	84
	10 ⁻⁵	85	10
12	10 ⁻⁴	100	88
	10 ⁻⁵	50	32
14	10 ⁻⁴	85	70
	10 ⁻⁵	33	10
15	10 ⁻⁴	100	88
	10 ⁻⁵	50	32
16	10 ⁻⁴	82	75
	10 ⁻⁵	30	10
17	10 ⁻⁴	100	100
	10 ⁻⁵	50	87
18	10 ⁻⁴	100	100
	10 ⁻⁵	50	56
19	10 ⁻⁴	-	70
	10 ⁻⁵	-	50
20	10 ⁻⁴	-	100
	10 ⁻⁵	-	50
24	10 ⁻⁴	0	90
	10 ⁻⁵	0	71
25	10 ⁻⁴	50	70
	10 ⁻⁵	0	47
26	10 ⁻⁴	50	70
	10 ⁻⁵	0	22

T a b u l k a I pokračování

sloučenina z příkladu č.	Koncentrace zkoumané slou- čeniny /počet molů /litr/	Inhibiční vliv na působení enzymu	
		TH ⁺ %	DBH ⁺
30	10 ⁻⁴	-	100
	10 ⁻⁵	-	40
33	10 ⁻⁴	-	100
	10 ⁻⁵	-	41
42	10 ⁻⁴	-	66
	10 ⁻⁵	-	50
43	10 ⁻⁴	-	73
	10 ⁻⁵	-	0
45	10 ⁻⁴	65	30
	10 ⁻⁵	40	0
48	10 ⁻⁴	-	50
	10 ⁻⁵	-	0
55	10 ⁻⁴	-	60
	10 ⁻⁵	-	-
56	10 ⁻⁴	36	50
	10 ⁻⁵	10	0
57	10 ⁻⁴	-	73
	10 ⁻⁵	-	44
kyselina fumarová	10 ⁻⁴	0	100
	10 ⁻⁵	0	100
D,L-/-methyl-4- -hydroxy-fenylalanin	10 ⁻⁴	100	0
	10 ⁻⁵	60	0

⁺ tyrosinhydroxyláza = TH

⁺ DBH = dopamin- β -hydroláza

Účinek nových sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, vyvolávající snížení krevního tlaku, byl zkoumán na spontánně hypertensních kryších (Wistar-Okamoto) postupem popsaným v časopisu Arzn. Forsch. 6, str. 222 (1956). Systolický krevní tlak neuspaných zvířat se měří v okamžích tepně 4, 24, 48 a 72 hodiny o aplikaci zkoumané sloučeniny. Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce II.

Tabulka II

sloučenina z příkladu č.	snížení krevního tlaku v %, při dávce 50 mg/kg		akutní toxicita LD ₅₀ na myši mg/kg p.o.
	4 hodiny	24 hodiny po aplikaci	
8	-41 ¹	-26 ¹	< 200
14	-23	-13	300
16	-8	-9	> 200
17	-25	-25	530
19	-21	-8	200
21	-33	-17	200
22	-38	-29	200
24	-29	-25	> 200
25	-20	-15	250
26	-31	-14	250
34	-34	-27	200
37	-32	-28	200
41	-33 ¹	-8 ¹	200
42	-22 ²	-13 ²	< 200
43	-28 ²	-30 ²	200
45	-21 ³	-9 ³	400
46	-32	-27	200
48	-39 ²	-14 ²	> 200
49	-20 ²	0 ²	> 200
50	-28 ¹	-16 ¹	200
55	-29	-26	200
56	-25	-11	200
57	-18	-23	200
kyselina fuserová	-33	0	80 (i.p.)

1 = 2,5 mg/kg

2 = 2,0 mg/kg

3 = 1,25 mg/kg

Ze zkoumaných sloučenin se vyznačují výraznou účinností, vyvolávající snížení krevního tlaku ($\geq -15\%$) sloučeniny připravené postupy, popsanými v příkladech 8, 14, 17, 19, 21, 22, 24, 25, 26, 34, 37, 41, 42, 43, 45, 46, 48, 49, 50, 55, 56 a 57. Účinek sloučenin, vyrobených podle příkladů 25 a 26, vydrží po dobu 72 hodiny, použijí-li se v dávce 50 mg/kg. Toto období se zkrátí na 48 hodin, je-li použitou dávkou 20 mg/kg. Akutní orální toxicita a tím i terapeutický index těchto sloučenin, zkoušených na krysách, jsou rovněž příznivé.

Z výsledků biochemických a farmakologických pokusů vyplývá, že dlouhodobý a silný vliv těchto sloučenin na snížení krevního tlaku se objevuje společně se silným inhibičním účinkem na působení enzymu. Sloučenin obecného vzorce I je možno používat při léčení v denní dávce 50 až 3 000 mg.

Vynález je blíže popsán a objasněn dále uvedenými příklady, na které však nikterak není omezen.

Příklad 1

1,7,7,-trimetyl-2-bicyklo [2,2,1] heptyliden-(3-chlor-6-pyridaziny)hydrazin

Postup A)

Směs 30,4 g (0,2 molu) kofru, 29 g (0,2 molu) 3-chlor-6-pyridazinyldrazinu, 500 ml ethanolu a 50 ml ledové kyseliny octové se zahřívá po 3 hodiny při teplotě varu. Pak se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku, k odparce se přidá 200 ml vody a vzniklý roztok se za chlazení zneutralizuje 10% vodným roztokem uhličitanu sodného. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje do neutrální reakce vodou a vysuší. Po překrystalování z ethanolu se získá 37,8 g (výťažek 67,5 % teorie) v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání v rozmezí 103 až 105 °C.

Hydrochlorid této sloučeniny se připraví tím, že se zásada suspenduje v eteru a suspenze se nasatí plynným bezvodým chlorovodíkem. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje etherem a vysuší. Teplota tání získané adiční soli s kyselinou je 178 °C (za rozkladu).

Postup B)

Směs 3,04 g (20 mmolů) kofru, 2,9 g (20 mmolů) 3-chlor-6-pyridazinyldrazinu, 50 ml ethanolu a 2-kapky koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkové se zahřívá po dobu 1,5 hodiny k varu. Postupem popsaným v odstavci A) se získá 3,2 g (výťažek 57 % teorie) v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání v rozmezí 102 až 105 °C.

Postup C)

V baňce, opatřené Dean-Starkovým odlučovačem vody, se zahřívá k varu směs 3,04 g (20 mmolů) kofru, 2,9 g (20 mmolů) 3-chlor-6-pyridazinyldrazinu, 70 ml benzenu a 0,1 g kyseliny 4-toluensulfonové tak dlouho, až vznikne vypočtené množství vody. Pak se postupuje podle odstavce A), čímž se získá 3,3 g (výťažek 58,5 % teorie) v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání v rozmezí 103 až 105 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami, které je možno připravit výše popsaným způsobem, jsou uvedeny v následující tabulce III.

T a b u l k a III

sloučenina z příkladu	sloučenina	Teplota tání ° C	výťažek ^x %
8.			
2	2,2-dimetyl-3-bicyklo- [2,2,1] heptyliden-3-chlor- -6-pyridazinyldrazin	168 ^{xx} (za rozkl.)	78,5
3	1,7,7-trimetyl-2-bicyklo- [2,2,1] heptyliden-3- -pyridazinyldrazin	133 až 135	60
4	1-metyl-4-isopropyl-2-cyklo- hex-6-enyliden-3-chlor-6-pyrida- zinyldrazin	137 až 138	57
5	1,7,7-trimetyl-2-bicyklo [2,2,1] - heptyliden-[3-(4-metyl-1-pipera- zinyl)-6-pyridazinyldrazin	201 až 204	40,5
6	1-metyl-4-isopropyl-3-cyklo- hexyliden-3-chlor-6-pyridazinyldrazin	130 až 132	38,5

sloučenina z příkladu č.	sloučenina	Teplota tání °C	výtěžek ^x %
7	1-metyl-4-isopropyliden-3- -cyklohexyliden-3-chlor-6-pyri- dazinylhydrazin	132 až 135	32
8	cyklohexyliden-3-morfolino- -6-pyridazinylhydrazin	159 až 161	42,5
9	2-(etoxykarbonyl)-1-cyklohexyli- den-3-morfolino-6-pyridazinyl- hydrazin	58 až 60 ^{xx}	79
10	cyklohexyliden-3-pyridazinyl- hydrazin	134 až 136	17
11	cyklohexyliden-3,6-dichlor-4-py- ridazinylhydrazin	104 až 105	58
12	2-metyl-1-cyklohexyliden-3- -chlor-6-pyridazinylhydrazin	115 až 118	63
13	2,6-dimetyl-1-cyklohexyliden- -3-chlor-6-pyridazinylhydrazin	92 až 93	58,5
14	2-(etoxykarbonyl)-1-cyklohexyliden- -3-chlor-6-pyridazinylhydrazin	115 až 117	55,5
15	2-karboxy-1-cyklohexyliden- -3-chlor-6-pyridazinylhydrazin	238 až 241	22,5
16	2-karboxy-1-cyklohexyliden-3- -pyridazinylhydrazin	208 až 209	18,5

^x = výtěžek po překrystalování

^{xx} = hydrochlorid

Příklad 17

3-(etoxykarbonyl)-2-propyliden-(3-chlor-6-pyridazinyl)hydrazin

Postup A)

Směs 4,35 g (30 mmolů) 2-chlor-6-pyridazinylhydrazinu, 3,93 g (30 mmolů) ethylaceto-
sacetátu a 36 ml ethanolu se míchá při teplotě místnosti 8 hodin, načež se nechá stát přes
noc. Pak se ethanol oddestiluje za sníženého tlaku, zbytek se rozetře s eterem, zfiltruje
a vysuší. Získá se 5,6 g (72,5 % teorie) v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání v
rozmezí 124 až 127 °C.

Příslušná hydrochloridová adiční sůl se připraví postupem, popsaným v příkladu 1,
odst. A). Teplota tání hydrochloridu je v rozmezí 143 až 145 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I uvedené v následující tabulce IV se připraví výše popsaným
postupem:

T a b u l k a IV

sloučenina z příkladu č.	sloučenina	Teplota tání ° C	výtěžek %
18	3-(etoxykarbonyl)-2-propyliden- (3-pyridaziny)hydrazin	170 až 173	28,5
19	4-(metoxykarbonyl)-2-butyliden- -3-chlor-6-pyridazinyhydrazin	121 až 123	62,5
20	3-(metoxykarbonyl)-2-propyliden- -3-chlor-6-pyridazinyhydrazin	124 až 125	70
21	3-(etoxykarbonyl)-2-butyliden- -3-chlor-6-pyridazinyhydrazin	79 až 81	49
22	5-(etoxykarbonyl)-2-pentyliden- -3-chlor-6-pyridazinyhydrazin	55 až 56	69,5
23	1-(etoxykarbonyl)-2-butyliden- -3-chlor-6-pyridazinyhydrazin	107 až 108	32,5
24	3-(propoxykarbonyl)-2-propyliden- -3-chlor-6-pyridazinyhydrazin	101 až 103	67,5
25	3-(isopropoxykarbonyl)-2-propyliden- -3-chlor-6-pyridazinyhydrazin	128 až 129	59,5
26	3-(terc. butoxykarbonyl)-2-propyliden- -3-chlor-6-pyridazinyhydrazin	136 až 137	66
27	3-(oktyloxykarbonyl)-2-propyliden- -3-chlor-6-pyridazinyhydrazin	69 až 72	57
28	3-(cyklohexyloxykarbonyl)-2-propyliden- -3-chlor-6-pyridazinyhydrazin	106 až 108	60
29	1-(etoxykarbonyl)-3,3,3-trifluor- 2-propyliden-3-chlor-6-pyridazinyhydrazin	158 až 160	64,5
30	1-(etoxykarbonyl)-2-fenyl-2- etyliden-3-chlor-6-pyridazinyhydrazin	131 až 132	66
31	1-(etoxykarbonyl)-2-(4-nitro- fenyl)-2-etyliden-3-chlor-6- pyridazinyhydrazin	183 až 185	74,5
32	1-(etoxykarbonyl)-2-(3,4,5-tri- metoxyfenyl)-2-etyliden-3-chlor- -6-pyridazinyhydrazin	139 až 141	47,5
33	1-(etoxykarbonyl)-2-(3-pyridyl)- -2-etyliden-3-chlor-6-pyridazinyhydrazin	145 až 146	60

T a b u l k a IV pokračování

sloučenina z příkladu č.	sloučenina	Teplota tání ° C	výtěžek ^x %
34	4-karboxy-2-butylden-3-chlor- -6-pyridazinyldiazin	194 až 196	68
35	6-karboxy-2-hexylden-3-chlor- -6-pyridazinyldiazin	184 až 187	67
36	3-(terc.butoxykarbonyl)-2-propylden- -3-piperidino-6-pyridazinyldiazin	116 až 118	56,5
37	4-(terc.butoxykarbonyl)-2-butylden- -3-chlor-6-pyridazinyldiazin	96 až 99	73,5
38	(etoxykarbonyl)-metylden-3- -chlor-6-pyridazinyldiazin	224 až 226	79
39	4-(metoxykarbonyl)-2-butylden- -3-morfolino-6-pyridazinyldiazin	124 až 127	34
40	4-(terc.butoxykarbonyl)-2-butylden- -3-morfolino-6-pyridazinyldiazin	107 až 110	43
41	4-karboxy-2-butylden-3-morfolino- -6-pyridazinyldiazin	192 až 193	59,5
42	6-(etoxykarbonyl)-2-hexylden-3- -chlor-6-pyridazinyldiazin	33 až 35	33
43	5-karboxy-2-pentylden-3-chlor- -6-pyridazinyldiazin	170 až 173	68
44	3-(isopropoxykarbonyl)-2-propy- liden-3-morfolino-6-pyridazinyldiazin	120 až 122	35,5
45	3-(terc.butoxykarbonyl)-2-propy- liden-3-morfolino-6-pyridazinyldiazin	143 až 145 187 až 189 ^{xx}	73
46	3-(terc.butoxykarbonyl)-2-propylden- -(3-metyl-6-pyridazinyldiazin	98 až 99	38
47	3-(etoxykarbonyl)-2-propylden- -(3-hydroxy-6-pyridazinyldiazin	175 až 178	31
48	4-karboxy-2-butylden-(3-metyl- -6-pyridazinyldiazin	164 až 167	42
49	3-(terc.butoxykarbonyl)-2-propyli- den-(3-karbamoyl-6-pyridazinyldiazin	204 až 207	92
50	5-karboxy-2-pentylden-3-morfolino- -6-pyridazinyldiazin	183 až 186	34,5

T a b u l k a IV pokračování

sloučenina z příkladu č.	sloučenina	Teplota tání °C	výtěžek ^x %
51	5-(terc. butoxykarbonyl)-2-propyliden-3-morfolino-6-pyridazinylhydrazin	olej	29
52	3-(terc. butoxykarbonyl)-2-propyliden-(3-kyano-6-pyridazinyl)-hydrazin	57 až 60	42,5
53	3-(terc. butoxykarbonyl)-2-propyliden-[3-bis-(hydroxyetylamo)-6-pyridazinyl]hydrazin	98 až 99	37,5
54	3-(terc. butoxykarbonyl)-2-propyliden-[3-(2-hydroxypropylmethylamino)-6-pyridazinyl]hydrazin	78 až 80	36

^x = výtěžek po překrystalování^{xx} = hydrochlorid

Postup B)

Směs 0,72 g (5 mmolů) 3-chlor-6-pyridazinylhydrazinu, 100 ml vodného roztoku, obsahujícího 1,02 g (5 mmolů) hydrogenftalátu draselného, a 0,65 g (5 mmolů) etyl-acetoacetátu se míchá 40 minut při teplotě místnosti. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Získá se 1,0 g (výtěžek 77,5 % teorie) v záhlaví uvedené sloučeniny.

P ř í k l a d 55

4-(etoxycarbonyl)-2-butylden-(3-chlor-6-pyridazinyl)-hydrazin

Směs 1,21 g (5 mmolů) 4-karboxy-2-butylden-(3-chlor-6-pyridazinyl)hydrazinu a 10 ml 10% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové se míchá 5 hodin při teplotě místnosti. Pak se reakční směs vlije do 25 ml vody. Roztok se zneutralizuje amoniakem sraženina se odfiltruje, promyje vodou a překrystaluje z ethanolu. Získá se 0,8 g (59 % teorie) v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání v rozmezí 98 až 99 °C.

P ř í k l a d 56

1,2-di-(metoxycarbonyl)etyliden-(3-chlor-6-pyridazinyl)hydrazin

Ke směsi 14,45 g (0,1 molu) 3-chlor-6-pyridazinylhydrazinu a 100 ml dioxanu se za míchání při teplotě místnosti během 30 minut přikape směs 14,21 g (0,1 molu) dimethylesteru kyseliny acetylendikarboxylové a 75 ml dioxanu. Reakční směs se míchá dalších 5 hodin. Pak se dioxan odpaří za sníženého tlaku a zbytek se překrystalizuje z ethanolu čímž se získá 19,5 g (výtěžek 68,5 % teorie) v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání v rozmezí 138 až 141 °C.

Stejným postupem se připraví 3-(etoxycarbonyl)-2-propyliden-(3-chlor-6-pyridazinyl)hydrazin (z příkladu 17) za výtěžku, odpovídajícího 38,5 % teorie.

Příklad 57

2-(etoxykarbonyl)-1-ethyliden-(3-chlor-6-pyridaziny)hydrazin

Postupuje se jak popsáno v příkladu 56, jen se jako výchozí látky použije etylpropiolátu. Výtěžek v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání v rozmezí 115 až 117 °C odpovídá 65 % teorii.

Příklad 58

2-(etoxykarbonyl)-1-ethyliden-(3-morfolino-6-pyridaziny)hydrazin

Postupuje se jak popsáno v příkladu 56, jen se jako výchozí sloučeniny použije etylpropiolátu. Získá se v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání v rozmezí 180 až 184 °C ve výtěžku, odpovídajícím 43 % teorie.

Příklad 59

Tablety pro orální aplikaci, každá s obsahem 200 mg aktivní složky, se připraví z těchto složek:

3-(terc. butoxykarbonyl)-2-propyliden- -3-morfolino-6-pyridaziny)hydrazin	200 mg
mikrokrystalická celulóza	146,4 mg
koloidní kysličník křemičitý	1,8 mg
stearan hořečnatý	1,8 mg

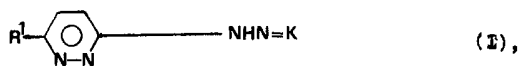
Tablety se opatří povlakem.
Průměrná hmotnost: 350 mg.

Injekční prostředek:

Ampulky pro parenterální použití, obsahující 25 mg aktivní složky (počítáno jako zásada). Aktivní složka je přítomna v sterilní formě, sušená vymrazováním.

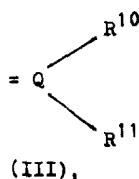
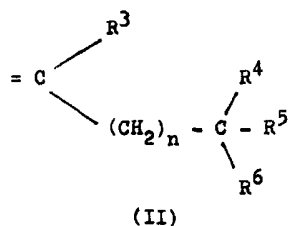
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových derivátů pyridazinyhydrazonu obecného vzorce I



ve kterém

- R^1 znamená vodík, chlór, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, kyanoskupinu nebo skupinu $-\text{NR}^7\text{R}^8$, kde
- každý ze symbolů R^7 a R^8 nezávisle na druhém symbolu znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, nebo
- R^7 a R^8 společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, tvoří morfolinový, piperidinový nebo N-metyl-piperazinový kruh, a
- K znamená buď skupinu obecného vzorce II nebo skupinu obecného vzorce III



ve kterých

R^3

znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, tri-fluormetylovou skupinu, fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou nitroskupinou nebo alespoň jednou methoxyskupinou, dále pyridylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

každý ze symbolů R^4 a R^5
 R^6

znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, znamená karboxylovou skupinu nebo skupinu $-\text{COOR}^9$,

kde

R^9

znamená alkylovou skupinu s 1 až 9 atomy uhlíku nebo cyklo-alkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku,

R

znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4,

Q

znamená monocyklickou nebo bicyklickou alkylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku,

R^{10}

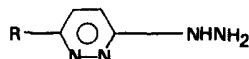
znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu nebo skupinu $-\text{COOR}^{12}$,

kde R^{12}

R^{11}

znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a znamená vodík, jednu nebo dvě alkylové skupiny, z nichž každá má 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jednu nebo dvě alkenylové skupiny, z nichž každá má 2 až 6 atomů uhlíku,

jakž i jejich farmaceuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IV



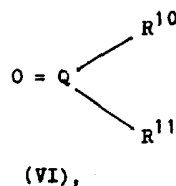
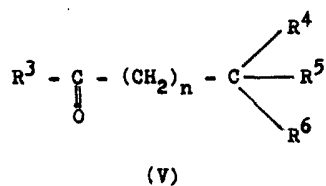
(IV),

ve kterém

R^1

má výše uvedený význam,

nechá reagovat s ketonem obecného vzorce V nebo VI



ve kterých

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , R^{11} , Q a R mají výše uvedený význam, a na vzniklou sloučeninu obecného vzorce I, kde K znamená skupinu obecného vzorce II, ve kterém R^6 znamená karboxylovou skupinu a ostatní symboly mají význam uvedený pod obecným vzorcem I, se popřípadě působí

alkoholem obecného vzorce R^9OH , ve kterém R^9 má výše uvedený význam, nebo isobutylenem, mají-li se připravit terc. butylestery, načež se získaná sloučenina obecného vzorce I popřípadě přemění v adiční sůl s kyselinou reakcí s farmaceuticky vhodnou kyselinou.