



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 82 08 09 (P. 237836)

Pierwszeństwo: 81 08 11 Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 83 02 28

Opis patentowy opublikowano: 88 01 15

Int. Cl.⁴ C07D 237/20
C07D 237/34

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Państwa Polskiej Ludowej

Twórcy wynalazku: Camille Georges Wermuth, Jean Pierre Chambon

Uprawniony z patentu: Sanofi, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania pochodnych pirydazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych pirydazyny, wykazujących działanie na ośrodkowy układ nerwowy.

Pochodne pirydazyny proponowano już przed kilkoma laty jako leki. W dużej liczbie przypadków chodzi o substancje działające na układ sercowo-naczyniowy i wykazujące w szczególności efekt obniżający ciśnienie krwi lub rozszerzający naczynia krwionośne. Rzadziej wymieniano pochodne pirydazyny jako mające działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Wreszcie w opisie patentowym francuskim nr 2 141 697 opisano grupę produktów o wzorze 1 w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, Ar oznacza resztę aromatyczną zaś R_2 oznacza grupę o wzorze 2, w którym n jest równe 2 lub 3 a Y i Z oznaczają niższy rodnik alkilowy lub też Y i Z razem z atomem azotu, z którym są połączone oznaczają rodnik heterocykliczny.

Związki te charakteryzują się działaniem psychotropowym typu psychopobudzającego. Późniejsze badanie związku w którym R_1 oznacza grupę metylową a Ar rodnik fenyłowy zaś R_2 oznacza grupę o wzorze 2a, nazwanego według Międzynarodowego Nazewnictwa Ogólnego Minaprine, pozwoliło stwierdzić, że chodzi tutaj o działanie psychotropowe nowego typu, które określono jako działanie odhamowujące. Oprócz tego w dawce wyższej niż 100 mg/kg per os produkt ten wywołuje drgawki.

Obecnie stwierdzono, że zmieniając charakter podstawnika R_2 niespodziewanie można silnie zmodyfikować działanie otrzymanych związków, które stają się wtedy środkami przeciwko drgawkom.

2

Wynalazek dotyczy pochodnych pirydazyny o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 oznacza rodnik fenyłowy lub niższy rodnik alkilowy a zwłaszcza metylowy, R_2 oznacza stóm wodoru lub też R_1 i R_2 razem oznaczają grupę $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ tak, że tworzy się pierścień benzenowy przylegający do pierścienia pirydazynowego, R_3 oznacza atom wodoru lub rodnik fenyłowy, R_4 oznacza grupę o wzorze $(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2^R$, w którym n oznacza liczbę całkowitą mogącą przybierać wartości 0—7 zaś R_5 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy a R_6 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, grupę eterową OR_7 lub grupę estrową $-\text{OCOR}_7$, w której R_7 oznacza niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla. Wynalazek dotyczy także soli addycyjnych związków o wzorze 3 z kwasami.

Sposobem według wynalazku wymienione powyżej produkty otrzymuje się wychodząc z odpowiednio podstawionej 3-chloropirydazyny o wzorze 4 według schematu 1. Reakcję pomiędzy pochodną chlorowaną o wzorze 4 i aminą o wzorze 5 przeprowadza się przeważnie poprzez ogrzewanie w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika, takiego jak alkohol najczęściej w temperaturze wrzenia tegoż rozpuszczalnika. Czas trwania reakcji waha się od kilku godzin do kilku dni w zależności od rodzaju użytych reagentów. Jeśli reakcja przebiega zbyt wolno to można ją katalizować dodaniem małej ilości proszku miedziowego. Reakcję przeprowadza się w obecności akceptora kwasu beztlenowego przeznaczonego do związania utworzonego w teje reakcji kwasu chlorowodorowego. Najczęściej jako akceptora kwasu używa się nadmiaru aminy o wzorze 5. Związek o wzorze 3 wyodrębnia się poprzez rozpuszczenie w wodzie

i wyekstrahowanie odpowiednim rozpuszczalnikiem jak na przykład octanem etylu. Z otrzymanych w ten sposób związków o wzorze 3 można sporządzać sole znanym sposobem poprzez działanie kwasem na gorący roztwór zasady przy czym obiera się taki rozpuszczalnik żeby sól krystalizowała przez ochłodzenie. Gdy R_6 oznacza grupę estrową —OCOR₇, to wariant sposobu polega na wytworzeniu odpowiedniego związku o wzorze 3 w którym R_6 oznacza OH następnie na acylowaniu tegoż ostatniego zwykłym sposobem, na przykład działaniem chlorku kwasowego R₇COCl w środowisku pirydyny.

Produkty wytworzone sposobem według wynalazku były badane pod względem ich działania farmakologicznego.

Działanie przeciwdrgawkowe. Działanie przeciwdrgawkowe pochodnych oceniano względem dwóch substancji chemicznych to znaczy strychniny i bikukuliny oraz względem wstrząsu elektrycznego. W tych próbach produkty porównywano z minaprine opisaną w powyżej cytowanym opisie patentowym francuskim nr 2 141 697. Produkty porównywano także z solą sodową kwasu 2-propylowalerianowego (DCI) którego działanie przeciwdrgawkowe jest dobrze znane i który stosowany jest w medycynie.

Działanie antystrychninowe: Produkty podawano doustnie na 30 minut przed strychniną (0,9 mg/kg i.p.). Pojawienie się napadów tępcowych jak też śmiertelność zapisywano w ciągu 60 minut po podaniu strychniny.

Działanie antybikukulinowe: Produkty podawano doustnie na 30 minut przed bikukulina (0,9 mg/kg i.v.). Pojawienie się napadów klonicznych, tonicznych jak też śmiertelność zapisywano w ciągu 60 minut po podaniu bikukuliny.

Działanie antyelektrowstrząsowe: Produkty podawano doustnie na 30 minut przed wstrząsem elektrycznym (12,5 V w ciągu 0,5 s). Wstrząs elektryczny wyzwalano w zwierzęciu za pośrednictwem elektrod rogówkowych. Pojawienie się drgawek kloniczno-tonicznych u zwierząt kontrolnych było natychmiastowe. Zwierzęta nie wykazujące rozciągnięcia tylnych członów były uważane jako chronione. W trzech przypadkach produkty podawano w szeregu dawek partiom myszy liczącym po 10 sztuk.

Dla każdego produktu oznacza się dawkę skuteczną 50 (DE₅₀) lub dawkę która antagonizuje działanie użytej substancji wywołujące drgawki u 50% traktowanych zwierząt. W poniższej tablicy 2 zebrano wyniki otrzymane z różnymi produktami reprezentatywnymi dla wynalazku. Produkty otrzymane sposobem według wynalazku mają poważne działanie przeciwdrgawkowe. Wobec strychniny działanie to jest szczególnie silne w przypadku związków CM 30096, 30310 i 30339. Wobec bikukuliny i wstrząsu elektrycznego działanie przeciwdrgawkowe jest nieco mniej silne lecz w każdym razie znaczne w szczególności w przypadku pochodnych CM 30096 i 30370. Co do produktów odniesienia to minaprine jest całkowicie nieaktywne w tychże testach aż do największej tolerowanej dawki. Jeśli chodzi o sól sodową kwasu 2-propylowalerianowego podawaną doustnie to w tych samych warunkach doświadczalnych wykazuje dawkę skuteczną 50 najczęściej wyższą od takiej samej dawki skutecznej produktów otrzymanych sposobem według wynalazku.

Toksyczność ostra. Produkty badane podawano doustnie w dawkach 250, 500 i 1000 mg/kg partiom myszy liczącym po 5 sztuk. Śmiertelność wywołaną przez te pochodne oceniano w ciągu 24 godzin od chwili podania produktu.

Tablica 1

Produkty	Wstrzymanie drgawek wywołanych		
	strychninę DE ₅₀ (mg/kg)	przez: bikukulinę DE ₅₀ (mg/kg)	wstrząs elektryczny DE ₅₀ (mg/kg)
CM 30 094	119	286	107
CM 30 096	92	175	209
CM 30 310	158	136	78
CM 30 339	145	86	~200
Minaprine	nieaktywna	nieaktywna	nieaktywna
Sól sodowa kwasu 2-pro pylowale- rianowego	480	234	290

Tablica 2

Numer produktu	% śmiertelności		
	przy 100 mg/kg	przy 500 mg/kg	przy 250 mg/kg
Minoprine	100	100	100
CM 30 094	0	0	0
CM 30 096	100	20	0
CM 30 097	100	0	0
CM 30 310	100	0	0
CM 30 320	100	80	0
CM 30 339	60	60	0
CM 30 340	20	0	0
CM 30 434	0	0	0
CM 30 451	0	0	0
CM 30 462	40	20	0

Powyższa tablica przedstawia wyniki wyrażone w % zwierząt, które zmarły po podaniu różnych produktów otrzymanych sposobem według wynalazku. Wszystkie badane produkty są pozbawione toksyczności w dawce 250 mg/kg per os. W dawce 500 mg/kg per os działanie toksyczne mają tylko pochodne CM 30 096, CM 30 320, CM 30 339 i CM 30 462. Minaprine ma o wiele większe działanie toksyczne gdyż wywołuje 20% śmiertelności u myszy już w dawce 100 mg/kg per os. Przeprowadzone w ten sposób próby wykazują, że produkty otrzymane sposobem według wynalazku mają interesujące właściwości farmakologiczne i niską toksyczność. A więc mogą być stosowane w leczeniu zwłaszcza do leczenia chorób psychicznych, neurologicznych lub neuromięśniowych.

W szczególności produkty te mogą być stosowane do leczenia zaburzeń nastroju lub zachowania się takich jak nerwowość, nadmierna pobudliwość oraz do leczenia stanów lękowych i bezsenności. Produkty te można podawać drogą doustną lub w postaci zastrzyków. Preparaty farmaceutyczne mogą być sporządzone w postaci stałej lub płynnej i mieć postać na przykład tabletek, kapsulek żelatynowych, granulek, czopów lub preparatów do wstrzykiwań.

Dawkowanie może wahać się w szerokich granicach w szczególności zależnie od typu i przebiegu leczonej choroby i od sposobu podawania. Najczęściej podaje się osobom dorosłym doustnie od 0,050 do 0,500 g dziennie, ewentualnie

Tablica 3
Związek o wzorze 6

Nr kodu CM	R ₁	n	R ₅	R ₆	Czas trwania (w godz.)	Zasada temperatura topnienia °C (rozpuszczalnik)	Chlorowodorek temperatura topnienia °C (rozpuszczalnik)
1	2	3	4	5	6	7	8
30 095	—CH ₃	2	H	OH	72	134 (izopropanol)	209 (etanol 95%)
30 096	—CH ₃	1	CH ₃	OH	72	114 (octan etylu)	193 (etanol 95%)
30 097	—CH ₃	3	H	OH	72	93 (octan etylu)	196 (etanol 95%)
30 339	wzór 4	1	H	OH	48	hygroskopijne ciało stałe	182 (izopropanol)

w kilku częściach. Dla przykładu można sporządzić następujący preparat galenowy:

Tabletki:

CM 30 310	200 mg
Celuloza mikrokrystaliczna	100 mg
Laktoza	197 mg
Stearynian magnezu	3 mg
	500 mg

Wynalazek objaśniają poniższe przykłady nie ograniczając jednakże jego zakresu.

Przykład I. Winian 3-butyloamino-4-metylo-6-fenylpirydyny (CM 30 434)

R₁=CH₃; R₂=H; R₃=C₆H₅; R₄=(CH₂)₃CH₃

Mieszaninę 10,3 g 3-chloro-4-metylo-6-fenylpirydazyny i 7,5 g butyloaminy w 100 ml butanolu ogrzewano we wrzeniu w ciągu 48 godzin. Mieszaninę wiano do 200 ml wody i wyekstrahowano octanem etylu. Fazę organiczną oddzielono i ekstrahowano wodnym roztworem 5N kwasu siarkowego. Kwaśny wyciąg zalkalizowano dodaniem wodorowęglanu sodu a następnie wyekstrahowano chloroformem. Roztwór przemyto wodą, osuszono i odparowano rozpuszczalnik. Otrzymano oleisty produkt. Olej ten rozpuszczono w gorącym izopropanolu i dodano jeden równoważnik kwasu winowego oraz ogrzewano aż do rozpuszczenia. Po ochłodzeniu odsączono bezbarwne ciało stałe, które przekrystalizowano z izopropanolu. Temperatura topnienia 184—186°C; wydajność 12,5 g. Winian krystalizował z 2 cząsteczkami wody. Postępując w ten sam sposób lecz zastępując butyloaminę równoważną ilością ektyloaminy, otrzymano winian 3-oktyloamino-4-metylo-6-fenylpirydazyny (CM 30 435). Temperatura topnienia 164—166°C (izopropanol-eter); wydajność 54%.

Przykład II. Chlorowodorek 3-(2-hydroksyetyloamino)-4-metylo-6-fenylpirydazyny (CM 30 094)

R₁=CH₃; R₂=H; R₃=C₆H₅; R₄=—CH₂CH₂OH

Mieszaninę 30,6 g 3-chloro-4-metylo-6-fenylpirydazyny, 36,6 g 2-aminoetanolu i 0,1 g proszku miedziowego w 400 ml butanolu ogrzewano we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 dni. Mieszaninę wiano do 500 ml wody i roztwór przesączono przez lejek Büchnera. Ekstrahowano octanem etylu i osuszono roztwór nad siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik odparowano do suchości. Pozostałość krystalizowano. Przekrystalizowano ją z mieszaniny octanu etylu i izopropanolu 2:1 (objętościowo). Otrzymano bezbarwne kryształy (20 g) o temperaturze topnienia 151°C.

Chlorowodorek. 11,45 g zasady rozpuszczono w 100 ml izopropanolu ogrzewając aż do rozpuszczenia. Dodano 4,7 ml stężonego kwasu solnego i pozostawiono do wykrysztalizowania poprzez ochłodzenie. Przekrystalizowano dwa

razy z metanolu, otrzymując bezbarwne ciało stałe (7 g) o temperaturze topnienia 200°C.

Przykłady III—VI. Zmieniając aminoalkohol lub chlorowaną pochodną otrzymano związki o wzorze 3 przedstawione w tablicy 3.

Przykład VII. Jablczan 3-(2-propionyluksyetyloamino)-4-metylo-6-fenylpirydazyny (CM 30 098)

R₁=CH₃; R₂=H; R₃=C₆H₅; R₄=CH₂CH₂OCOCH₂CH₃

16 g związku CM 30 094, zasady otrzymanej w przykładzie II, rozpuszczono w 250 ml pirydyny, mieszając w temperaturze pokojowej. Następnie kontynuując mieszanie wkroplono 6,3 ml chlorku propionylu. Po zakończeniu dodawania mieszano dalej w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej a następnie odparowano do suchości. Pozostałość, rozpuszczoną w bardzo małej ilości chloroformu, chromatografowano na kolumnie z krzemionką. Eluując mieszaniną octanu etylu i heksanu 50:50 (objętościowo) otrzymano po odparowaniu rozpuszczalnika bezbarwne ciało stałe. Po przekrystalizowaniu z małej objętości octanu etylu: temperatura topnienia 102°C, waga 8 g.

Jablczan. 8 g zasady rozpuszczono w 100 ml gorącego izopropanolu a następnie dodano gorącego roztworu 4,02 g kwasu jabłkowego w 10 ml izopropanolu. Po ochłodzeniu i dodaniu niewielkiej ilości bezwodnego eteru, wyodrębniono bezbarwne ciało stałe, które przekrystalizowano dwa razy z acetonitrylu. Temperatura topnienia 110°C, waga 6,5 g. Zastępując chlorek propionylu równoważną ilością chlorku acetylu wyodrębniono takim samym sposobem 3-(2-acetoksyetyloamino)-4-metylo-6-fenylpirydazynę o temperaturze topnienia 127°C. Jablczan: temperatura topnienia 102—105°C (acetonitryl).

Przykład VIII. Chlorowodorek 3-(2-metoksyetyloamino)-4-metylo-6-fenylpirydazyny (CM 30 310)

R₁=CH₃; R₂=H; R₃=C₆H₅; R₄=—CH₂—CH₂—O—CH₃

Mieszaninę 7 g 3-chloro-4-metylo-6-fenylpirydazyny i 7 g 2-metoksyetyloaminy w 50 ml butanolu ogrzewano we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 dni. Gorący roztwór wiano do 200 ml wody i wyekstrahowano octanem etylu. Roztwór organiczny osuszono nad siarczanem magnezu a następnie odparowano do suchości. Pozostałość destylowano pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem; E./13 Pa; temperatura topnienia 208—210°C; waga 6,8 g.

Chlorowodorek. 6,8 g zasady rozpuszczono w gorącym izopropanolu a następnie dodano 2,5 ml stężonego kwasu solnego i pozostawiono do wykrysztalizowania; temperatura topnienia 194°C; waga 6,5 g. Substancja krystalizowała z 1/2 cząsteczki wody. Postępując analogicznie i wychodząc z 3-chloro-4,6-dwufenylpirydazyny otrzymano w ten sam

sposób 3-(2-metoksyetyloamino)-4,6-dwufenylopyridazyny (CM 30 340). Zasada; temperatura topnienia 92°C (eter izopropylowy). Chlorowodorek: temperatura topnienia 193°C (izopropanol).

Przykład IX. Chlorowodorek 3-(2-metoksyetyloamino)-ftalazyny (CM 30 320)

$R_1 = i$ $R_2-CH=CH-CH=CH-$; $R_3=H$; $R_4=OCH_2CH_2OCH_3$

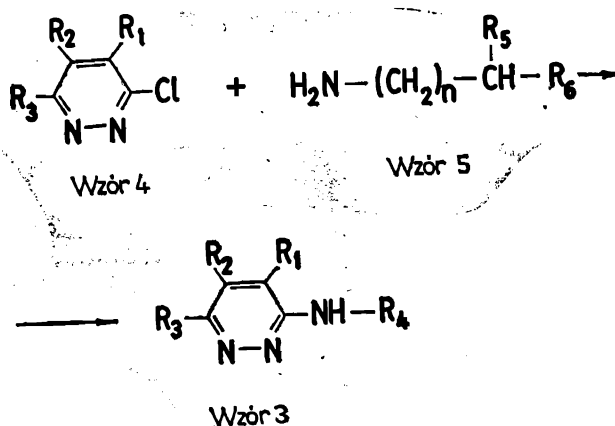
Mieszaninę 10 g 3-chloroftalazyny i 80 g 2-metoksyetyloaminy w 80 ml etanolu ogrzewano we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Rozpuszczalnik odparowano a pozostałość wiano do 500 ml wody, zalkalizowano stężonym wodorotlenkiem sodu i wyekstrahowano octanem etylu. Fazę organiczną oddzielono, osuszono i rozpuszczalnik odparowano do sucha. Pozostałość wykryształizowała. Następnie przekryształizowano ją z mieszaniny izopropanolu i eteru izopropylowego 50:50 (objętościowo). Otrzymano blado-żółte kryształy w ilości 10 g o temperaturze topnienia 131°C.

Chlorowodorek. 5 g zasady rozpuszczono w izopropanolu i dodano 2,6 ml stężonego kwasu solnego. Ciało stałe odśączono i przekryształizowano z izopropanolu. Waga 5 g;

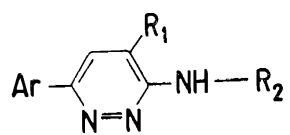
Temperatura topnienia 170°C. Chlorowodorek kryształizował z 1 cząsteczką wody.

Zastrzeżenie patentowe

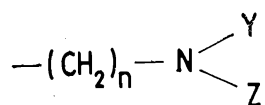
1. Sposób wytwarzania związków o wzorze 3, w którym R_1 oznacza rodnik fenyłowy lub niższy rodnik alkilowy, a zwłaszcza metylowy, R_2 oznacza atom wodoru lub też R_1 i R_2 razem oznaczają grupę $-CH=CH-CH=CH-$ tak, że tworzy się pierścień benzenowy przylegający do pierścienia pyridazynowego, R_3 oznacza atom wodoru lub rodnik fenyłowy, R_4 oznacza grupę o wzorze $(CH_2)_n-CH_2^R$, w której n oznacza liczbę całkowitą mogącą przybierać wartości 0—7 zaś R_5 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy a R_6 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, grupę eterową OR_7 lub grupę estrową $OCOR_7$, w której R_7 oznacza niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy stosuje się chlorowaną pochodną o wzorze 4, którą poddaje się reakcji z aminą o wzorze 5 przy czym powyższą reakcję przeprowadza się w środowisku rozpuszczalnika takiego jak alkohol, korzystnie w temperaturze wrzenia tegoż rozpuszczalnika w obecności akceptora kwasu beztlenowego i miedzi jako katalizatora.



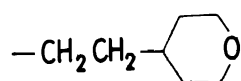
Schemat 1



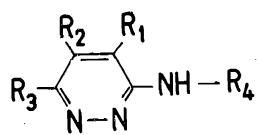
Wzór 1



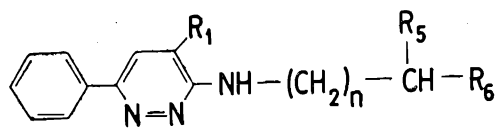
Wzór 2



Wzór 2a



Wzór 3



Wzór 6