



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

217965
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 403/04

(22) Přihlášeno 11 07 78
(21) (PV 37C-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 25 10 77
(GO-1381) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 26 03 82

(45) Vydáno 15 01 85

(72)
Autor vynálezu

SZILÁGYI GÉZA dr., KASZTREINER ENDRE dr., TARDOS LÁSZLÓ dr.,
KÓSA EDIT dr., JASZLITS LÁSZLÓ, CSEH GYÖRGY dr., KOVÁCS
roz. SZABÓ ILONA, TOLNAY PÁL dr., ELEK SÁNDOR dr., ELEKES
ISTVÁN dr., POLGÁRI ISTVÁN dr., BUDAPEŠT (MLR)

(73)
Majitel patentu

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT, BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby derivátů 3-(1-pyrazolyl)pyridazinu

1

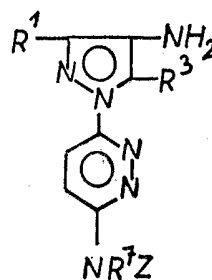
Vynález se týká způsobu výroby derivátů 3-(1-pyrazolyl)-pyridazinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami.

Je známo, že jedním z nejnebezpečnějších stavů hypertenze je tzv. renální hypertenze, jež je způsobena radiální nedostatečností, která je charakterizována jednak konstrikcí krevních cest v ledvinách, jednak podle posledních zjištění snížením obsahu prostaglandinu ve stěnách krevních cest v ledvinách [Circ. Res. 36—37, dodatek I. str. 68 a 81 (1975)], což je v blízkém vztahu ke konstrikcím krevních cest v ledvinách.

Nyní bylo zjištěno, že se nové deriváty 3-(1-pyrazolyl)-pyridazinu obecného vzorce I vyznačují značným hypotézním účinkem a mohou významně inhibovat enzymy [prostaglandin-dehydrogenázu a prostaglandin-A-isomerázu] regulující katabolismus prostaglandinů, což má za následek zvýšení hladiny endogenního prostaglandinu.

Nové deriváty 3-(1-pyrazolyl)-pyridazinu, které je možno vyrobit způsobem podle vynálezu, lze znázornit obecným vzorcem I

2



(I)

kde

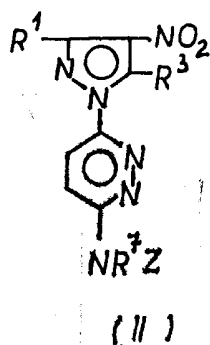
každý ze symbolů R¹ a R³ znamená vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, R⁷ znamená vodík a

Z znamená aminoskupinu, alkoxykarbonyl-aminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo cykloalkylovou skupinu se 3 nebo 4 atomy uhlíku,

nebo symboly R⁷ a Z znamenají společně s atomem dusíku, na něž jsou vázány ve zbytku obecného vzorce —NR⁷Z, morfolinovou skupinu nebo bis-(hydroxyalkyl)aminoskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v každé z obou alkylových částí.

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce

I se podle vynálezu vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

R^1 , R^3 , R^7 a Z mají výše uvedený význam, hydrogenuje v nižším alkanolu v přítomnosti paládia na aktivním uhlí jakožto katalyzátoru, a popřípadě k výrobě sloučenin obecného vzorce I, obsahujících hydrazinovou skupinu jakožto skupinu obecného vzorce $-NR^7Z$, se vzniklá sloučenina obecného vzorce I, obsahující alkoxykarbonylhydrazinovou skupinu jakožto skupinu obecného vzorce $-NR^7Z$, podrobí kyselé dekarboxylaci a vzniklá sloučenina obecného vzorce I se popřípadě přemění ve svou fyziologicky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

Hydrogenace se provádí za teploty v rozmezí 10 až 40 °C.

Adiční soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami se snadno připraví tímto postupem:

Báze obecného vzorce I se rozpustí například v methanolu, ethanolu, 2-propanolu nebo etheru a k vzniklému roztoku se přidá roztok příslušné anorganické kyseliny v methanolu, nebo roztok vhodné organické kyseliny v methanolu, ethanolu, 2-propanolu, etheru nebo acetonu, který se přikape za chlazení. Vysrážený produkt se oddělí filtrací, načež se, je-li to žádoucí, překrystaluje.

Z anorganických kyselin se používají obvykle kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová nebo fosforečná, z organických kyselin se hodí kyselina vinná, maleinová, fumarová, methansulfonová, ethansulfonová nebo 4-toluensulfonová.

Hypotenzní účinek sloučenin podle tohoto vynálezu je možno dokázat na kočkách obou pohlaví, o hmotnosti 2 až 4 kg, narkotizovaných intraperitoneálně podáním 30 mg/kg pentobarbitalu, tj. kyseliny 5-ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbiturové, viz L. A. Geddes: The Direct and Indirect Measurement of Blood Pressure, Year Book Medical Publishers, Chicago 1970. Testované látky se podávají v dávkách 5, 2,5 a 1 mg/kg v tom kterém případě, a jako srovnávací sloučenina se použije hydralazin, tj. 1-hydrazinofthalazin v podobě hydrochloridu. Hypotenzní účinek několika látek je uveden v tabulce I.

Tabulka I

Sloučenina z příkladu č. 1, 2, 3, 7	pokles krevního tlaku v Pa po podání 1 mg/kg	akutní orální toxicita (na myši), ID_{50} v mg/kg
3-hydrazino-6-(3,5-dimethyl-4-aminopyrazolyl)-pyridazin	—5320	nad 200
3-hydrazino-6-(4-amino-1-pyrazolyl)-pyridazin	—3990	200
3-hydrazino-6-(3,5-diethyl-4-amino-1-pyrazolyl)-pyridazin	—6650	200
3-[2-(terc.butoxykarbonyl)-1-hydrazino]-6-(3,5-dimethyl-4-amino-1-pyrazolyl)-pyridazin	—4655	200
hydrochlorid hydralazinu	—5320	200

Hypotenzní účinek 3-hydrazino-6-(3,5-dimethyl-4-aminopyrazolyl)-pyridazinu byl studován rovněž při spontánní hypertenzi, [Arzneimittelforschung **6**, str. 222 (1956)], a to za použití krys kmene Wistar-Okamoto. Nepřímo se měří po orálním podání systolický krevní tlak v kaudální arterii. Podávali se 3-hydrazino-6-(3,5-dimethyl-4-aminopyrazolyl)-pyridazin z příkladu 1 ve stejné dávce jako hydralazin, vyznačuje se stejnou účinností a stejnou dobou trvání účinku.

Podstatně výhodnější vlastností 3-hydrazino-6-(3,5-dimethyl-4-amino-pyrazolyl)-pyridazinu ve srovnání s hydralazinem je jeho mimořádně výhodná toxicita, přičemž nevyvolává tachykardii. Jsou zde ještě další vý-

hody, v první řadě renální hypertenzi, projevující se inhibujícím účinkem 3-hydrazino-6-(3,5-dimethyl-4-aminopyrazolyl)-pyridazinu na katabolismus prostaglandinu.

Inhibující účinek sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, na prostaglandin-A-isomerázu se měří za použití postupu, který popsali Jones a spol. v časopisu Biochim. Biophys. Acta, **280**, str. 558 (1972) za použití přípravku prostaglandin-A-isomerázy z krevní plazmy vepřů, zatímco inhibující účinek sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, na prostaglandindehydrogenázu se zjišťuje postupem, popsaným Marrazim a Marschinským v časopise Prostaglandins **1**, str. 373 (1972), za použití přípravku

s obsahem prostaglandindehydrogenázy z plic vepřů. Oba inhibující účinky několika

sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu, jsou uvedeny v tabulce II.

Tabulka II

Sloučenina [z příkladu 1]

	I _{50%} inhibující hladina v konečných koncentracích vyjádřených v mmolech prostaglandindehydrogenáza	prostaglandin-A-isomeráza
3-hydrazino-6-(3,5-dimethyl-4-amino-pyrazolyl)-pyridazin	0	0,070
hydralazin	—	0,09
estran	0,01	—
kyselina trijodthyrooctová	0,005	—

Hodnota I_{50%}, tj. index inhibování, je definována jako koncentrace sloučeniny, inhibující z 50 % funkci příslušného enzymu.

Vynález je blíže popsán v dále uvedených příkladech, na něž však jeho rozsah není omezen.

Příklad 1

3-hydrazino-6-(3,5-dimethyl-4-amino-pyrazolyl)-pyridazin

Směs 9 g 3-hydrazino-6-(3,5-dimethyl-4-nitropyrazolyl)-pyridazinu, 250 ml methanolu a 2 g paládia na aktivní uhlí se za třepání hydrogenuje. Jakmile směs pohltí teoretické množství vodíku (přibližně po 16 až 20 hodinách), katalyzátor se odfiltruje a promyje 6% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Filtrát se po přidání kapaliny, získané po promytí katalyzátoru, odpaří do sucha a zbytek se překrystaluje z vodného alkoholu. V záhlaví uvedená sloučenina se získá v podobě dihydrochloridu o teplotě tání v rozmezí 262 až 264 °C ve výtěžku 7,4 g (70 %).

Výchozí 3-hydrazino-6-(3,5-dimethyl-4-nitropyrazolyl)-pyridazin se připraví tímto postupem:

Ke směsi 230 ml koncentrované kyseliny sírové a 230 ml 100% kyseliny dusičné se při teplotě 0 až 5 °C přidá během 30 minut 26 g 3-chlor-6-(3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)-pyridazinu (C. A. **73**, str. 44 484 x; **81**, 3864 5; **60**, 12 010). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě 25 °C, načež se vlije do 1 litru vody. Vyloučená sraženina se dofiltruje, promyje vodou a vysuší. Získá se 26,7 g (84,5 %) 3-chlor-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazinu o teplotě tání 164 až 167 °C.

Směs 25,3 g (0,10 molu) 3-chlor-6-(3,5-dimethyl-4-nitropyrazolyl)-pyridazinu, vyrobeného jak výše popsáno, 100 ml 72% hydrazinhydrátu a 200 ml dioxanu se při teplotě 90 až 95 °C 14 hodin míchá, načež se vlije do 1 litru vody. Roztok se třikrát extrahuje vždy 150 ml chloroformu. Chloroformové extrakty se spojí a vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se překrystaluje z isopropanolu. Získá se 20,2 g (81 %) 3-hydrazino-6-(3,5-dime-

thyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazinu o teplotě tání 240 až 242 °C (teplota tání hydrochloridu 213 až 215 °C), kterého se použije jako výchozí látky k přípravě v záhlaví uvedené sloučeniny.

Postupem, analogickým postupu popsanému v příkladu 1, se připraví sloučeniny, popsané v příkladech 2 až 7, popřípadě jejich hydrochloridy. Výtěžky se vztahují na množství, získaná po překrystalování.

Příklad 2

Dihydrochlorid 3-hydrazino-6-(4-amino-1-pyrazolyl)-pyridazinu

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 1, jen se jako výchozí sloučeniny použije 3-hydrazino-6-(4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazinu. Výtěžek činí 50 %, teplota tání 240 až 244 °C.

Výchozí 3-hydrazino-6-(4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin se připraví tímto postupem:

Ke směsi 230 ml koncentrované kyseliny sírové a 230 ml 100% kyseliny dusičné se při teplotě 0 až 5 °C během 30 minut přidá 3,6 g (0,02 molu) 3-chlor-6-(1-pyrazolyl)-pyridazinu (C. A. **73**, 44 484 x). Výtěžek vzniklého 3-chlor-6-(4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazinu o teplotě tání 169 až 172 °C činí 4,05 g (90 %).

Směs 3-chlor-6-(4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazinu, získaného jak výše popsáno, 72% hydrazinhydrátu a dioxanu se míchá 14 hodin při teplotě 90 až 95 °C, načež se vlije do 1 litru vody. Roztok se třikrát promyje vždy 150 ml chloroformu. Spejené chloroformové extrakty se vysuší síranem hořečnatým, načež se rozpouštědlo odpaří a zbytek se překrystaluje z isopropanolu. Výtěžek 3-hydrazino-6-(4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazinu o teplotě tání 208 až 210 °C činí 60,0 %. Tohoto produktu se použije jako výchozí látky k přípravě v záhlaví uvedené sloučeniny.

Příklad 3

Dihydrochlorid 3-hydrazino-6-(3,5-diethyl-4-amino-1-pyrazolyl)-pyridazinu

Postupuje se jako popsáno v příkladu 1, avšak jako výchozí látky se použije 3-hydra-

zino-6-(3,5-diethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazinu. Získá se ve výtěžku 44 % v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání 242 až 245 °C.

Výchozí 3-hydrazino-6-(3,5-diethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin se připraví tímto postupem:

Směs 12,8 g (0,1 molu) 3,5-heptandionu, 14,5 g (0,1 molu) 6-chlor-3-pyridazinylhydrazinu a 145 ml alkoholu se zahřívá 6 hodin k varu. Po odpaření alkoholu se zbytek překrystaluje z isopropanolu. Ve výtěžku 12,1 g (51 %) se získá 3-chlor-6-(3,5-diethyl-1-pyrazolyl)-pyridazin o teplotě tání 103 až 104 stupně Celsia. 2,37 g (0,01 molu) této sloučeniny se přidá ke koncentrované kyselině sírové a 100% kyseliny dusičné při teplotě 0 až 5 °C během 30 minut. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě 25 °C, načež se vlije do 1 litru vody. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Získá se 1,55 g (výtěžek 55 %) 3-chlor-6-(3,5-diethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin o teplotě tání 83 až 85 °C.

Směs 3-chlor-6-(3,5-diethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin, připraveného jak výše uvedeno, 72% hydrazinhydrátu a dioxanu se míchá se 14 hodin při teplotě 90 až 95 °C, načež se vlije do 1 litru vody. Roztok se pak třikrát extrahuje chloroformem. Chloroformové extrakty se spojí a vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se překrystaluje z isopropanolu. Získá se ve výtěžku 78 % 3-hydrazino-6-(3,5-diethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin o teplotě tání 148 až 150 °C, kterého se pak použije jako výchozí sloučeniny k přípravě v záhlaví uvedené sloučeniny.

Příklad 4

Dihydrochlorid 3-morfolino-6-(3,5-dimethyl-4-amino-1-pyrazolyl)-pyridazin

Postupuje se jak popsáno v příkladu 1, avšak jako výchozí látky se použije 3-morfolino-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin. Ve výtěžku 28,5 % se získá v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání 223 až 228 °C.

Výchozí 3-morfolino-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin se připraví tímto postupem:

Ke směsi koncentrované kyseliny sírové a 100% kyseliny dusičné se při teplotě 0 až 5 °C přidá během 30 minut 26 g 3-chlor-6-(3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)-pyridazin (C. A. 74, 44 484 x; 81, 3864 5; 60, 12 010). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě 25 °C, načež se vlije do 1 litru vody. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Získá se 26,7 g (výtěžek 84,5 %) 3-chlor-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin o teplotě tání 164 až 167 °C.

5,6 g (0,02 molu) 3-chlor-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin, 0,10 molu morfolinu a 10 ml dioxanu se míchá 14 ho-

din při teplotě 150 °C v tlakové trubici. Po ochlazení se směs rozetře s vodou. Sraženina se odfiltruje a překrystaluje z alkoholu. Ve výtěžku 76 % se získá 3-morfolino-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin o teplotě tání 184 až 185 °C, kterého se použije k přípravě v záhlaví uvedené sloučeniny.

Příklad 5

Dihydrochlorid 3-[bis-(hydroxyethyl)amino]-6-(3,5-dimethyl-4-amino-1-pyrazolyl)-pyridazin

Postupuje se jak popsáno v příkladu 1, avšak jako výchozí látky se použije 3-[bis-(hydroxyethyl)amino]-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin. Ve výtěžku 48 % se získá v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání 234 až 237 °C.

Výchozí 3-[bis-(hydroxyethyl)amino]-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin se připraví tímto postupem:

Ke směsi 230 ml koncentrované kyseliny sírové a 230 ml 100% kyseliny dusičné se při teplotě 0 až 5 °C přidá během 30 minut 26 g 3-chlor-6-(3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)-pyridazin (C. A. 73, 44 484 x; 81, 3864 5; 60, 12 010). Reakční směs se míchá při teplotě 25 °C po 2 hodiny, načež se vlije do 1 litru vody. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Získá se 26,7 g (výtěžek 84,5 %) 3-chlor-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin o teplotě tání 164 až 167 °C.

5,6-5,06 g (0,02 molu) 3-chlor-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin, 0,10 molu bis-(hydroxyethyl)aminu a 10 ml dioxanu se 14 hodin udržuje v tlakové trubici při teplotě 150 °C. Po ochlazení se směs rozetře s vodou. Sraženina se odfiltruje a překrystaluje z alkoholu. Ve výtěžku 72 % se získá 3-[bis-(hydroxyethyl)amino]-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin o teplotě tání 171 až 174 °C, kterého se pak použije jako výchozí sloučeniny k přípravě v záhlaví uvedené sloučeniny.

Příklad 6

Dihydrochlorid 3-cyklopropylamino-6-(3,5-dimethyl-4-amino-1-pyrazolyl)-pyridazin

Postupuje se jak popsáno v příkladu 1, avšak jako výchozí látky se použije 3-cyklopropylamino-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin. Ve výtěžku 70 % se získá v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání 212 až 214 °C.

Výchozí 3-cyklopropylamino-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin se připraví tímto postupem:

Ke směsi koncentrované kyseliny sírové a 100% kyseliny dusičné se při teplotě 0 až 5 °C postupně přidá 26 g 3-chlor-6-(3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)-pyridazin (C. A. 73, 44 484 x; 81, 3864 5; 60, 12 010). Reakční směs

se míchá při teplotě 25 °C 2 hodiny, načež se vlije do 1 litru vody. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Ve výtěžku 26,7 g (84,5 %) se získá 3-chlor-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin o teplotě tání 164 až 167 °C.

5,06 g (0,02 molu) 3-chlor-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazinu, vyrobeného jak výše popsáno, 5,7 g (0,10 molu) cyklopropylaminu a 10 ml dioxanu se v tlakové trubici udržuje 14 hodin při teplotě 150 °C. Po ochlazení se směs rozetře s vodou. Sraženina se odfiltruje a překrystaluje z alkoholu. Výtěžek činí 5,0 g (91 %). Teplota tání vzniklého 3-cyklopropylamino-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazinu je 255 až 258 °C. Tato sloučenina se pak použije jako výchozí látky k přípravě v záhlaví uvedené sloučeniny.

Příklad 7

3-[2-(terc.butoxykarbonyl)-1-hydrazino]-6-(3,5-dimethyl-4-amino-1-pyrazolyl)-pyridazin

Postupuje se jak popsáno v příkladu 1, avšak jako výchozí látky se použije 3-[terc.butoxykarbonyl]-1-hydrazino-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin. Ve výtěžku 51,5 % se získá v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání 195 až 198 °C.

Výchozí 3-[2-(terc.butoxykarbonyl)-1-hydrazino]-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin se připraví tímto postupem:

Ke směsi 230 ml koncentrované kyseliny sírové a 230 ml 100% kyseliny dusičné se při teplotě 0 až 5 °C během 30 minut přidá 26 g 3-chlor-6-(3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)-pyridazinu [C. A. **73**, 44 484 x; **81**, 3864 5; **60**, 12 010]. Reakční směs se pak míchá 2 hodiny při teplotě 25 °C, načež se vlije do 1 litru vody. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Ve výtěžku 26,1 g (84,5 %) se získá 3-chlor-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin o teplotě tání 164 až 167 °C.

Směs 2,29 g (9 mmolů) 3-chlor-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazinu, připraveného jak výše popsáno, a 2,64 g (20

mmolů) terc.butoxykarbonylhydrazidu se 2 hodiny udržuje při teplotě 130 °C. Po ochlazení se reakční směs rozmíchá se 25 ml vody. Vyloučená sraženina se překrystaluje ze 40 ml alkoholu. Ve výtěžku 1,95 g (59 procent) se získá 3-[2-terc.butoxykarbonyl]-1-hydrazino-6-(3,5-dimethyl-4-nitro-1-pyrazolyl)-pyridazin o teplotě tání 196 až 198 °C, která se použije jako výchozí látka k přípravě v záhlaví uvedené sloučeniny.

Příklad 8

3-hydrazino-6-(3,5-dimethyl-4-amino-1-pyrazolyl)-pyridazindichlorid

Směs 3,19 g (10 mmolů) 3-[2-(terc.butoxykarbonyl)-1-hydrazino]-6-(3,5-dimethyl-4-amino-1-pyrazolyl)-pyridazinu a 64 ml 20% kyseliny chlorovodíkové se zahřívá 40 minut k varu, načež se odpaří za sníženého tlaku do sucha. Zbytek se překrystaluje z alkoholu. Výtěžek vzniklého dihydrochloridu je 2,19 g (73 %), teplota tání 260 až 264 °C.

Příklad 9

Tablety, obsahující po 200 mg účinné látky, pro orální aplikaci a použití v lékařství se připraví ze směsi níže uvedených složek:

3-hydrazino-6-(3,5-dimethyl-4-amino-1-pyrazolyl)-pyridazin	200 mg
mikrokrytalická celulóza	146, mg
koloidní kysličník křemičitý	1,8 mg
stearát hořečnatý	1,8 mg

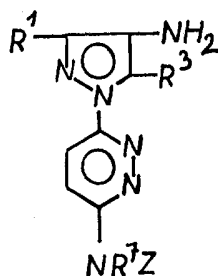
Průměrná hmotnost jedné tablety je 350 miligramů. Tablety se opatří tenkým povlakem.

Pro parenterální použití se připraví z roztoku účinné sloučeniny v destilované vodě pro injekční účely sterilní, lyofilizovaný produkt, obsahující v každé ampulce 25 mg dihydrochloridu 3-hydrazino-6-(3,5-dimethyl-4-amino-1-pyrazolyl)-pyridazinu.

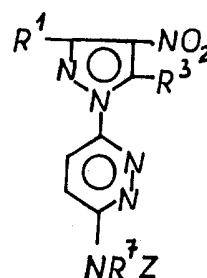
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů 3-(1-pyrazolyl)-pyridazinu obecného vzorce I

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



(I)



(II)

kde

každý ze symbolů R^1 a R^3 znamená vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, R^7 znamená vodík a

Z znamená aminoskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo cykloalkylovou skupinu se 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo symboly R^7 a Z znamenají společně s atomem dusíku, na něž jsou vázány ve zbytku obecného vzorce $-NR^7Z$, morfolinovou skupinu nebo bis(hydroxyalkyl)aminoskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v každé z obou alkylových částí,

kde

R^1 , R^3 , R^7 a Z mají výše uvedený význam, hydrogenuje v nižším alkoholu v přítomnosti paládia na aktivním uhlí jakožto katalyzátoru a popřípadě k výrobě sloučenin obecného vzorce I, obsahujících hydrazinovou skupinu jakožto skupinu obecného vzorce $-NR^7Z$, se vzniklá sloučenina obecného vzorce I, obsahující alkoxykarbonylhydrazinovou skupinu jakožto skupinu obecného vzorce $-NR^7Z$, podrobí kyselé dekarboxylaci a vzniklá sloučenina obecného vzorce I se popřípadě přemění ve svou fyziologicky vhodnou adiční sůl s kyselinou.