



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 14.07.78 (P. 218031)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 14.07.80

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1983

Int. Cl.³
C07D 403/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R. T., Buda-
peszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-(1-pirazolilo)pirydazyny

1
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-(1-pirazolilo)pirydazyny oraz dopuszczalnych w farmacji soli tych związków.

Jak wiadomo, jednym z najniebezpieczniejszych stanów nadciśnienia jest tzw. nadciśnienie nerkowe, wynikające z niewydolności nerek. Charakteryzuje się ono zwężeniem naczyń krwionośnych nerki oraz, według najnowszych badań, zmniejszeniem zawartości prostaglandyn w ścianach naczyń krwionośnych nerki (Circ. Res. 36—37, Suppl. I, str. 68 i 81, 1975), mającym ścisły związek z procesem zwężenia naczyń krwionośnych nerki.

Stwierdzono, że nowe 3-(1-pirazolilo)pirydazyny o wzorze 1 wykazują znaczną czynność obniżania ciśnienia krwi i w znacznym stopniu inhibują enzymy regulujące katabolizm prostaglandyn (dehydrogenazę prostaglandynową i izomerazę prostaglandyn (dehydrogenazę prostaglandynową i izomerazę prostaglandyny A), powodując w ten sposób wzrost endogenicznego poziomu prostaglandyn.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3-(1-pirazolilo)pirydazyn o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub rodnik C₁₋₆ alkilowy, C₂₋₄hydroksyalkilowy, C₃₋₆cykloalkilowy lub fenyłowy, R² oznacza grupę -NR³R⁴, w którym R⁵ i R⁶ są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik C₁₋₄alkilowy lub C₂₋₄hydroksyalkilowy, R³ oznacza atom wodoru, rodnik C₁₋₆alkilowy, C₂₋₄hydroksyalkilowy, C₃₋₆cykloal-

2
kilowy lub fenyłowy, atom chloru lub grupę wodorotlenową, aminową lub metoksyłową, a R⁴ oznacza grupę karbamylową, cyjanową lub grupę o wzorze -NR⁷-NHR⁸, w którym R⁷ i R⁸ są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, rodnik C₁₋₄alkilowy, C₂₋₄hydroksyalkilowy lub C₁₋₄alkoksykarbonyłowy, grupę o wzorze -NR⁹R¹⁰, w którym R⁹ i R¹⁰ są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik C₁₋₅alkilowy, C₂₋₄hydroksyalkilowy, C₃₋₆cykloalkilowy, fenyłowy lub benzylowy lub -NR⁹R¹⁰ oznacza pierścień morfolinowy, piperydynowy lub piperazynowy oraz dopuszczalnych w farmacji addycyjnych soli tych związków z kwasami.

15
W związkach o wzorze 1 korzystnie R¹ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, etylowy, izopropylowy lub cyklopropylowy, R², grupę aminową, R³ rodnik metylowy, etylowy, izopropylowy lub cyklopropylowy lub grupę aminową, a R⁴ grupę hydrazynową, morfolinową lub dwu(hydroksyetylo)aminową.

20
Sposób według wynalazku wytwarzania związków o wzorze 1 polega na tym, że związek o wzorze 2 poddaje się reakcji redukcji i, jeżeli to jest 25
pożądane, poddaje hydrolitycznej dekarboksylacji tak otrzymany związek o wzorze 1, w którym R¹ i R³ mają wyżej podane znaczenia, R² oznacza grupę aminową, a R⁴ oznacza grupę o wzorze -NR⁷-NHR⁸, w którym jeden z podstawników R⁷ i R⁸ oznacza grupę C₁₋₄-alkoksykarbonyłową,

a drugi atom wodoru i, jeżeli to jest pożądane, alkiluje otrzymany związek, i jeżeli to jest pożądane, tak otrzymaną wolną zasadę o wzorze 1 przeprowadza się w dopuszczalną w farmacji addycyjną sól z kwasem lub otrzymaną addycyjną sól z kwasem przeprowadza w wolną zasadę.

Przekształcania związków o wzorze 2 w związki o wzorze 1 można dokonać w drodze redukcji, katalitycznej, lub, w pewnych przypadkach, za pomocą chlorku cynawego. Korzystnie redukcji dokonuje się katalitycznie, za pomocą palladu na węglu aktywnym, w niższym alifatycznym alkoholu w temperaturze 10 do 40°C.

Związki o wzorze 1, w którym R⁴ oznacza grupę o wzorze -NR⁷-NHR⁸, a każdy z symboli R⁷ i R⁸ oznacza grupę C₁₋₄alkoksykarbonylową można otrzymywać również działając na hydrazynę o wzorze 1, w którym R¹, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, a R⁴ oznacza grupę hydrazynową, odpowiednim chloromrówczanem alkilu lub pirowęglanem dwumetylu, w 0 do 120°C, stosując jako rozpuszczalnik chlorowcowany węglowodór, np. dwuchlorometan lub pirydynę, która spełnia równocześnie rolę czynnika wiążącego kwas.

Dogodnym sposobem wytwarzania addycyjnych soli związków o wzorze 1 z kwasami jest następująca: zasadę o wzorze 1 rozpuszcza się np. w metanolu, etanolu, izopropanolu lub eterze, a do roztworu wkrapla, przy oziębieniu, roztwór odpowiedniego kwasu nieorganicznego w metanolu, etanolu lub eterze lub roztwór odpowiedniego kwasu organicznego w metanolu, etanolu, izopropanolu, eterze lub acetonie. Wytrącony produkt można odsączyć i, jeżeli to jest pożądane, przekrystalizować.

Odpowiednim kwasem nieorganicznym jest kwas solny, bromowodorowy, siarkowy lub fosforowy, a odpowiednim kwasem organicznym kwas winowy, maleinowy, fumarowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, 4-toluenosulfonowy.

Czynność obniżania ciśnienia krwi przez związki otrzymywane sposobem według wynalazku wykazano u kotów obu płci, wagi 2 do 4 kg, narkotyzowanych dootrzewnową dawką 30 mg/kg Pentobarbitalu (kwasu 5-etylo-5-1-metylo-butyluobarbiturowego), według L. A. Geddes: The Direct and Indirect Measurement of Blood Pressure, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1970. Badane substancje podawano w dawkach 5, 2,5 i 1 mg/kg, a jako standard stosowano chlorowodorek 1-hydrazyno-ftalazyny. Wykazywaną przez kilka związków czynność obniżania ciśnienia krwi zestawiono w tablicy I.

Czynność obniżania ciśnienia krwi substancji z przykładu I, badano również na samorzutnie nadciśnieniowych szczurach rasy Wistar-Okamoto *Arzneim-forsch.* 6, 222 (1956): skurczowe ciśnienie krwi mierzono w tętnicy ogonowej, po podaniu doustnym. Substancja z przykładu I przy podaniu doustnym wykazała taką samą skuteczność i trwałość efektu jak Hydralazyna w tej samej dawce. Przewaga substancji z przykładu I nad Hydralazyną polega na wyjątkowo niskiej toksyczności i niewywoływaniu przyspieszenia pracy serca. Dalszą zaletą substancji z przykładu I,

zwłaszcza w przypadku nadciśnienia nerkowego, jest efekt inhibicji katabolizmu prostaglandyn.

Tablica I

Nr przykładu	Obniżenie ciśnienia krwi dawką 1 mg/kg w %	Toksyczność ostra u myszy doustnie LD ₅₀ mg/kg
I	-40	200
II	-80	200
III	-50	200
V	-35	200
Hydralazyna (chlorowodorek 1-hydrazyno-ftalazyny)	-40	200

Wykazywany przez związki otrzymywane sposobem według wynalazku efekt inhibicji izomeryzacji prostaglandyny A (PGAI) mierzono sposobem Jonesa i współpr. (*Biochim. Biophys. Acta* 280, 558, 1972) na preparacie PGAI z osocza krwi świni, natomiast efekt inhibicji dehydrogenazy prostaglandynowej (PCDH) oznaczono sposobem Marraziego i Matschinsky'ego (*Prostaglandins* 1, 373, 1972) na preparacie PGDH z płuca świni. Czynność inhibicji PGAI i PGDH przez kilka substancji zestawiono w tablicy II.

Tablica II

Nr przykładu	I ₅₀ % przy stężeniu PGDH	milimol PGAI
I	0	0,070
Hydralazyna	—	0,09
Estron	0,01	—
Kwas trójiodotyroctowy	0,005	—

I₅₀%, wskaźnik inhibicji, jest stężeniem substancji inhibującej w 50% czynność odpowiedniego enzymu.

Przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Wytwarzanie 3-hydrazyno-6-(3,5-dwumetylo-4-amino-1-pirazolilo)pirydazyny.

9 g 3-hydrazyno-6-(3,5-dwumetylo-4-nitro-1-pirazolilo)piradazyny (sporządzonej według polskiego opisu patentowego nr 115 063) w 250 ml metanolu uwodornia się w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem atmosferycznym, w obecności 2 g palladu na węglu, do pochłonięcia teoretycznej ilości wodoru (około 16 do 20 godzin). Katalizator odsąca się, przeżywa 6% wodnym roztworem kwasu solnego, przesącza odparowuje do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje z wodnego etanolu. Wydajność: 7,4 (70%) dwuchlorowodoru, temperatura topnienia 262—264°C.

W tablicy III zestawiono związki otrzymane sposobem według przykładu I.

Tablica III

Nr przykładu	Nazwa chemiczna związku	Temperatura topnienia, °C	Wydajność* %
II	3-hydrazyno-6-(4-amino-1-pirazolilo)pirydazyna	240—4**	50
III	3-hydrazyno-6-(3,5-dwuetylo-4-amino-1-pirazolilo)pirydazyna	242—245**	44
IV	3-morfolino-6-(3,5-dwumetylo-4-amino-1-pirazolilo)pirydazyna	223—228**	28,5

* = wydajność preparatywna

** = dwuchlorowodorek

Przykład V. Wytwarzanie 3-(2-IIIrzed. butoksykarbonylo-1-hydrazyno)-6-(3,5-dwumetylo-4-amino-1-pirazolilo)pirydazyny.

Związek otrzymuje się sposobem stosując jako materiał wyjściowy 3,5 g (10 mmoli) 3-(2-IIIrzed. butoksykarbonylo-1-hydrazyno)-6-(3,5-dwumetylo-4-nitro-1-pirazolilo)pirydazyny. Wydajność: 1,65 g (51,5%), temperatura topnienia: 195—198°C.

Przykład VI. Wytwarzanie 3-hydrazyno-6-(3,5-dwumetylo-4-amino-1-pirazolilo)pirydazyny.

Mieszaninę 3,19 g (10 mmoli) 3-[2-(III-rzęd. butoksykarbonylo)-1-hydrazyno]-6-(3,5-dwumetylo-4-amino-1-pirazolilo)pirydazyny i 64 ml 20% kwasu solnego utrzymuje się we wrzeniu w czasie 40 minut a następnie zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z alkoholu. Wydajność: 2,19 g, co stanowi 73% wydajności teoretycznej dwuchlorowodoru. Temperatura topnienia 260—264°C.

Substancję wyjściową wytwarza się następująco: etap a. Wytwarzanie 3-chloro-6-(3,5-dwumetylo-4-nitro-1-pirazolilo)pirydazyny.

Do mieszaniny 230 ml stężonego kwasu siarkowego i 230 ml 100% kwasu azotowego dodaje się w czasie 30 minut, w temperaturze 0—5°C 26 g 3-chloro-6-(3,5-dwumetylo-1-pirazolilo)pirydazyny (C.A. 73, 44484 x; 81, 3864 t i 60, 12010). Miesza się całość w temperaturze 25°C w czasie 2 godzin a potem wylewa do 1 l wody. Wypadający osad odsącza się, przemywa wodą i suszy. Wydajność: 26,7 g, co stanowi 84,5%, temperatura topnienia: 161—167°C.

Etap b. Wytwarzanie 3-[2-(III-rzęd. butoksykarbonylo)-1-hydrazyno]-6-(3,5-dwumetylo-4-nitro-1-pirazolilo)pirydazyny.

Mieszaninę 2,29 g (9 mmoli) otrzymanej według etapu a) 3-chloro-6-(3,5-dwumetylo-4-nitro-1-pirazolilo)pirydazyny i 2,64 g (20 mmoli) III-rzęd. butoksykarbonylohydrazyny utrzymuje się w temperaturze 130°C w czasie 2 godzin. Po schłodzeniu miesza się mieszaninę reakcyjną z 25 ml wody. Osad przekrystalizowuje się z 40 ml alkoholu. Wydajność: 1,95 g co stanowi 59%, temperatura topnienia 196—198°C.

Etap c. Wytwarzanie 3-[2-(III-rzęd. butoksykarbonylo)-1-hydrazyno]-6-(3,5-dwumetylo-4-amino-1-pirazolilo)pirydazyny.

3,5 g (10 mmoli) 3-[2-(III-rzęd. butoksykarbonylo)-1-hydrazyno]-6-(3,5-dwumetylo-4-nitro-1-pirazolilo)pirydazyny uwodornia się w 100 ml alkoholu

15 w obecności palladu na węglu aktywnym. Po pobraniu wyliczonej ilości wodoru odsącza się katalizator i mieszaninę oddestylowuje do sucha. Pozostałość przekrystalizowuje się z alkoholu. Wydajność 1,65 g, co stanowi 51,5%, temperatura topnienia: 195—198°C.

Przykład VII. Wytwarzanie 3-hydrazyno-6-(3,5-dwumetylo-4-amino-1-pirazolilo)pirydazyny.

Wychodząc z 2,6-dwumetylo-3,5-heptanodionu w reakcji z 6-chloro-3-pirydazylohydrazyną wytwarza się 3-chloro-6-(3,5-dwumetylo-1-pirazolilo)pirydazynę, którą nitruje się a potem wymienia się atom chloru na hydrazynę i tak utworzony związek poddaje się redukcji w sposób opisany w przykładzie I. do 3-hydrazyno-6-(3,5-dwumetylo-4-amino-1-pirazolilo)pirydazyny.

Przykład VIII. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 3-hydrazyno-6-(3,5-dwumetylo-4-amino-1-pirazolilo)pirydazyny.

35 Mieszaninę 2,82 g (10 mmoli) 3-chloro-6-(3,5-dwumetylo-4-nitro-1-pirazolilo)pirydazyny i 2,64 g (20 mmoli) III-rzęd. butoksykarbonylohydrazyny utrzymuje się w temperaturze 130°C w czasie 2 godzin. Po schłodzeniu całość miesza się z 25 ml wody, odsącza osad, przemywa go wodą i suszy. Produkt surowy wodoruje się w obecności 100 ml metanolu i 1 g palladu na węglu aktywowanym przy ciśnieniu atmosferycznym. Po pobraniu wyliczonej ilości wodoru odsącza się katalizator przemywając go alkoholem. Przesąc i przemywki łączy się i oddestylowuje. Pozostałość w 50 ml 20% kwasu solnego utrzymuje we wrzeniu w czasie pół godziny. Po zateżeniu do sucha pozostałość przenosi się do alkoholu, sączy i suszy. Wydajność: 35%, temperatura topnienia 243—246°C.

Wytwarzanie substancji wyjściowej.

Etap a. Wytwarzanie 3-chloro-6-(3,5-dwumetylo-1-pirazolilo)pirydazyny.

55 Mieszaninę 12,8 g (0,1 mola) 3,5-heptanodionu, 14,5 g (0,1 mola) 6-chloro-3-pirydazylohydrazyny i 145 ml alkoholu utrzymuje się we wrzeniu w czasie 6 godzin. Po oddestylowaniu alkoholu pozostałość przekrystalizowuje się z izopropanolu. Wydajność 12,1 g, co stanowi 51%, temperatura topnienia: 103—104°C.

Etap b. Wytwarzanie 3-chloro-6-(3,5-dwumetylo-4-nitro-1-pirazolilo)pirydazyny.

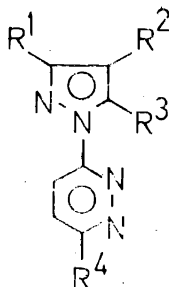
Postępując w sposób opisany w etapie a) przykładu VI, ale wychodząc z 2,37 g (0,01 mola) 3-chlo-

ro-6-(3,5-dwuetylo-1-pirazolilo)-pirydazyny otrzymuje się 1,55 g pożądanego produktu, co stanowi 55% wydajności o temperaturze topnienia 83–85°C.

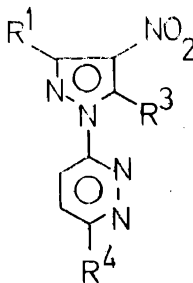
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-(1-pirazolilo)pirydazyny o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub rodnik C_{1–6}alkilowy, C_{2–4}hydroksyalkilowy, C_{3–6}cykloalkilowy lub fenyłowy, R² oznacza grupę o wzorze -NR⁵R⁶, w którym R⁵ i R⁶ są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik C_{1–4}alkilowy lub C_{2–4}hydroksyalkilowy, R³ oznacza atom wodoru, rodnik C_{1–6}alkilowy, C_{2–4}hydroksyalkilowy, C_{3–6}cykloalkilowy lub fenyłowy, atom chloru lub grupę wodorotlenową, aminową lub metoksyłową, a R⁴ oznacza grupę karbamiłową, cyjanową lub grupę o wzorze -NR⁷-NHR⁸, w którym R⁷ i R⁸ są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, rodnik C_{1–4}alkilowy, C_{2–4}hydroksyalkilowy lub C_{1–4}alkoksykarbonyłowy, grupę o wzorze -NR⁹R¹⁰,

w którym R⁹ i R¹⁰ są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik C_{1–5}alkilowy, C_{2–4}hydroksyalkilowy, C_{3–6}cykloalkilowy, fenyłowy lub benzylowy, lub -NR⁹R¹⁰, oznacza pierścień morfolinowy, piperidynowy lub piperazynowy oraz dopuszczalnych w farmacji addycyjnych soli tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji redukcji związek o wzorze 2, w którym R¹, R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie i jeżeli to jest pożądané, poddaje hydrolitycznej dekarboksylacji tak otrzymany związek o wzorze 1, w którym R¹ i R³ mają wyżej podane znaczenia, R² oznacza grupę aminową, a R⁴ oznacza grupę o wzorze -NR⁷-NHR⁸, w którym jeden z podstawników R⁷ i R⁸ oznacza grupę C_{1–4}alkoksykarbonyłową, a drugi atom wodoru i, jeżeli to jest pożądané, alkuluje otrzymany związek i, jeżeli to jest pożądané, tak otrzymaną wolną zasadę o wzorze 1 przeprowadza się w dopuszczalną w farmacji addycyjną sól z kwasem lub otrzymaną addycyjną sól z kwasem przeprowadza w wolną zasadę.



WZOR 1



WZOR 2