



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244682

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 13 06 78
(21) PV 8726-83
(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 06 77
(GO-1372) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 15 04 88

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 237/20
C 07 D 237/22
C 07 C 109/14
// A 61 K 31/50

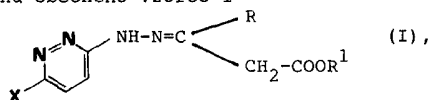
(72) Autor vynálezu

(73) Majitel patentu

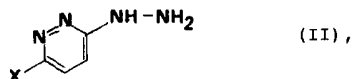
SZILÁGYI GÉZA dr.; KASZTREINER ENDRE dr.; KOSÁRY JUDIT dr.;
MÁTYUS PÉTER, HUSZTI ZSUZSA dr.; CSEH GYÖRGY dr.; KENESSEY ÁGNES dr.;
TARDOS LÁSZLÓ dr.; KÓSA EDIT dr.; JASZLITS LÁSZLÓ, ELEK SÁNDOR dr.;
ELEKES ISTVÁN dr.; POLGÁRI ISTVÁN dr., BUDAPEST (MLR)
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT, BUDAPEST (MLR)

(54) Způsob výroby nových derivátů pyridazinyldiazonu

Způsob výroby nových derivátů pyridazinyldiazonu obecného vzorce I



jakož i jejich fyziologicky vhodných adičních solí s kyselinami, přičemž se derivát hydrazinu obecného vzorce II



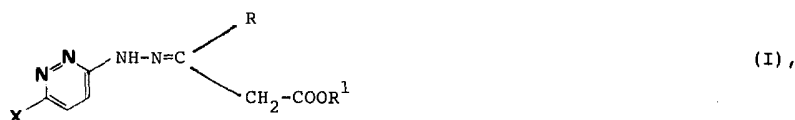
nechá reagovat s eterem obecného vzorce III



a vzniklá zásada se popřípadě převede reakcí s farmaceuticky vhodnou kyselinou v adiční sůl s kyselinou.

Vyráběné sloučeniny mají výrazný účinek na snížení krevního tlaku.

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů pyridazinyldiazonu obecného vzorce I



ve kterém

- X znamená atom chloru nebo morfolinovou skupinu,
 R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části a
 R¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

jakož i jejich adičních solí s fyziologicky vhodnými kyselinami.

V knize od S. M. Rapaporta "Med. Biochemie", nakl. VEB-Verlag Volk und Gesundheit, Berlín, 1965, str. 720 se uvádí, že v lidském organismu i v organismu vyšších zvířat je hlavně noradrenalin regulátorem krevního tlaku. Dále je uvedeno v knize od O. Schiera a A. Marxera "Arzneimittelforschung", nakl. Birkhäuser, Basilej, 1969, sv. 13, str. 107, že je možno snížit abnormálně vysoký krevní tlak inhibicí biosynthese noradrenalinu; při této biosynthese se v prvním stupni hydrolyzuje tyrosin, kterážto reakce je katalyzována enzymem tyrosinhydroxylázou, třetím stupněm této biosynthese je β -hydroxylace dopaminu, při níž jako katalyzátor slouží enzym dopamin- β -hydroxyláza.

Nyní bylo zjištěno, že nové deriváty pyridazinyldiazonu, připravené způsobem podle vynálezu, se překvapivě vyznačují inhibičním účinkem na oba výše uvedené enzymy - tyrosinhydroxylázu a i dopamin- β -hydroxylázu, čímž je možno zbrzdit biosyntézu noradrenalinu, takže se těmito novými sloučeninami obecného vzorce I dosáhne velmi význačného a trvalého účinku při snižování krevního tlaku.

Předmětem vynálezu je proto způsob výroby nových derivátů pyridazinyldiazonu obecného vzorce I, popřípadě jejich fyziologicky vhodných adičních solí s kyselinami, kterýžto způsob se vyznačuje tím, že se derivát hydrazinu obecného vzorce II



ve kterém X má výše uvedený význam, nechá reagovat s esterem obecného vzorce III



ve kterém

R a R¹ mají výše uvedený význam,

a vzniklá zásada se popřípadě převede reakcí s farmaceuticky vhodnou kyselinou v adiční sůl s kyselinou.

Způsobem podle vynálezu je možno připravit zejména i léčiva s účinkem převážně na snížení krevního tlaku tím, že se alespoň jeden ze získaných nových derivátů pyridazinyldiazonu obecného vzorce I nebo jeho fyziologicky vhodná adiční sůl s kyselinou, popřípadě společně s jinými farmakologicky účinnými sloučeninami a/nebo s obvyklými nosiči, popřípadě pomocnými látkami, převede známým způsobem na léčiva v podobě tablet, čípků, injekčních roztoků, emulzí, suspenzí apod.

Z výchozích látek obecného vzorce II, používaných při způsobu podle vynálezu, jsou z literatury známy: 3-chlor-pyridazin-6-yl-hydrazin (Yakugaku Zasshi, 75, 1955, str. 778, popřípadě Chemical Abstracts 50, 1956, str. 4 970b). 4-hydrazino-3,6-dichlorpyridazin (Pharm. Bull., 5, 1957, str. 376); pyridazin-3-yl-hydrazin (Bull. Soc. Chim. France, 1959, str. 1793); 3-metylpyridazin-6-yl-hydrazin (J. Pharm. Soc. Jap., 75, 1955, str. 776); 3-kyanopyridazin-6-yl-hydrazin (maďarský patentový spis č. 165 304 a kromě toho pyridazinyl-hydraziny substituované aminoskupinou (např. J. Med. Chem., 18, 1975, str. 741). V níže uvedených příkladech je blíže pojednáno i o pyridazinylhydrazinech, které nebyly až dosud popsány.

Estery obecného vzorce III, používané jako výchozí látky, se obecně připraví tak, že se acetáty alkyltrifenylfosforanilidů nechají reagovat s chloridy kyselin a vzniklé acyl-ylidy se podrobí pyrolýze (Liebigs Annalen 1977, str. 282).

K výrobě adičních solí sloučenin obecného vzorce I s kyselinami se volná zásada účelně rozpustí v rozpouštědle, např. v éteru, metanolu, etanolu nebo isopropylalkoholu, a ke vzniklému roztoku se za chlazení přikape metanolicný, etanolicný nebo éterický roztok příslušné anorganické kyseliny nebo se přidá roztok organické kyseliny v metanolu, etanolu, isopropylalkoholu éteru nebo acetonu. Vyloučená sůl se odfiltruje a překrystaluje.

Jako anorganické kyseliny se výhodně používá kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny sírové nebo kyseliny fosforečné, jako organické kyseliny výhodně kyseliny vinné, kyseliny maleinové, kyseliny fumarové, kyseliny metansulfonové, kyseliny etansulfonové nebo kyseliny 4-toluensulfonové.

Účinek sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, spočívající v inhibici tyrosin-hydroxylázy in vitro, byl stanoven metodou Nagatsuho (Anal. Biochem, 9, str. 122 [1964]) na homogenizátu z nadledvinek krysy. Radioaktivní tyrosin byl přečištěn postupem podle Ikedy (J. Biol. Chem., 241, str. 4 452, [1966]). Tyrosinhydroxylázová aktivita homogenizátu z nadledvinek krysy činila $0,64 \pm 0,08$ nmol/mg bílku a 1 hodinu. Aktivita dopamin- β -hydroxylázy byla stanovena na částečně přečištěném preparátu z hovězích nadledvinek, přičemž bylo použito poněkud upravené metody Nagatsuho (B. B. Acta, 139, str. 319 [1967]). Preparát z hovězích nadledvinek měl měrnou aktivitu 780 ± 50 nmol/mg bílku a 1 hodinu.

Inhibující účinek několika sloučenin podle vynálezu je uveden v následující tabulce I.

T a b u l k a I

Sloučenina z příkladu	Koncentrace sloučeniny (mol/litr)	Inhibiční vliv na působení tyrosin- hydroxylázy	
		dopamin- β - hydroxylázy	(%)
1	10^{-4}	36	50
	10^{-5}	10	0
2	10^{-4}	100	100
	10^{-5}	50	87
3	10^{-4}	-	73
	10^{-5}	-	44

T a b u l k a I pokračování

Sloučenina z příkladu	Koncentrace sloučeniny (mol/litr)	Inhibiční vliv na působení	
		tyrosin- hydroxylázy	dopamin- β - hydroxylázy (%)
kyselina fusarová	10^{-4}	0	100
	10^{-5}	0	100
DL- α -metyl- -4-hydroxyfenyl- alanin	10^{-4}	100	0
	10^{-5}	60	0

Účinek sloučenin podle vynálezu na snížení krevního tlaku byl zkoumán na spontánně hypertenzivních krysách (Wistar-Okamoto) (Arzn. Forsch., 6, str. 222[1956]). Systolický krevní tlak v ocasní tepně neuspaných zvířat byl měřen nepřímou metodou 4, 24, 48 a 72 hodiny po orální aplikaci zkoumaných sloučenin. Účinek několika sloučenin podle vynálezu na snížení krevního tlaku je uveden v tabulce II.

T a b u l k a II

Sloučenina z příkladu	Dávka mg/kg	Snížení krevního tlaku		Akutní toxicita LD ₅₀ na myši (mg/kg p.o.)
		4 hodiny po aplikaci	24 hodiny	
1	50	-25	-11	>200
2	50	-25	-25	530
3	50	-18	-23	>200
kyselina fusarová	50	-33	0	80 (i.p.)

Výsledky biochemických a farmakologických pokusů dokazují, že k dlouhodobému a značnému snížení krevního tlaku dochází současně s inhibičním účinkem na působení enzymu. Therapeuticky účinná denní dávka sloučenin obecného vzorce I činí 50 až 3 000 mg/kg.

Vynález je blíže objasněn dále uvedenými příklady provedení.

P ř í k l a d 1

1,2-bis-(metoxykarbonyl)etyliden-(3-chlorpyridazin-6-yl)-hydrazin.

Ke směsi 14,45 g (0,1 molu) 3-chlorpyridazin-6-yl-hydrazinu se 100 ml dioxanu se za míchání při teplotě místnosti přikape během 30 minut 14,21 g (0,1 molu) dimetylésteru acetylendikarboxylové kyseliny v 75 ml dioxanu. Směs se míchá ještě 5 hodin, načež se dioxan odpaří za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z alkoholu. Výtěžek činí 19,5 g (68,5 %) teplota tání 138 až 141 °C.

Stejným postupem se připraví i 3-etoxykarbonylprop-2-yliden-(3-chlorpyridazin-6-yl)hydrazin (příklad 2) v 38,5% výtěžku.

P ř í k l a d 2

3-etoxykarbonyl-prop-2-yliden-(3-chlorpyridazin-6-yl)hydrazin

Směs 1,45 g (10 mmolů) 3-chlor-6-pyridazinyldiazinu, 1,12 g (10 mmolů) etylesteru kyseliny tetrolové, 20 ml etanolu a 2 kapek 10% etanolového roztoku kyseliny chlorovodíkové se za míchání zahřívá 5 hodin pod zpětným chladičem k varu, načež se ponechá stát přes noc a pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se rozetře s éterem, zfiltruje a vysuší. Výtěžek činí 0,98 g (38,5 %). Teplota tání 124 až 126 °C.

P ř í k l a d 3

2-etoxykarbonyl-et-1-yliden-(3-chlorpyridazin-6-yl)hydrazin

Postupuje se jako v příkladu 1, jen se jako výchozí látky použije etylesteru kyseliny propiolové. Výtěžek činí 65 %, teplota tání je 115 až 117 °C.

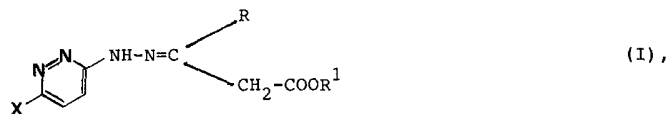
P ř í k l a d 4

2-etoxykarbonyl-et-1-yliden-(3-morfolinopyridazin-6-yl)hydrazin

Postupuje se jako v příkladu 1, jen se jako výchozí sloučeniny použije 3-morfolino-pyridazin-6-yl-hydrazinu, který se nechá reagovat s etylesterem kyseliny propiolové. Výtěžek činí 43 %, teplota tání je 180 až 184 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby nových derivátů pyridazinyldiazonu obecného vzorce I



ve kterém

- X znamená atom chloru nebo morfolinovou skupinu,
 R znamená atom vodíku, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části a
 R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

jakož i jejich fyziologicky vhodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se derivát hydrazinu obecného vzorce II



ve kterém

X má výše uvedený význam,

nechá reagovat s esterem obecného vzorce III



ve kterém

R a R¹ mají výše uvedený význam,

a vzniklá zásada se popřípadě převede reakcí s farmaceuticky vhodnou kyselinou v adiční sůl s kyselinou.