



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

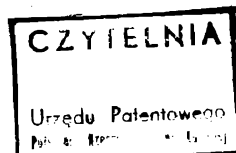
Zgłoszono: 13.06.78 (P. 207592)

Pierwszeństwo: 13.06.77 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 07.05.79

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1982

Int. Cl.² C07D 237/20



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R. T.,
Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pirydazylohydrazonów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pirydazylohydrazonów o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub chloru, rodnik alkilowy o 1 do 4 atomach węgla lub grupę metoksyłową, wodorotlenową, karbamylową lub cyjanową; R² oznacza atom wodoru lub chloru lub grupę o wzorze NR⁷R⁸, w którym R⁷ i R⁸ niezależnie oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1 do 5 atomach węgla lub rodnik hydroksyalkilowy o 2 do 4 atomach węgla lub R⁷ i R⁸ łącznie z atomem azotu, z którym są związane, tworzą pierścień morfolinowy, piperidynowy, piperazynowy lub N-metylopiperazynowy; a K oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, w których to wzorach R³ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1 do 10 atomach węgla, cykloalkilowy o 3 do 7 atomach węgla, trójkfluorometylowy, fenyłowy, ewentualnie podstawiony atomem chloru, grupą nitrową, grupą metoksyłową lub kilkoma grupami metoksyłowymi, rodnik pirydylowy lub grupę alkoksykarbonyłową, mającą w części alkoksylowej 1 do 4, atomów węgla, R⁴ i R⁵ niezależnie oznaczają atom wodoru rodnik alkilowy o 1 do 4 atomach węgla lub alkoksykarbonyłowy, mający w części alkoksylowej 1 do 4 atomów węgla, R⁶ oznacza atom wodoru, grupę karboksylową lub grupę o wzorze CO₂R⁹, w którym R⁹ oznacza rodnik alkilowy o 1 do 9 atomach węgla, hydroksyalkilowy o 2 do 4 atomach węgla, cykloalkilowy o 3 do 7 atomach węgla lub grupę —CONHNH₂ lub —CONH₂, n oznacza liczbę całkowitą 0 do 5, Q oznacza jedno- lub dwupierścieniowy rodnik alkilowy o 3 do 10 atomach węgla, a R¹⁰ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1 do 6 atomach węgla, z tym ograniczeniem, że jeżeli R³ oznacza atom

2

wodoru lub rodnik alkilowy o 1 do 6 atomach węgla, R⁴ i R⁶ razem oznaczają atom wodoru a n oznacza liczbę 0, to R⁵ nie może oznaczać rodnika alkilowego o 1 do 4 atomach węgla; oraz dopuszczalnych w farmacji soli tych związków.

Korzystnymi pirydazylohydrazonami o wzorze 1 są te, w których R² jest atomem chloru lub grupą dwu(2-hydroksyetylo)aminową, dwubenzylaminową lub morfolinową, R³ jest rodnikiem metylowym, fenyłowym lub pirydylowym, R⁴ i R⁵ są atomami wodoru lub grupami metylowymi, R⁶ jest grupą karboksylową, estrową lub karboksamidową, Q jest pierścieniem cykloheksanu lub bornanu, R¹⁰ jest atomem wodoru lub rodnikiem metylowym, a n jest liczbą 0, 1 lub 2.

Wiadomo, że najważniejszym czynnikiem regulującym ciśnienie krwi w ograniczonym człowieku i wyższych zwierząt jest noradrenalina (patrz S.M. Rapoport: Med. Biochemie; VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 720/1965/). Patologicznie wysokie ciśnienie krwi można więc obniżyć inhibitując biosyntezę noradrenaliny (O. Schier i A. Marxer: Arzneimittelforschung, Vol. 13., Birkhäuser Verlag, Bazylea, str. 107 (1969/)). Pierwszym etapem biosyntezy jest hydroksylacja tyrozyny z udziałem enzymu — hydroksylazy tyrozynowej, spełniającego rolę biokatalizatora, natomiast w trzecim etapie następuje β-hydroksylacja dopaminy, w której biokatalizatorem jest enzym — β-hydroksylaza dopaminowa.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że nowe pirydazylohydrazony o wzorze 1 wykazują znaczną czynność inhibitowania hydroksylazy tyrozynowej i β-hydroksylazy

dopaminowej, przez co inhibują biosyntezę noradrenaliny i przejawiają utrzymującą się długi czas czynność obniżania ciśnienia krwi.

Według wynalazku, związki o wzorze 1 i dopuszczalne w farmacji sole tych związków wytwarza się w ten sposób, że na związek o wzorze 4, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, działa się związkiem o wzorze 5 lub 6, w których to wzorach R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , Q i n mają wyżej podane znaczenia, otrzymując związki o wzorze 1, w którym K oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, w których to wzorach R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , Q i n mają wyżej podane znaczenia; lub w przypadku gdy na związek o wzorze 4, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenia, działa się związkiem o wzorze 5 lub 6, w których to wzorach R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , Q i n mają wyżej podane znaczenia, a R^6 oznacza grupę karboksylową, wówczas na otrzymany kwas o wzorze 7 lub 8, w których to wzorach R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , Q i n mają wyżej podane znaczenia lub na reaktywną pochodną tego kwasu działa alkoholem o wzorze R^9OH , w którym R^9 ma wyżej podane znaczenie — w przypadku wytwarzania estrów III rz. butylowych izobutylenem lub III rz. butanolem — lub hydrazyną lub amoniakiem, otrzymując związki o wzorze 1, w którym K oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, w których to wzorach R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , Q i n mają wyżej podane znaczenia, a R^6 oznacza grupę o wzorze CO_2R^9 , w którym R^9 ma wyżej podane znaczenie lub grupę $-CONHNH_2$ lub $-CONH_2$, i ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza w addycyjną sól z dopuszczalnym w farmacji kwasem.

W korzystnym wykonaniu sposobu według wynalazku, związki o wzorach 4 i 5 lub 6 przeprowadza się w związki o wzorze 1 doprowadzając do reakcji obu reagentów w wodzie lub w organicznym rozpuszczalniku, korzystnie w eterze, jak eter dwuetylowy lub czterowodorofuran, w niższych alifatycznych alkoholach lub w aromatycznych węglowodorach, jak benzen, toluen lub ksylen, w temperaturze 10 do 140°C. W pewnych przypadkach korzystne jest dodanie do mieszaniny reakcyjnej kwasowego katalizatora, np. kwasu 4-toluenosulfonowego lub solnego.

Spośród materiałów wyjściowych o wzorze 4, w literaturze opisano następujące związki: 3-chloro-6-pirydazylohydrazynę [Yakugaku Zasshi, **75**, 778 (1955); C.A. **50**, 4970b (1956)]; 3,6-dwuchloro-4-pirydazylohydrazynę [Pharm. Bull., **5**, 376 (1957)]; 3-pirydazylohydrazynę [Bull. soc. chim. France, 1793 (1959)]; 3-metylo-6-pirydazylohydrazynę [J. Pharm. Soc. Jap., **75**, 776 (1955)]; 3-cyjano-6-pirydazylohydrazynę [węgierski opis patentowy nr. 165 304] oraz pirydazylohydrazyny podstawione grupami aminowymi (patrz np. J. Med. Chem., **18**, 741 (1975)). Inne pirydazylohydrazyny o wzorze 4, które według obecnego stanu techniki są nowe, opisane są poniżej przy omawianiu wyników doświadczalnych.

Związki o wzorze 5 są znane. Estry kwasów karboksylowych można otrzymać przykładowo w reakcji Grignarda odpowiednich związków cyjanowych lub przez alkoksycarbonylowanie odpowiednich pochodnych metyloketonów [patrz J. Am. Chem. Soc., **63**, 2252 (1941) oraz **67**, 2197 (1945)]. Inny znany sposób wytwarzania związków o wzorze 5 polega na poddaniu odpowiednich mieszanym bezwodnikom reakcji Grignarda (Tetrahedron, **33**, 595 (1977)).

Amidy kwasowe i hydrazydy kwasowe można otrzymać działając na odpowiedni ester odpowiednią aminą lub hydrazyną [patrz np. Chem. Ber., **35**, 583 (1902); Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, **3**, 676).

Spośród związków o wzorze 6, cykloalkanony podstawione w położeniu 2 grupą alkoksycarbonylową otrzymuje się działając na odpowiedni cykloalkanon szczawianem alkilu w obecności alkoholu sodu (patrz np. Org. Synth., **II**, 531).

2-karboksyamidocykloalkanony otrzymuje się kondensując odpowiedni cykloalkanon z mocznikiem i hydrolizując otrzymany związek spiro za pomocą kwasu (J. fuer Prakt. Chemie, **318**, 773 (1976)).

Związki o wzorze 6, w których R^6 jest atomem wodoru, są łatwo dostępnymi w handlu cyklicznymi ketonami, jak kamfora, karwon lub 2-metylocykloheksanon.

Reakcję związków o wzorze 4 ze związkami o wzorze 5 lub 6, w których R^6 oznacza grupę karboksylową prowadzącą do kwasów o wzorze 7 lub 8, korzystnie prowadzi się w sposób analogiczny do reakcji o wzorze 4 ze związkami o wzorze 5, prowadzącej do związków o wzorze 1.

Związki wyjściowe o wzorze 5 i 6, w których R^6 oznacza grupę karboksylową zwykle otrzymuje się w drodze łagodnej hydrolizy zasadowej odpowiednich estrów karboksylowych [patrz np. J. Am. Chem. Soc., **81**, 2598 (1959); Liebigs Ann., **699**, 33 (1966) oraz **317**, 98 (1901); Chem. Ber., **72**, 919 (1939)].

Związki o wzorze 7 lub 8 korzystnie przeprowadza się w związki o wzorze 1 jak niżej opisano.

Przy wytwarzaniu związków o wzorze 1 o charakterze estru, tj. związków, w których K jest grupą o wzorze 2 lub 3, a R^6 oznacza grupę CO_2R^9 ma wyżej podane znaczenie, w pierwszym etapie związki o wzorze 7 lub 8 przeprowadza się w chlorki kwasowe, stosując w tym celu chlorek tionylu.

Jako rozpuszczalnik można zastosować nadmiar chlorku tionylu lub przeprowadzić reakcję w chlorowanym węglowodorze, jak chloroform lub dwuchloroetan lub w węglowodorze, jak benzen. Na otrzymany chlorek kwasowy działa się alkoholem o wzorze R^9OH lub alkoholanem metalu alkalicznego o tym samym rodniku R^9 , korzystnie w nadmiarze alkoholu, w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia alkoholu.

Estry matylowe lub etylowe można również otrzymać działając na kwas o wzorze 7 lub 8 metanolem lub etanolem zawierającym gazowy chlorowodór.

W celu wytworzenia hydrazyny kwasowej, tj. związku o wzorze 1, w którym K oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, a R^6 oznacza grupę o wzorze $-CONHNH_2$, zaleca się działać na ester metylowy lub etylowy, otrzymany z odpowiedniego związku o wzorze 7 lub 8, jak wyżej opisano, hydrazyną w roztworze metanolem lub etanolem.

W celu wytworzenia amidu kwasowego, tj. związku o wzorze 1, w którym K oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, a R^6 oznacza grupę $CONH_2$, na ester metylowy lub etylowy, sporządzony z odpowiedniego kwasu o wzorze 7 lub 8, jak wyżej opisano, działa się amoniakiem w roztworze metanolem lub etanolem.

Związki o wzorze 1 korzystnie przeprowadza się w addycyjne sole z kwasami przez rozpuszczenie zasady o wzorze 1 np. w eterze, metanolu lub w izopropanolu i dodanie do otrzymanego roztworu, roztworu odpowiedniego nieorganicznego kwasu w metanolu etanolu lub eterze lub roztworu odpowiedniego organicznego kwasu w metanolu, etanolu, izopropanolu, eterze lub acetonie. Dodawanie kwasu prowadzi się powoli, oziębiając roztwór. Wytrącony osad odsadza się i jeżeli to jest konieczne, przekrystalizowuje.

Korzystnymi spośród odpowiednich kwasów nieorganicznych są kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy i kwas fosforowy, a spośród kwasów organicz-

nych winowy, maleinowy, fumarowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy i 4-toluenosulfonowy.

Aktywność inhibitowania hydroksylazy tyrozynowej in vitro (aktywność inhibitowania TH) nowych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku badano sposobem według Nagatsu, Anal. Biochem., 9, 122 (1964) na homogenacie nadnercza szczura. Radioaktywną tyrozinę oczyszczano sposobem opracowanym przez Ikedę (J. Biol. Chem., 241, 4452 (1966)). Aktywność TH homogenatu nadnercza szczura wynosiła $0,64 \pm 8$ nmoli/mg białka/60 minut.

Aktywność inhibitowania β -hydroksylazy dopaminowej (aktywność inhibitowania DBH) badano na preparatach nadnercza wołu (gru. zoł), zmodyfikowaną wersją metody Nagatsu (B.B. Acta, 139, 319 (1967)). Aktywność właściwa preparatu nadnercza wołu wynosiła 780 ± 50 nmoli/mg białka/60 minut.

Porównanie czynności inhibitującej związków o wzorze 1 z czynnością związków znanych przedstawiono w tablicy 1.

Tablica 1

Związek z przykładu nr	Stężenie związku mol/litr	Aktywność inhibitowania enzymu %	
		TH	DBH
1	2	3	4
III	10^{-4}	100	80
	10^{-5}	75	0
XII	10^{-4}	100	84
	10^{-5}	85	10
XIII	10^{-4}	95	90
	10^{-5}	40	10
XV	10^{-4}	100	88
	10^{-5}	50	32
XVII	10^{-4}	85	70
	10^{-5}	33	10
XVIII	10^{-4}	100	88
	10^{-5}	50	32
XIX	10^{-4}	82	75
	10^{-5}	30	10
XX	10^{-4}	100	100
	10^{-5}	50	87
XLI	10^{-4}	92	0
	10^{-5}	50	0
XXII	10^{-4}	100	100
	10^{-5}	50	56
XXIII	10^{-4}	—	70
	10^{-5}	—	50
XXIV	10^{-4}	—	100
	10^{-5}	—	50
XXVIII	10^{-4}	0	90
	10^{-5}	0	71
XXIX	10^{-4}	50	70
	10^{-5}	0	47
XXX	10^{-4}	50	70
	10^{-5}	0	22
XXXIV	10^{-4}	—	100
	10^{-5}	—	40
XXXVII	10^{-4}	—	100
	10^{-5}	—	41

cd. Tablicy 1

1	2	3	4
XLIX	10^{-4}	—	66
	10^{-5}	—	50
L	10^{-4}	—	73
	10^{-5}	—	0
LII	10^{-4}	65	30
	10^{-5}	40	0
LV	10^{-4}	—	50
	10^{-5}	—	0
LXII	10^{-4}	—	60
	10^{-5}	—	—
kwas fuzarowy	10^{-4}	0	100
	10^{-5}	0	100
D,L- α -metylo-4-hydroksyfenyloalana	10^{-4}	100	0
	10^{-5}	60	0

Czynność obniżania ciśnienia krwi nowych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku badano na szczurach z samoistnie podwyższonym ciśnieniem krwi (szczury rasy Wistar-Okamoto), sposobem opisanym w Arzn. Forsch., 6, 222 (1956). Skurczowe ciśnienie krwi nie śpiących zwierząt mierzono w tętnicy ogona, w 4, 24, 48 i 72 godziny po doustnym podaniu badanego związku. Uzyskane wyniki zestawiono w tablicy 2.

Tablica 2

Związek z przykładu nr.	Obniżenie ciśnienia krwi, % dawka 50 mg/kg		Toksyčność ostra (LD ₅₀) u myszy mg/kg, doustnie
	4 go- dziny	24 go- dziny	
X	—41*	—26*	< 200
XVII	—23	—13	300
XIX	—8	—9	> 200
XX	—25	—25	530
XXIII	—21	—8	200
XXV	—33	—17	200
XXVI	—38	—29	200
XXVIII	—29	—25	> 200
XXIX	—30	—15	250
XXX	—31	—14	250
XXXVIII	—34	—27	200
XLIII	—32	—18	200
XLVIII	—33*	—8*	200
XLIX	—22+	—13+	< 200
L	—28+	—30+	200
LII	—21	—9	400
LIII	—32	—27	200
LV	—39	—14	> 200
LVI	—20+	0+	> 200
LVII	—28*	—16*	200
LXII	—29	—26	200
kwas fuzarowy	—33	0	80 (do- otrzewnowo)

. = 1,25 mg/kg

* = 2,5 mg/kg

+ = 20 mg/kg

Spośród badanych związków, otrzymane w przykładach X, XVII, XX, XXIII, XXV, XXVI, XXVIII, XXX, XXXVIII, XLIII, XLVIII, XLIX, L, LII, LIII, LV, LVI, LVII, LXII, wykazują znaczną czynność obniżania ciśnienia krwi ($\geq -15\%$). Działanie związków z przykładów XXIX i XXX trwało w ciągu 72 godzin, przy podaniu ich w dawce 50 mg/kg. W dawce 20 mg/kg działały w ciągu 48 godzin. Toksyczność ostra przy podawaniu doustnym, a stąd wskaźnik terapeutyczny u szczura również jest korzystny.

Badania biochemiczne i farmakologiczne wykazały długo utrzymującą się i silną aktywność obniżania ciśnienia krwi i silne inhibitowanie enzymów. Związki o wzorze 1 można stosować w lecznictwie w dawce 50 do 3000 mg dziennie.

Przykład I. 1,7,7-trójmetylo-2-bicyklo [2.2.1] heptylideno- (3- chloro-6-pirydazylo)hydrazyna.

Sposób a). Mieszaninę 30,4 g (0,2 mola) kamfory, 29 g (0,2 mola) 3-chloro-6-pirydazylohydrazyny, 500 ml etanolu i 50 ml lodowatego kwasu octowego utrzymuje się w ciągu trzech godzin w temperaturze wrzenia. Pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość miesza z 200 ml wody i przy oziębieniu doprowadza do odczynu obojętnego, za pomocą 10% roztworu węgla sodu. Wytrącony osad odsacza się, przemycza wodą do odczynu obojętnego i suszy. Krystalizacja z etanolu daje 37,8 g (67,5%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 103—105 °C.

Chlorowodorek otrzymanego związku sporządza się zawieszając zasadę w eterze i wysycając zawiesinę suchym gazowym chlorowodorem. Wytrącony osad odsacza się, przemycza eterem i suszy. Temperatura topnienia otrzymanej soli addycyjnej wynosi 178 °C (z rozkładem).

Sposób b). Mieszaninę 3,04 g (20 mmoli) kamfory, 2,9 g (20 mmoli) 3-chloro-6-pirydazylohydrazyny, 50 ml etanolu i 2 kropel stężonego kwasu solnego utrzymuje się w ciągu 1,5 godziny w stanie wrzenia. Przerabiając mieszaninę jak w sposobie a) otrzymuje się 3,2 g (57%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 102—105 °C.

Sposób c). W naczyniu wyposażonym w oddzielną wodę Dean-Starka utrzymuje się w stanie wrzenia mieszaninę 3,04 g (20 mmoli) kamfory, 2,9 g (20 mmoli) 3-chloro-6-pirydazylohydrazyny, 70 ml benzenu i 0,1 g kwasu 4-toluenosulfonowego, do oddzielenia obliczonej ilości wody. Przerabiając mieszaninę jak w sposobie a) otrzymuje się 3,3 g (58,5%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 103—105 °C.

W tablicy 3 zestawiono związki o wzorze 1 i addycyjne sole tych związków z kwasami, otrzymane wyżej podanym sposobem.

Tablica 3

Przykład nr	Związek	Temperatura topnienia (°C)	Wydajność* (%)
1	2	3	4
II	2,2-dwumetylo-3-bicyklo-[2.2.1] heptylideno-A	168 (b)**	78,5
III	1,7,7-trójmetylo-2-bicyklo-[2.2.1] heptylideno-B	133—135	60

Tablica 3 ciąg dalszy

1	2	3	4
IV	1-(2,6,6-trójmetylo-1-cykloheksenylo)-1-etylideno-A	180—182	58,5
V	1-metylo-4-izopropenylo-2-cykloheks-6-enylideno-A	137—138	57
VI	1,7,7-trójmetylo-2-bicyklo-[2.2.1] heptylideno-/3-(4-metylo-1-piperazynylo)/-6-pirydazylo/hydrazyna	201—204	40,5
VII	1-(2-bicyklo [2.2.1] hept-5-enylo)-1-etylideno-A	91—93	30,5
VIII	1-metylo-4-izopropylideno-3-cykloheksylideno-A	130—132	38,5
IX	1-metylo-4-izopropylideno-3-cykloheksylideno-A	132—135	32
X	cykloheksylideno-D	159—161	42,5
XI	2-(etoksykarbonylo)-1-cykloheksylideno-D	58—60**	79
XII	cykloheksylideno-B	134—136	17
XIII	1-fenylo-1-etylideno-B	153—156	44,5
XIV	cykloheksylideno-C	104—105	58
XV	2-metylo-1-cykloheksylideno-A	115—118	63
XVI	2,6-dwumetylo-1-cykloheksylideno-A	92—93	58,5
XVII	2-(etoksykarbonylo)-1-cykloheksylideno-A	115—117	55,5
XVIII	2-karboksy-1-cykloheksylideno-A	238—241	22,5
XIX	2-karboksy-1-cykloheksylideno-B	208—209	18,5

- A = 3-chloro-6-pirydazylohydrazyna
 B = 3-pirydazylohydrazyna
 C = 3,6-dwuchloro-4-pirydazylohydrazyna
 D = 3-morfolino-6-pirydazylohydrazyna
 * = wydajność po krystalizacji
 ** = chlorowodorek
 b = rozkład

Przykład XX. 3-etoksykarbonylo-2-propylideno-(3-chloro-6-pirydazylo)hydrazyna.

Sposób a). 4,35 g (30 mmoli) 3-chloro-6-pirydazylohydrazyny, 3,93 g (30 mmoli) acetylooctanu etylu i 36 ml etanolu miesza się w ciągu 8 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie pozostawia w ciągu nocy w spoczynku. Pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się etanol, a pozostałość rozciera z eterem, przesącza i suszy. Otrzymuje się 5,6 g (72,5%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 124—127 °C.

Odpowiedni chlorowodorek sporządza się jak opisano w przykładzie I, sposób a). Temperatura topnienia 143—145 °C.

Opisanym sposobem wytwarza się związki przedstawione w tablicy 4.

Tablica 4

Przykład nr	Związek	Tempera- tura topnie- nia (°C)	Wydajność*
1	2	3	4
XXI	1-(metoksykarbonylo)- -1-etylideno-A	203—205	41
XXII	3-(etoksykarbonylo)-2- propylideno-(3-piry- dazynylo)-hydrazyna	170—173	28,5
XXIII	4-(metoksykarbonylo)- 2-butyliideno-A	121—123	62,5
XXIV	3-(metoksykarbonylo)- 2-propylideno-A	124—125	70
XXV	3-(etoksykarbonylo)- 2-butyliideno-A	79—81	49
XXVI	5-(etoksykarbonylo)-2- pentylideno-A —	55—56	69,5
XXVII	1-(etoksykarbonylo)- 2-butyliideno-A	107—108	32,5
XXVIII	3-(propoksykarbonylo)- 2-propylideno-A	101—103	67,5
XXIX	3-(izopropoksykarbo- nylo)-2-propylideno-A	128—129	59,5
XXX	3-(III rz. butoksykar- bonylo)-2-propylide- no-A	136—137	66
XXXI	3-(oktyloksykarbo- nylo)-2-propylideno-A	69—72	57
XXXII	3-(cykloheksyloksy karbonylo)-2-propyli- dono-A	106—108	70
XXXIII	1-(etoksykarbonylo)- 3,3,3-trójfluoro-2-pro- pylideno-A	158—160	64,5
XXXIV	1-(etoksykarbonylo)- 2-fenilo-2-etyliideno-A	131—132	66
XXXV	1-etoksykarbonylo-2- (4-nitrofenilo)-2-ety- liideno-A	183—185	74,5
XXXVI	1-(etoksykarbonylo)- 2-(3,4,5-trójmetoksy- fenilo)-2-etyliideno-A	139—141	47,5
XXXVII	1-(etoksykarbonylo)- 2-(3-pirydylo)-2-etyli- dono-A	145—146	60
XXXVIII	4-karboksy-2-butyli- dono-A	194—196	68
XXXIX	6-karboksy-2-heksyli- dono-A	184—187	67
XL	1-(etoksykarbonylo)- 1-etyliideno-B	175—176	50
XLI	3-(etoksykarbonylo)- 2-propylideno-(3,6- dwuchloro-4-piryda- zynylo)hydrazyna	82—83	60,5

Tablica 4 ciąg dalszy

1	2	3	4
XLII	3-(etoksykarbonylo)- 2-propylideno-(3- chloro-5-etyloamino- 6-pirydazynylo)hydra- zyna	88—90	40
XLIII	4-(III rz. butoksykar- bonylo)-2-butyli- dono-A	96—99	73,5
XLIV	(etoksykarbonylo)me- tyliideno-A	224—226	79
XLV	4-(metoksykarbonylo)- 2-butyliideno-B	124—127	34
XLVI	4-(III rz. butoksykar- bonylo)-2-butyliideno-B	107—110	43
XLVII	4-karboksy-2-butyli- dono-B	192—193	59,5
XLVIII	6-(etoksykarbonylo)- 2-heksyliideno-A	33—35	33
XLIX	5-karboksy-2-pentyli- dono-A	170—173	68
L	3-(izopropoksykarbo- nylo)-2-propylideno-B	120—122	35,5
LI	3-(III rz. butoksykarbo- nylo)-2-propylideno-B	143—145 187-189**	73
LII	3-(III rz. butoksykarbo- nylo)-2-propylideno- (3-metylo-6-pirydazy- nylo)hydrazyna	98—99	38
LIII	3-(etoksykarbonylo)-2- propylideno-(3-hydro- ksy-6-pirydazynylo) hydrazyna	175—178	31
LIV	4-karboksy-2-butyli- dono-(3-metylo-6- pirydazynylo)-hydra- zyna	164—167	42
LV	3-(III rz. butoksykar- bonylo)-2-propylideno- (3-karbamilo-6-piryda- zynylo)hydrazyna	204—207	92
LVI	5-karboksy-2-penty- liidono-B	183—186	34,5
LVII	5-(III rz. butoksykarbo- nylo)-2-pentyliidono-B	olej	29
LVIII	3-(III rz. butoksykar- bonylo)-2-propylideno- (3-cyjano-6-piryda- zynylo)hydrazyna		
LIX	3-(III rz. butoksykar- bonylo)-2-propylideno- 3-bis(hydroksyetylo- amino)-6-pirydazyny- lo/hydrazyna	olej	37,5
LX	3-(III rz. butoksykarbo- nylo)-2-propylideno-/ /3-(2-(hydroksypropy- lo)metyloamino)-6- pirydazynylo/hydrazyna	olej	36

- A = 3-chloro-6-pirydazynylohydrazyna
 B = 3-morfolino-6-pirydazynylohydrazyna
 * = wydajność po krystalizacji
 ** = chlorowodorek

Sposób b). 7,72 g (5 mmoli) 3-chloro-6-pirydazynylohydrazyny, 100 ml wodnego roztworu zawierającego 1,02 g (5 mmoli) kwaśnego ftalanu potasu 0,65 g (5 mmoli) ocetylooctanu etylu miesza się w ciągu 40 minut w temperaturze pokojowej. Wytrącony osad odsąca się przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 1,0 g c77,5% związku tytułowego.

Przykład LXI. 4-(etoksykarbonylo)-2-butyleno-(3-chloro-6-pirydazynylo)hydrazyna.

1,21 g (5 mmoli) 4-karboksy-2-butyleno-(3-chloro-6-pirydazynylo)hydrazyny i 10 ml 10% wodnego roztworu kwasu solnego miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną wylewa się do 25 ml wody, zobojętnia amoniakiem, a wytrącony osad odsąca się przemywa wodą i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się 0,8 g (59%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 98—99°C.

Przykład LXII. 1-(etoksykarbonylo)-1-etyleno-(3-chloro-6-pirydazynylo)hydrazyna.

Sposób a). Postępując jak opisano w przykładzie XX, sposób a), wychodząc z 1,45 g (10 mmoli) 3-chloro-6-pirydazynylohydrazyny i 1,16 g (10 mmoli) pirogronianu etylu otrzymuje się 1,17 g (52%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 174—177°C.

Sposób b). 2,15 g (10 mmoli) 1-karboksy-1-etyleno-(3-chloro-6-pirydazynylo)hydrazyny, 1,19 g (11 mmoli) bromku etylu, 1,1 g (11 mmoli) trójetyloaminy i 20 ml etanolu utrzymuje się w ciągu 10 godzin w wrzeniu, przy mieszaniu. Mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury pokojowej, wytrącony osad odsąca się, a przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha. Pozostałość rozciera się z 6 ml wody, wytrącone kryształy odsąca się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując 0,85 g (35%) związku tytułowego.

Przykład LXIII. 3-karbamilo-2-propyleno-(3-chloro-6-pirydazynylo)hydrazyna.

0,725 g (5 mmoli) 3-chloro-6-pirydazynylohydrazyny, 0,5 g (5 mmoli) acetamidu i 40 ml czterowodorofuranu miesza się w ciągu 6 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie pozostawia w spoczynku w ciągu nocy. Wytrącony osad odsąca się, przemywa czterowodorofuranem i suszy. Otrzymuje się 0,48 g (42%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 178—180°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pirydazynylohydrazonów o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, chloru, rodnik alkilowy o 1 do 4 atomach węgla, grupę metoksyłową, wodorotlenową, karbamylową lub cyjanową; R² oznacza atom wodoru, chloru lub grupę o wzorze NR⁷R⁸, w którym R⁷ i R⁸ niezależnie oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1 do 5 atomach węgla lub rodnik hydroksyalkilowy o 2 do 4 atomach węgla lub R⁷ i R⁸ łącznie z atomem azotu, z którym są związane, tworzą pierścień morfolinowy, piperidynowy, piperazynowy lub N-metylopiperazynowy; a K oznacza grupę o wzorze 2, w którym R³ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1 do 10 atomach węgla, cykloalkilowy o 3 do 7 atomach węgla, trójfluorometylowy, fenylowy, ewentualnie podstawiony atomem chloru, grupą nitrową, grupą metoksyłową lub kilkoma grupami metoksyłowymi, rodnik pirydylowy lub grupę alkoksykarbonyłową, mającą w części alkoksylowej

1 do 4 atomów węgla, R⁴ i R⁵ niezależnie oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1 do 4 atomach węgla lub alkoksykarbonyłowy, mający w części alkoksylowej 1 do 4 atomów węgla, R⁶ oznacza atom wodoru, grupę karboksylową lub grupę o wzorze —CO₂R⁹, w którym R⁹ oznacza rodnik alkilowy o 1 do 9 atomach węgla, hydroksyalkilowy o 2 do 4 atomach węgla, cykloalkilowy o 3 do 7 atomach węgla lub grupę —CONHNH₂ lub —CONH₂, n oznacza liczbę całkowitą 0 do 5, z tym ograniczeniem, że jeżeli R³ oznacza rodnik alkilowy o 1 do 6 atomach węgla, R⁴ i R⁶ każdy oznaczają atom wodoru a n oznacza liczbę O, to R⁵ nie może oznaczać rodnika alkilowego o 1 do 4 atomach węgla, oraz dopuszczalnych w farmacji soli tych związków, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 4, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenia, działa się związkiem o wzorze 5, w którym R³, R⁴, R⁵, R⁶ i n mają wyżej podane znaczenia, otrzymując związki o wzorze 1, w którym K oznacza grupę o wzorze 2 i w których R³, R⁴, R⁵, R⁶ i n mają wyżej podane znaczenia; i jeżeli to jest pożądane, otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza w addycyjną sól z dopuszczalnym w farmacji kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję przeprowadza się w wodnym roztworze o wartości pH odpowiadającej ujemnemu logarytmowi kwasowej stałej dysocjacji zasady (pK_a).

3. Sposób wytwarzania nowych pirydazynylohydrazonów o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, chloru, rodnik alkilowy o 1 do 4 atomach węgla, grupę metoksyłową, wodorotlenową, karbamylową lub cyjanową; R² oznacza atom wodoru, chloru lub grupę o wzorze NR⁷R⁸, w którym R⁷ i R⁸ niezależnie oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1 do 5 atomach węgla lub rodnik hydroksyalkilowy o 2 do 4 atomach węgla lub R⁷ i R⁸ łącznie z atomem azotu, z którym są związane, tworzą pierścień morfolinowy, piperidynowy, piperazynowy, lub N-metylopiperazynowy; a K oznacza grupę o wzorze 3, w którym R⁶ oznacza atom wodoru, grupę karboksylową lub grupę o wzorze —CO₂R⁹, w którym R⁹ oznacza rodnik alkilowy o 1 do 9 atomach węgla, hydroksyalkilowy o 2 do 4 atomach węgla, cykloalkilowy o 3 do 7 atomach węgla lub grupę —CONHNH₂ lub —CONH₂, Q oznacza jedno- lub dwupierścieniowy rodnik alkilowy o 3 do 10 atomach węgla, a R¹⁰ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1 do 6 atomach węgla, oraz dopuszczalnych w farmacji soli tych związków, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 4, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenia, działa się związkiem o wzorze 6, w którym R⁶, R¹⁰ i Q mają wyżej podane znaczenia, otrzymując związki o wzorze 1, w którym K oznacza grupę o wzorze 3, w którym R⁶, R¹⁰ i Q mają wyżej podane znaczenia; i jeżeli to jest pożądane, otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza w addycyjną sól z dopuszczalnym w farmacji kwasem.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję przeprowadza się w wodnym roztworze o wartości pH odpowiadającej ujemnemu logarytmowi kwasowej stałej dysocjacji zasady (pK_a).

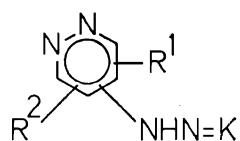
5. Sposób wytwarzania nowych pirydazynylohydrazonów o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, chloru, rodnik alkilowy o 1 do 4 atomach węgla, grupę metoksyłową, wodorotlenową, karbamylową lub cyjanową; R² oznacza atom wodoru, chloru lub grupę o wzorze NR⁷R⁸, w którym R⁷ i R⁸ niezależnie oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1 do 5 atomach węgla lub rodnik hydroksyalkilowy o 2 do 4 atomach węgla lub R⁷ i R⁸ łącznie z atomem azotu, z którym są związane, tworzą pierścień morfo-

linowy, piperydynowy, piperazynowy lub N-metylopiperazynowy; a K oznacza grupę o wzorze 2, w którym R^3 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1 do 10 atomach węgla, cykloalkilowy o 3 do 7 atomach węgla, trójsfluorometylowy, fenyłowy, ewentualnie podstawiony atomem chloru, grupą nitrową, grupą metoksyłową lub kilkoma grupami metoksyłowymi, rodnik pirydylowy lub grupę alkoksycarbonyłową, mającą w części alkoksylowej 1 do 4 atomów węgla, R^4 i R^5 niezależnie oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1 do 4 atomach węgla lub alkoksycarbonyłowy, mający w części alkoksylowej 1 do 4 atomów węgla, R^6 oznacza grupę o wzorze $-\text{CO}_2\text{R}^9$, w którym R^9 oznacza rodnik alkilowy o 1 do 9 atomach węgla, hydroksyalkilowy o 2 do 4 atomach węgla, cykloalkilowy o 3 do 7 atomach węgla, n oznacza liczbę całkowitą 0 do 5, oraz dopuszczalnych w farmacji soli tych związków, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 4, w którym R^1 i R^8 mają wyżej podane znaczenie, działa się związkiem o wzorze 5, w którym R^3 , R^4 , R^5 i n mają wyżej podane znaczenia, a R^6 oznacza grupę karboksylową i na otrzymany kwas o wzorze 7, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i n mają wyżej podane znaczenia lub na reaktywną pochodną tego kwasu działa alkoholem o wzorze R^9OH , w którym R^9 ma wyżej podane znaczenie i w przypadku wytwarzania estrów III-rz. butylowych izobutylenem lub III-rz. butanolem, otrzymując związki o wzorze 1, w którym K oznacza grupę o wzorze 2, w którym R^3 , R^4 , R^5 i n mają wyżej podane znaczenia, a R^6 oznacza grupę o wzorze CO_2R^9 , w którym R^9 ma wyżej podane znaczenie i, jeżeli to jest pożądane, otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza w addycyjną sól z dopuszczalnym w farmacji kwasem.

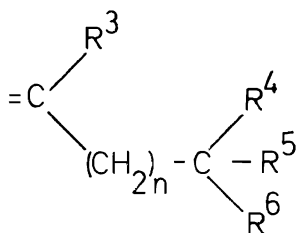
6. Sposób wytwarzania nowych pirydazylohydrozono-
nów o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, chloru,
rodnik alkilowy o 1 do 4 atomach węgla, grupę metoksy-
łową, wodorotlenową, karbamylową lub cyjanową; R^2
oznacza atom wodoru, chloru lub grupę o wzorze NR^7R^8 ,
w którym R^7 i R^8 niezależnie oznaczają atom wodoru,
rodnik alkilowy o 1 do 5 atomach węgla lub rodnik hydro-
ksyalkilowy o 2 do 4 atomach węgla lub R^7 i R^8 łącznie z a-
tomem azotu, z którym są związane, tworzą pierścień
morfolinowy, piperydynowy, piperazynowy lub N-metylo-
piperazynowy; a K oznacza grupę o wzorze 3, w którym R^6
oznacza grupę o wzorze $-\text{CO}_2\text{R}^9$, w którym R^9 oznacza
rodnik alkilowy o 1 do 9 atomach węgla, hydroksalkilowy
o 2 do 4 atomach węgla, cykloalkilowy o 3 do 7 atomach
węgla, Q oznacza jedno- lub dwupierścieniowy rodnik
alkilowy o 3 do 10 atomach węgla, a R^{10} oznacza atom
wodoru lub rodnik alkilowy o 1 do 6 atomach węgla, oraz
dopuszczalnych w farmacji soli tych związków, **znamienny**
tym, że na związek o wzorze 4, w którym R^1 i R^2 mają
wyżej podane znaczenie, działa się związkiem o wzorze 6
w którym R^{10} i Q mają wyżej podane znaczenia, a R^6
oznacza grupę karboksylową, i na otrzymany kwas o wzorze
8, w którym R^{10} i Q mają wyżej podane znaczenie lub na
reaktywną pochodną tego kwasu działa alkoholem o wzorze
 R^9OH , w którym R^9 ma wyżej podane znaczenie — w przy-
padku wytwarzania estrów III-rz. butylowych izobutylenem
lub III-rz. butanolem — otrzymując związki o wzorze 1,
w którym K oznacza grupę o wzorze 3, w którym R^{10} i Q
mają wyżej podane znaczenia, a R^6 oznacza grupę o wzorze
 CO_2R^9 , w którym R^9 ma wyżej podane znaczenie, jeżeli
to jest pożądane, otrzymany związek o wzorze 1 przepro-
wadza w addycyjną sól z dopuszczalnym w farmacji kwasem.

7. Sposób wytwarzania nowych pirydazylohydrozono-
nów o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, chloru,
rodnik alkilowy o 1 do 4 atomów węgla, grupę metoksyłową
wodorotlenową, karbamylową lub cyjanową; R^2 oznacza
atom wodoru, chloru lub grupę o wzorze NR^7R^8 , w którym
 R^7 i R^8 niezależnie oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy
o 1 do 5 atomach węgla lub rodnik hydroksyalkilowy o 2
do 4 atomach węgla lub R^7 i R^8 łącznie z atomem azotu,
z którym są związane, tworzą pierścień morfolinowy, pi-
perydynowy, piperazynowy lub N-metylopiperazynowy;
a K oznacza grupę o wzorze 2, w którym R^3 oznacza atom
wodoru, rodnik alkilowy o 1 do 10 atomach węgla, cyklo-
alkilowy o 3 do 7 atomach węgla, trójsfluorometylowy,
fenyłowy, ewentualnie podstawiony atomem chloru, grupą
nitrową, grupą metoksyłową lub kilkoma grupami metoksy-
łowymi, rodnik pirydylowy lub grupę alkoksycarbonyłową,
mającą w części alkoksylowej 1 do 4 atomów węgla, R^4 i R^5
niezależnie oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1
do 4 atomach węgla lub alkoksycarbonyłowy, mający
w części alkoksylowej 1 do 4 atomów węgla, R^6 oznacza
grupę $-\text{CONHNH}_2$ lub $-\text{CONH}_2$; n oznacza liczbę
całkowitą 0 do 5 oraz dopuszczalnych w farmacji soli
tych związków, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 4,
w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, działa się
związkiem o wzorze 5 w którym R^3 , R^4 , R^5 i n mają wyżej
podane znaczenia, a R^6 oznacza grupę karboksylową,
i na otrzymany kwas o wzorze 7, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ,
 R^5 i n mają wyżej podane znaczenia lub na reaktywną
pochodną tego kwasu działa hydrazyną lub amoniakiem,
otrzymując związki o wzorze 1, w którym K oznacza grupę
o wzorze 2, w którym R^3 , R^4 , R^5 i n mają wyżej podane
znaczenia, a R^6 oznacza grupę o wzorze $-\text{CONHNH}_2$
lub $-\text{CONH}_2$ i, jeżeli to jest pożądane, otrzymany związek
o wzorze 1 przeprowadza w addycyjną sól z dopuszczalnym
w farmacji kwasem.

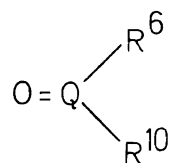
8. Sposób wytwarzania nowych pirydazylohydrozono-
nów o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, ro-
dnik alkilowy o 1 do 4 atomach węgla, grupę metoksyłową,
wodorotlenową, karbamylową lub cyjanową; R^2 oznacza
atom wodoru, chloru lub grupę o wzorze NR^7R^8 , w któ-
rym R^7 i R^8 niezależnie oznaczają atom wodoru, rodnik
alkilowy o 1 do 5 atomach węgla lub rodnik hydroksyal-
kilowy o 2 do 4 atomach węgla lub R^7 i R^8 łącznie z atomem
azotu, z którym są związane, tworzą pierścień morfolinowy,
piperydynowy, piperazynowy lub N-metylopiperazynowy;
a K oznacza grupę o wzorze 3, w którym R^6 oznacza grupę
 $-\text{CONHNH}_2$ lub $-\text{CONH}_2$, Q oznacza jedno- lub dwu-
pierścieniowy rodnik alkilowy o 3 do 10 atomach węgla,
a R^{10} oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1 do 6 a-
tomach węgla, oraz dopuszczalnych w farmacji soli tych
związków, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 4,
w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenia, działa się
związkiem o wzorze 6, w którym R^{10} i Q mają wyżej podane
znaczenia, a R^6 oznacza grupę karboksylową i na otrzymany
kwas o wzorze 8, w którym R^{10} i Q mają wyżej podane
znaczenie lub na reaktywną pochodną tego kwasu działa
hydrazyną lub amoniakiem, otrzymując związki o wzorze 1,
w którym K oznacza grupę o wzorze 3, w którym R^{10}
i Q mają wyżej podane znaczenia, a R^6 oznacza grupę
o wzorze $-\text{CONHNH}_2$ lub CONH_2 , jeżeli jest to pożą-
dane otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza w addy-
cyjną sól z dopuszczalnym w farmacji kwasem.



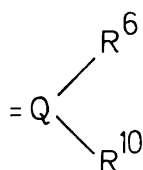
WZOR 1



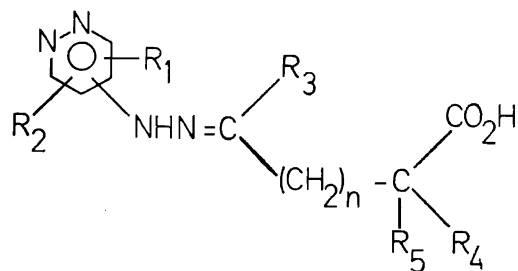
WZOR 2



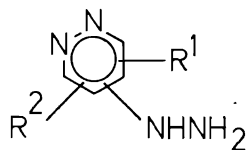
WZOR 6



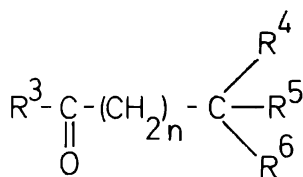
WZOR 3



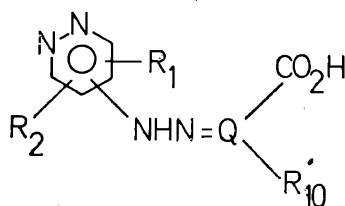
WZOR 7



WZOR 4



WZOR 5



WZOR 8