

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236684
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 17 12 81
(21) (PV 6948-82)

(40) Zveřejněno 17 09 84

(45) Vydáno 15 02 87

(51) Int. Cl.³
C 07 D 237/22

(72)
Autor vynálezu

RAABE THOMAS dr., RODENBACH, BOHN HELMUT dr., SCHÖNECK,
MARTORANA PIERO A. dr., BAD HOMBURG, NITZ ROLF-EBERHARD dr.,
FRANKFURT/MAIN (NSR)

(73)
Majitel patentu

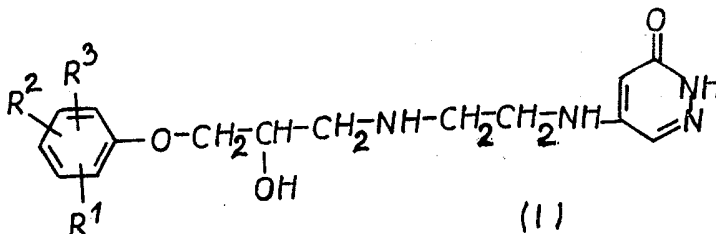
CASELLA AKTIENGESELLSCHAFT, FRANKFURT/MAIN (NSR)

(54) Způsob výroby bazicky substituovaných pyridazinů

1

2

Předložený vynález se týká způsobu výroby farmakologicky cenných bazicky substituovaných pyridazinů obecného vzorce I



v němž

R^1 , R^2 a R^3 znamenají nezávisle na sobě vodík, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenyloxy skupinu s až 6 atomy uhlíku, jakož i jejich adičních solí s kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I mají v alkanolaminovém postranním řetězci asymetrický atom uhlíku a mohou tudíž existovat v racemických a opticky aktivních formách. V rámci předloženého vynálezu se sloučeninami obecného vzorce I rozumí také možné stereoisomery a opticky aktivní sloučeniny a jejich směsi, zejména racemát.

Substituenty uvedené pro symboly R^1 , R^2 a R^3 mají vedle vodíku, zejména následující významy: alkylová skupina s 1 až 8 atomy

uhlíku, výhodně s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina, terc.butylová skupina, sek.butylová skupina, n-pentylová skupina, isopentylová skupina, neopentylová skupina, terc.pentylová skupina, n-hexylová skupina, isohexylová skupina, n-heptylová skupina a n-oktylová skupina;

alkoxy skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, například methoxy skupina, ethoxy skupina, propoxy skupina, butoxy skupina, isopropoxy skupina, isohexyloxy skupina, n-heptyloxy skupina, n-oktyloxy skupina, pentyloxy skupina;

alkenyloxy skupina s až 6 atomy uhlíku,

výhodně se 3 nebo 4 atomy uhlíku, například allyloxyskupina, methallyloxyskupina, krotilyloxyskupina, 2-hexenyloxyskupina.

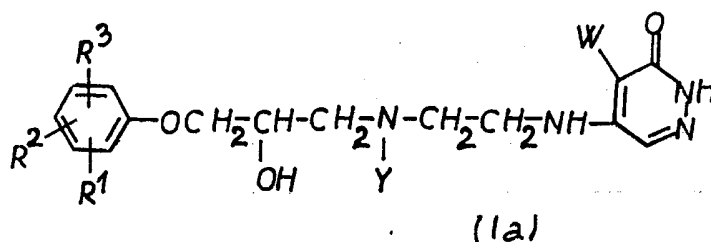
Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, popřípadě jejich adiční soli s kyselinami, ve kterých pouze jeden ze substituentů R^1 , R^2 nebo R^3 má jiný význam než vodík.

Zvláště výhodné jsou takové sloučeniny, které mají dvě nebo více ze shora uvedených výhodných vlastností. Pro symboly R^1 , R^2 a R^3 jsou obvykle výhodné takové zbytky, které neobsahují žádná centra asymetrie.

Pro přípravu adičních solí sloučenin obecného vzorce I s kyselinami jsou vhodné anorganické a organické kyseliny. Vhodnými kyselinami jsou například chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, 1,5-naftalendisulfonová kyselina, fosforečná kyselina, dusičná kyselina, sírová kyselina, šťavelová kyselina, mléčná kyselina, vinná

kyselina, octová kyselina, salicylová kyselina, benzoová kyselina, mravenčí kyselina, propionová kyselina, pivalová kyselina, diethyloctová kyselina, malonová kyselina, jantarová kyselina, pimelová kyselina, fumarová kyselina, maleinová kyselina, jablečná kyselina, sulfamová kyselina, fenylpropionová kyselina, glukonová kyselina, askorbová kyselina, isonikotinová kyselina, methansulfonová kyselina, p-toluensulfonová kyselina, citrónová kyselina nebo adipová kyselina. Výhodné jsou farmaceuticky použitelné adiční soli těchto sloučenin s kyselinami. Adiční soli s kyselinami se získají obvyklým způsobem smísením složek, účelně ve vhodném ředidle, popřípadě v dispergačním prostředku.

Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I vyrábějí tím, že se bazicky substituovaný pyridazin obecného vzorce Ia



v němž

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedené významy,

W znamená chlor nebo brom a

Y znamená vodík nebo hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek,

hydrogenuje vodíkem v rozpouštědle nebo dispergačním prostředku v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru.

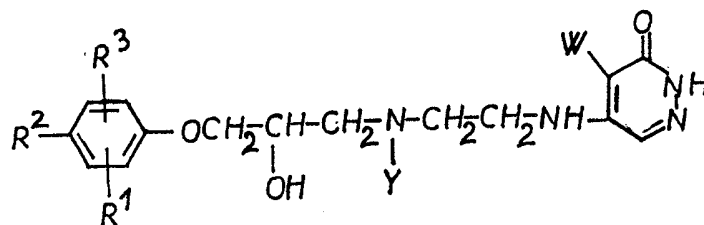
Selektivní výměnu atomu chloru nebo bromu ve významu symbolu W, který je vázán na pyridazinovém kruhu, se provádí jednoduchým způsobem hladkou reakcí hydrogenací. Zpravidla se přitom na roztok nebo disperzi látky v rozpouštědle nebo v dispergačním prostředí působí vodíkem v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, například Raneyova niklu nebo jemně dispergovaného kovu skupiny platiny na vhodném

nosiči, jako je například paládium na uhlí.

Zvláště účelně se jako rozpouštědla, popřípadě dispergačního prostředku používá nižších alkanolů s 1 až 4 atomy uhlíku, vody nebo směsí vody a alkanolů. K zachycování halogenovodíku, který vzniká při hydrogenaci, se reakce provádí v přítomnosti báze, jako například terciárního aminu, oxidu hořečnatého, octanu alkalického kovu nebo hydroxidu alkalického kovu.

Provádění takovýchto výměnných reakcí hydrogenací je již dalekosáhle prozkoumáno a popsáno, jako například v publikaci Houben-Weyl, 4. vydání (1965), sv. V/4, str. 773 a další, jakož i sv. IV. ic, str. 364 a další.

Výhodně se jako výchozí látky při postupu podle vynálezu používají sloučeniny obecného vzorce



v němž

W znamená chlor nebo brom a

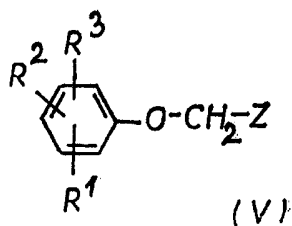
Y znamená hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek a

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedené významy.

Při hydrogenaci těchto sloučenin shora

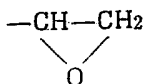
uvedeným o sobě známým způsobem se daří v jednom a téže reakčním stupni nahradit jak atom chloru nebo bromu ve významu symbolu W, tak i hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek Y vodíkem.

Za účelem výroby sloučenin obecného vzorce Ia, v němž W znamená chlor nebo brom, které se používají jako výchozí látky, se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V

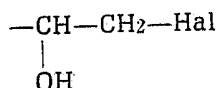


v němž

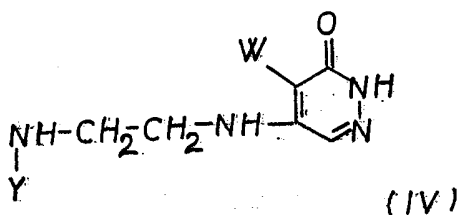
R¹, R² a R³ mají shora uvedené významy,
Z znamená skupinu



nebo



příčemž Hal znamená atom halogenu, zejména chloru nebo bromu,
se sloučeninou obecného vzorce IV



v němž

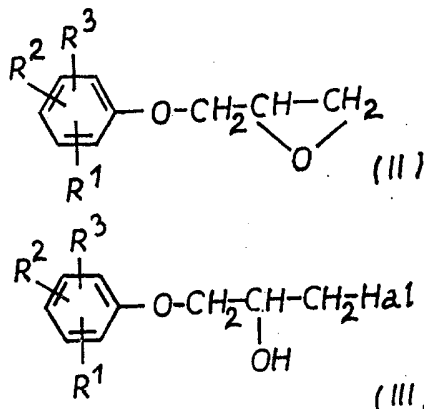
W znamená chlor nebo brom,
Y znamená vodík nebo hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek,

a ze získané sloučeniny se potom hydrogenolýzou odštěpí přítomný hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek a získaná sloučenina se popřípadě převede působením kyseliny na adiční sůl s kyselinou.

Četné hydrogenolyticky odštěpitelné zbytky jsou již dlouhou dobu známé a velmi dobře slouží například v oblasti syntézy peptidů. Velmi instruktivní práce a přehledy zveřejnili zejména R. A. Boissonnas a G. Preitner, *Helvetica Chimica Acta*, sv. 36, str. 875 (1953) a R. A. Boissonnas, *Advances in Organic Chemistry* sv. 3, str. 159 a další (1963) s četnými odkazy na původní literaturu.

Jako příklady hydrogenolyticky odštěpitelných zbytků lze uvést zejména ve fenylovém jádře methylovou skupinou, methoxyskupinou, chlorem nebo fenylazoskupinou substituovanou benzylovou skupinu.

Místo jednotné sloučeniny obecného vzorce V je možno používat také směs sloučenin obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III



příčemž sloučenina obecného vzorce III je ve fenylovém jádře substituována stejnými substituenty jako sloučenina obecného vzorce II, a

R¹, R² a R³ mají shora uvedené významy,
Hal znamená atom halogenu, zejména chloru nebo bromu.

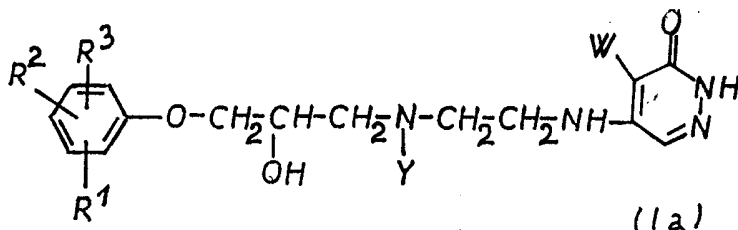
Reakce sloučenin obecných vzorců IV a V se obvykle provádí ve vhodném rozpouštědle nebo dispergačním prostředku, ve kterém se reakční složky rozpouštějí, popřípadě suspendují. Takovými rozpouštědly nebo dispergačními prostředky jsou například voda, aromatické uhlovodíky, jako například benzen, toluen, xylén; ketony, jako například aceton, methylethylketon; halogenované uhlovodíky, jako například chloroform, tetrachlormethan, chlorbenzen, methylenchlorid; ethery, jako například tetrahydrofuran a dioxan; sulfoxidy, jako například dimethylsulfoxid; terciární amidy kyseliny, jako například dimethylformamid a N-methylpyrrolidon. Jako rozpouštědla se používají zejména polární rozpouštědla, jako například alkoholy. Vhodnými alkoholy jsou například methanol, ethanol, isopropanol, terc.butanol atd. Výhodné jsou alkoholy s 1 až 4 atomy uhlíku. Reakce se provádí při teplotách od 20 °C až do teploty varu použitého rozpouštědla nebo dispergačního prostředku pod zpětným chladičem. Reakce probíhá často při teplotách od 60 do 100 °C. Může být účelné používat výchozí sloučeninu obecného vzorce IV v až desetinásobku nebo popřípadě v ještě vyšším molárním nadbytku nebo/a přidávat reakční složky obecného vzorce II a III v rozpuštěném nebo suspendovaném stavu k rozpuštěné, popřípadě k suspendované reakční složce obecného vzorce IV. Molární poměr mezi sloučeninami obecného vzorce II, popřípadě III a IV může tudíž činit 1:1 až 1:10 a popřípadě ještě více. Za přítomnosti sloučeniny obecného vzorce III lze reakci provádět také v přítomnosti činidel vázajících kyselinu, jako uhličitanu draselného, uhličitanu sod-

ného, triethylaminu a podobně. Bez činidel vázajících kyselinu se pak získávají obvykle hydrohalogenidy v případě, že $Y = \text{vodík}$, sloučenin obecného vzorce I.

Reakce epoxidů, popřípadě halogenhydrinů se sloučeninami, které obsahují aminoskupiny, a podmínky, ze kterých se tato reakce účelně provádí, jsou o sobě známé. Souborné údaje se nacházejí v publikaci

Houben-Weyl, 4. vydání (1965), sv. XI/1, str. 24 až 74, jakož i 314 až 326.

Při reakci sloučenin obecného vzorce IV a V se získají v případě, že v obecném vzorci IV znamená Y hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek, například benzylový zbytek nebo benzoxykarbonylový zbytek sloučeniny obecného vzorce Ia



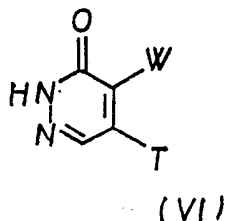
v němž

R^1 , R^2 , R^3 a W mají shora uvedené významy a

Y znamená hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek.

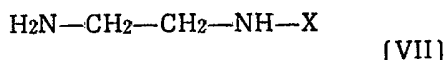
Hydrohalogenidy sloučenin obecného vzorce Ia se získají při použití sloučenin obecného vzorce III a v nepřítomnosti činidel vázajících kyselinu.

Výchozí látky obecného vzorce IV lze vyrábět reakcí sloučenin obecného vzorce VI



v němž

W má shora uvedený význam, a T znamená chlor nebo brom, se sloučeninou obecného vzorce VII



v němž

X znamená hydrolyticky odštěpitelný zbytek chránicí skupiny nebo zbytek Y (= vodík nebo hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek).

Hydrolyticky odštěpitelným zbytkem je například acetylový zbytek nebo jiný acylový zbytek, tj. zbytek odvozuující se od alifatické, aromatické nebo aralifatické karboxylové kyseliny odštěpením hydroxylové skupiny.

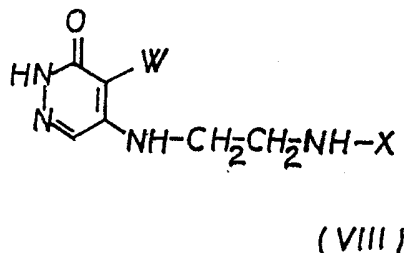
Hydrogenolyticky odštěpitelným zbytkem je například benzylový zbytek nebo benzoxykarbonylový zbytek.

Reakce sloučenin obecného vzorce VI se sloučeninami obecného vzorce VII se provádí obvykle ve vhodném rozpouštědle nebo dispergátoru, ve kterém jsou reakční

složky rozpuštěny nebo suspendovány, jako například v benzenu, xylenu, chloroformu, methylenchloridu, tetrachlormethanu, diethyletheru, dioxanu, tetrahydrofuranu, dimethylsulfoxidu, acetonu, methylethylketonu, dimethylformamidu, N-methylpyrrolidonu atd. Molární poměr mezi sloučeninami obecných vzorců VI a VII může činit 1 : 1 až 1 : 10 a popřípadě ještě více. Reakce se může provádět při teplotě místnosti nebo se může urychlit použitím tepla nebo se použitím tepla může ukončit, například zahříváním na teplotu od 80 do 110 °C.

Znamená-li při reakci sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VII symbol X vodík, pak se sloučenina obecného vzorce VII používá účelně v nadbytku, v některých případech také jako rozpouštědlo. Znamená-li při reakci sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VII symbol X hydrolyticky nebo hydrogenolyticky odštěpitelnou chránicí skupinu a používají-li se obě reakční složky v ekvimolárním množství, pak se reakce provádí účelně v přítomnosti činidel vázajících kyselinu, jako například uhličitanu draselného, uhličitanu sodného, triethylaminu atd.

Znamená-li při reakci sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VII symbol X chránicí skupinu, pak vznikne nejprve sloučenina obecného vzorce VIII

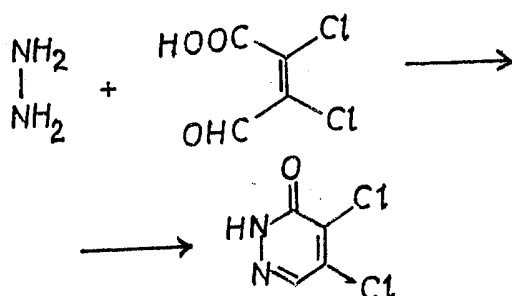


v němž

X a W mají shora uvedené významy, ze které se odštěpením chránicí skupiny X

obvyklými metodami, například když X znamená acylovou skupinu, hydrolýzou, nebo když X znamená hydrogenolyticky odštěpitelnou skupinu, hydrogenolýzou, získá sloučenina obecného vzorce IV, v němž Y znamená vodík.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce VI jsou zčásti známé nebo se mohou vyrábět o sobě známým způsobem. Tak se dají vyrábět výchozí látky, v nichž W a T znamenají chlor nebo brom, snadno z hydrazinu reakcí s mukochlorovou kyselinou, mukobromovou kyselinou nebo s odpovídajícím chlor-brom-derivátem (srov. Katritzky, Boulton, *Advances in Heterocyclic Chemistry* (1968, sv. 9, str. 235 až 236). Na příkladu mukochlorové kyseliny lze průběh reakce ilustrovat následujícím reakčním schématem:



Výchozí sloučeniny vzorce VI, v němž W znamená vodík, se mohou vyrábět například podle reakčního schématu uvedeného v publikaci R. Elderfielda, *Heterocyclic Compound* (1957), sv. 6, str. 130 za použití 4,5-dibrompyridazin-3-onu jako výchozí látky.

Sloučeniny obecných vzorců II a III se mohou vyrábět podle známých metod, například reakcí příslušného fenolu s epichlorhydrinem.

Opticky aktivní formy alkylendiaminů obecného vzorce I se mohou získávat dělením odpovídajících racemických alkylendiaminů obecného vzorce I obvyklými metodami, například tím, že se na racemát sloučeniny obecného vzorce I působí opticky aktivní kyselinou, načež se provede frakční krystalizace takto získané diastereomerní směsi solí z vhodného ředidla nebo rozpouštědla, jako například z ethanolu, a konečně se ze solí uvolní pomocí báze opticky aktivní alkylendiamin. Opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I se mohou získat také tím, že se používají opticky aktivní výchozí sloučeniny vzorce III. Tyto opticky aktivní výchozí sloučeniny se získají známým způsobem štěpením racemátu z opticky inaktivních sloučenin vzorce III.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami, které se vyrábějí postupem podle vynálezu, mají cenné farmaceutické vlastnosti. Zejména mají silně výrazný β -adrenalytický účinek, který je navíc kardioselektivní, tzn., že sloučeniny ma-

jí vyšší stupeň specifity při blokování kardiálních β -receptorů než periferních β -receptorů, například β -receptorů bronchiálního svalu. Kromě toho mají tyto sloučeniny zčásti silné α -lytické účinky, antiarytmické účinky a mají schopnost snižovat krevní tlak. Hodí se tudíž například k léčení nebo k profylaxi srdečních potíží a srdečních chorob, jako angíny srdeční (Angina pectoris) a srdečních arytmií, dále k léčení vysokého krevního tlaku, aniž by při tom u citlivých pacientů byly napadány plíce.

Sloučeniny obecného vzorce I vyráběné postupem podle vynálezu mají co do svého farmaceutického účinku překvapujícím způsobem zřetelnou převahu nad sloučeninami, které jsou známé z DOS 28 19 629, a které mají podobnou strukturu.

Pyridaziny vyráběné postupem podle vynálezu se mohou tudíž aplikovat lidem samotné, ve vzájemných směsích nebo ve formě farmaceutických přípravků, které jako účinnou složku obsahují účinnou dávku alespoň jednoho pyridazinu podle vynálezu nebo jeho adiční soli s kyselinou vedle obvyklých farmaceuticky nezávadných nosných látek a přísad.

Vhodnými nosnými látkami jsou například: voda, rostlinné oleje, škrob, želatina, laktóza, hořečnatá sůl kyseliny stearové, vosky, vazelína atd. Jako přísady se mohou používat například smáčedla, prostředky umožňující rozpad, konzervační prostředky atd.

Farmaceutické přípravky mohou být například ve formě tablet, kapslí, vodných nebo olejovitých roztoků nebo suspenzí, emulzí, injekčně aplikovatelných vodných nebo olejovitých roztoků nebo suspenzí, dispergovatelných prášků nebo aerosolových směsí. Farmaceutické přípravky mohou vedle sloučenin obecného vzorce I obsahovat také ještě jednu nebo několik dalších farmaceuticky účinných látek, například uklidňující prostředky, jako například Luminal, Meproamat, Chlorpromazine a benzodiazepinová sedativa, jako například Diazepam nebo Chlordiazepoxid;

vasodilatátory, jako například glycerintrinitrát, pentaerythritetranitrát a Carbochromy;

diuretika, jako například Chlorothiazid; prostředky k tonizaci srdce, jako například digitalové přípravky;

hypotensiva, jako například alkaloidy z rauwolfie a Guanethidin;

bronchodilatátory a sympatomimetické prostředky, jako například Isoprenalin, Osciprenalin, adrenalin a efedrin;

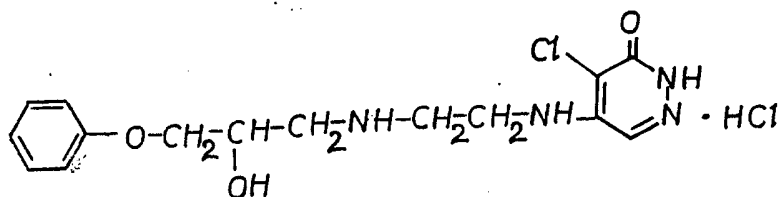
α -adrenergní blokátory, jako například Phentolamin;

prostředky stabilizující srdeční membránu (antiarytmika), jako například Chinidin a katecholaminy, jako noradrenalin.

Výrobu sloučenin obecného vzorce I blíže obažňují následující příklady:

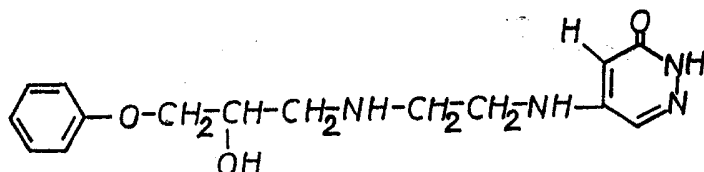
Příklad 1

3,0 g N-(3-fenoxy-2-hydroxypropoxyl)-



se rozpustí ve 100 ml 5% roztoku hydroxidu sodného (% hmotnostní) a k tomuto roztoku se přidá 0,3 g 10% paládía na uhlí. Potom se při teplotě místnosti provádí hydrogenace v třepací kachně vodíkem za atmosférického tlaku až do doby, kdy již nedochází k další spotřebě vodíku, načež se nechá reakční směs ještě stát přes noc při teplotě místnosti.

Takto získaná reakční směs se zfiltruje, zbytek na filtru Z₁ sestávající v podstatě z katalyzátoru, se ponechá a filtrát se odpaří k suchu.



Teplota tání 151 až 153 °C.

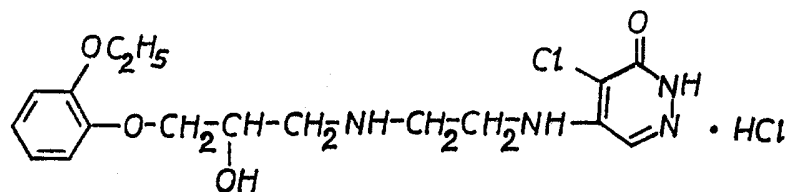
Analýza: pro C₁₅H₂₀N₄O₃

vypočteno:

59,18 % C, 6,63 % H, 18,41 % N, 15,78 % O,

nalezeno:

59,1 % C, 6,2 % H, 18,4 % N, 16,0 % O.



se rozpustí ve 1000 ml vody, a k roztoku se přidá 0,3 g oxidu platičitého. Potom se provádí hydrogenace při teplotě místnosti v třepací kachně za atmosférického tlaku působením vodíku do té doby, dokud dochází ke spotřebě vodíku a potom se reakční směs ponechá ještě v klidu přes noc při teplotě místnosti.

Takto získaná reakční směs se zfiltruje, zbytek na filtru R₁, který v podstatě sestává z katalyzátoru, se uschová, a filtrát se odpaří k suchu. Zbytek po odpaření se prohněte s 50 ml 1 N roztoku uhličitánu sodného

-N'-(4-chlor-3-oxopyridaz-5-yl)ethylenediamin-hydrochloridu vzorce

Odparek se dobře prohněte s 50 ml vody a získaná suspenze se zfiltruje. Takto se získá zbytek na filtru Z₂.

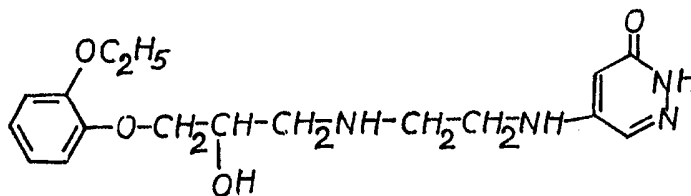
Zbytek na filtru Z₁ se protřepává za zahřívání s 50 ml ethanolu a ze získané suspenze se odfiltruje katalyzátor. Filtrát (alkoholický) se odpaří, odparek se spojí se zbytkem na filtru Z₂ a oba společně se překrystalují z vody. Získá se 2,0 g (asi 82 % teorie) N-(3-fenoxy-2-hydroxypropyl)-N'-(3-oxopyridaz-5-yl)ethylenediaminu vzorce

Příklad 2

4,2 g N-[3-(2-ethoxyfenoxy)-2-hydroxyprop-1-yl]-N'-(4-chlor-3-oxopyridaz-5-yl)-ethylenediamin-hydrochloridu vzorce

ve vodě a získaná suspenze se zfiltruje. Získá se zbytek na filtru R₂.

Zbytek na filtru R₁ se protřepává s 50 ml ethanolu za zahřívání a získaná suspenze se zfiltruje za účelem oddělení katalyzátoru. Alkoholický filtrát se odpaří, odparek se spojí se zbytkem na filtru R₂ a oba se společně překrystalují z vody. Tímto způsobem se získá 2,75 g (asi 79 % teorie) N-[3-(2-ethoxyfenoxy)-2-hydroxyprop-1-yl]-N'-(3-oxopyridaz-5-yl)ethylenediaminu vzorce



Teplota tání hydrochloridu 124 až 126 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{21}N_4O_4$

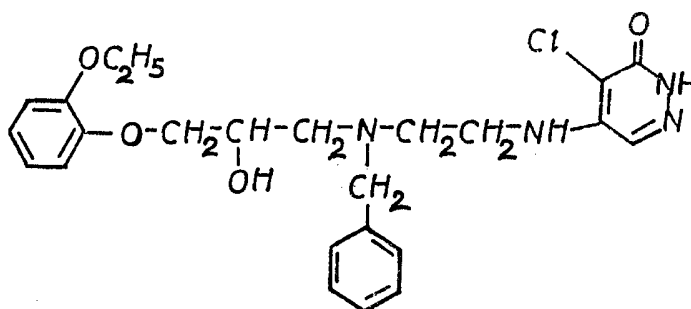
vypočteno:

58,59 % C, 6,95 % H, 16,08 % N, 18,38 % O,

nalezeno:

58,50 % C, 7,0 % H, 16,0 % N, 18,41 % O.

Nahradí-li se ve shora uvedeném příkladu 4,2 g N-[3-(2-ethoxyphenoxy)-2-hydroxyprop-1-yl]-N'-[4-chlor-3-oxopyridaz-5-yl]-ethylenediaminhydrochloridu 4,7 g N-[3-(2-ethoxyphenoxy)-2-hydroxyprop-1-yl]-N-benzyl-N'-[4-chlor-3-oxopyridaz-5-yl]-ethylenediaminu vzorce



nebo 5,1 g jeho hydrochloridu a jinak se pracuje přesně stejným způsobem jako je uveden shora, pak se získá 2,61 g (asi 75 procent teorie) N-[3-(2-ethoxyphenoxy)-2-hydroxyprop-1-yl]-N'-[3-oxopyridaz-5-yl]-ethylenediaminu.

Teplota tání takto získané látky činí 125 až 126 °C.

Analýza: pro $C_{17}H_{21}N_4O_4$

vypočteno:

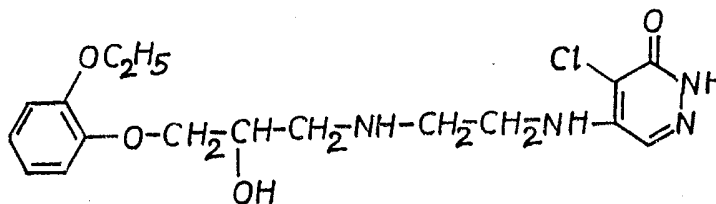
58,59 % C, 6,95 % H, 16,08 % N, 18,38 % O,

nalezeno:

58,51 % C, 7,02 % H, 16,1 % N, 18,40 % O.

Příklad 3

3,8 g N-[3-(2-ethoxyphenoxy)-2-hydroxyprop-1-yl]-N'-[4-chlor-3-oxopyridaz-5-yl]-ethylenediaminu vzorce



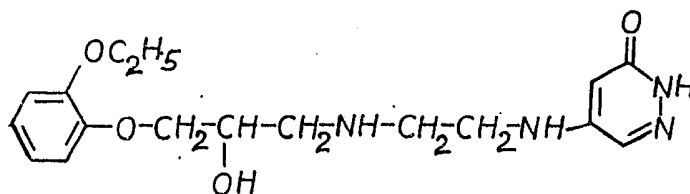
se rozpustí ve 100 ml methanolu a 2 ml 40% (% hmotnostní) vodného hydroxidu draselného, a k roztoku se přidá 0,3 g 10% paládia na uhlí. Potom se při teplotě místnosti provádí hydrogenace v třepací kachně za atmosférického tlaku působením vodíku až již nedochází k další spotřebě vodíku a poté se reakční směs ponechá ještě přes noc v klidu při teplotě místnosti.

Takto získaná reakční směs se zfiltruje, zbytek na filtru R₁, který sestává v podstatě

z katalyzátoru, se uschová, a filtrát se odpaří k suchu. Takto se získá odparek R₂.

Zbytek na filtru R₁ se za zahřívání protřepává s 50 ml methanolu a ze suspenze se odfiltruje katalyzátor. Methanolický filtrát se odpaří, odparek se spojí se zbytkem R₂ a oba společně překrystalují z vody.

Získá se 2,5 g (tj. asi 72 % teorie) N-[3-(2-ethoxyphenoxy)-2-hydroxyprop-1-yl]-N'-[3-oxopyridaz-5-yl]ethylenediaminu vzorce



Teplota tání hydrochloridu 125 až 126 °C.

Příklad 4

Analýza: pro $C_{17}H_{23}N_4O_4$

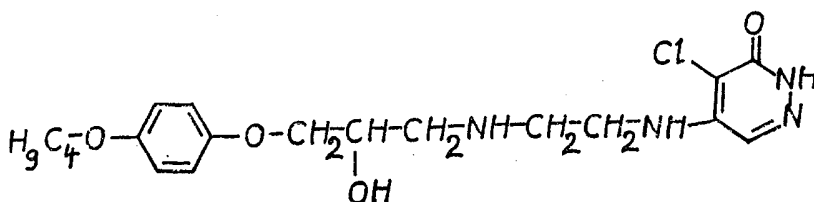
4,1 g N-[3-(4-butoxyfenoxy)-2-hydroxyprop-1-yl]-N'-[4-chlor-3-oxopyridaz-5-yl]-ethylenidaminu vzorce

vypočteno:

58,59 % C, 6,95 % H, 16,08 % N, 18,38 % O,

nalezeno:

58,52 % C, 7,0 % H, 16,15 % N, 18,40 % O.

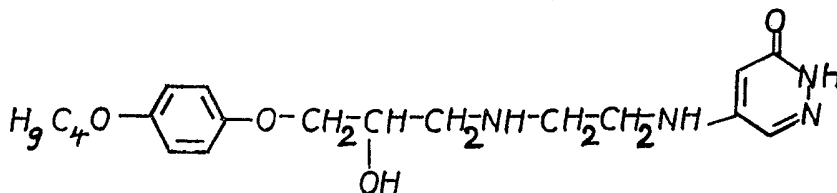


se rozpustí ve 100 ml methanolu a 2 ml 38% (% hmotnostní) vodného roztoku hydroxidu draselného, a k tomuto roztoku se přidá 0,3 g paládía na uhlí. Potom se provádí hydrogenace vodíkem při teplotě místnosti v třepací kachně za atmosférického tlaku, až již nedochází k žádné další spotřebě vodíku. Potom se reakční směs ponechá ještě přes noc v klidu při teplotě místnosti.

Takto získaná reakční směs se zfiltruje, zbytek na filtru R_1 , který sestává v podsta-

tě z katalyzátoru, se uschová, a filtrát se odpaří k suchu. Takto se získá odparek R_2 .

Zbytek na filtru R_1 se za zahřívání protřepává s 50 ml methanolu a ze získané suspenze se odstraní katalyzátor odfiltrováním. Methanolický filtrát se odpaří, získaný odparek se spojí se zbytkem R_2 a společně se oba zbytky překrystalují z vody. Získá se 2,7 g (tj. asi 75 % teorie) N-[3-(4-butoxyfenoxy)-2-hydroxyprop-1-yl]-N'-[3-oxopyridaz-5-yl]ethylenidaminu vzorce



Teplota tání hydrochloridu 247 až 249 °C.

nalezeno:

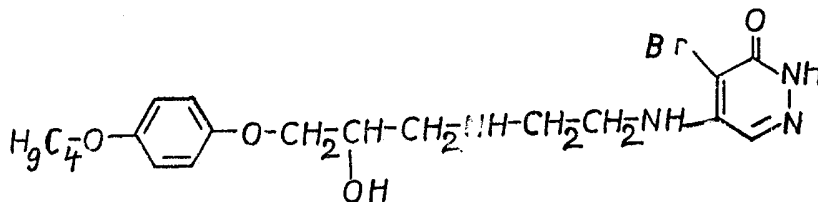
60,5 % C, 7,55 % H, 14,9 % N, 17,1 % O.

Analýza: pro $C_{19}H_{23}N_4O_4$

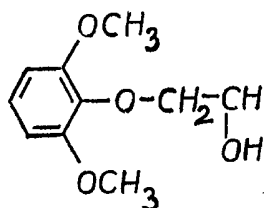
vypočteno:

60,60 % C, 7,5 % H, 14,88 % N, 17,01 % O,

Nahradí-li se výchozí látka použitá v příkladu 4 4,6 g N-[3-(4-butoxyfenoxy)-2-hydroxyprop-1-yl]-N'-[4-brom-3-oxopyridaz-5-yl]ethylenidaminu vzorce

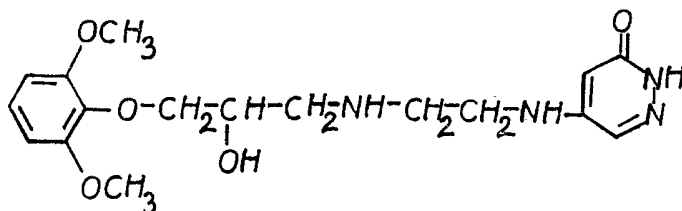


a v ostatním se postupuje jak uvedeno v příkladu 4, pak se získá 2,9 g (asi 77 % teorie) N-[3-(4-butoxyfenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[3-oxopyridaz-5-yl]ethylendiaminu o teplotě tání 247 až 249 °C.



se rozpustí ve 100 ml methanolu a k roztoku se přidá 0,3 % 10% paládía na uhlí a 1 g oxidu hořečnatého. Potom se při teplotě místnosti v třepací kachně za atmosférického tlaku provádí hydrogenace vodíkem až do doby, kdy se již nespotebovává žádný další vodík, a potom se směs ponechá ještě přes noc v klidu při teplotě místnosti.

Takto získaná reakční směs se zfiltruje, zbytek na filtru R₁, který v podstatě sestává z katalyzátoru, se uschová, filtrát se odpaří k suchu a tak se získá odparek R₂.



o teplotě tání hydrochloridu 133 až 134 °C.

Analýza: pro C₁₇H₂₄N₄O₅

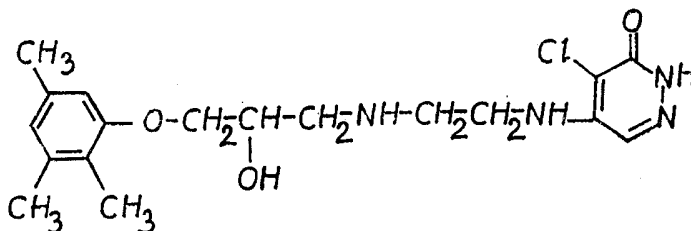
vypočteno:

56,01 % C, 6,64 % H, 15,38 % N, 21,97 % O,

nalezeno:

56,0 % C, 6,7 % H, 15,5 % N, 22,2 % O.

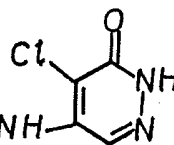
Provádí-li se hydrogenace nikoliv při teplotě místnosti v třepací kachně, nýbrž za



se rozpustí ve 100 ml methanolu a 2 ml 40% (procenta hmotnostní) hydroxidu draselného, a k získanému roztoku se přidá 0,3 g 10% paládía na uhlí. Potom se provádí hydrogenace vodíkem při teplotě místnosti v třepací kachně za atmosférického tlaku až do doby, kdy již nedochází k další spotřebě

Příklad 5

4,0 g N-[3-(2,6-dimethoxyfenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[4-chlor-3-oxopyridaz-5-yl]-ethylendiaminu vzorce

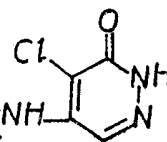


Zbytek na filtru R₁ se spolu s 50 ml methanolu protřepává za zahřívání a ze získané suspenze se katalyzátor odfiltruje. Methanolický filtrát se odpaří, odparek se spojí se zbytkem R₂ a oba zbytky se společně překrystalují z vody. Získá se 3,0 g (asi 83 procenta teorie) N-[4-(2,6-dimethoxyfenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[3-oxopyridaz-5-yl]ethylendiaminu vzorce

intenzivního míchání při teplotě varu methanolu (67 °C) pod zpětným chladičem, pak se získá 2,8 g (asi 77 % teorie) N-[3-(2,6-dimethoxyfenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[3-oxopyridaz-5-yl]ethylendiaminu o teplotě tání 134 až 135 °C.

Příklad 6

3,8 g N-[3-(2,3,5-trimethylfenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[4-chlor-3-oxopyridaz-5-yl]-ethylendiaminu vzorce

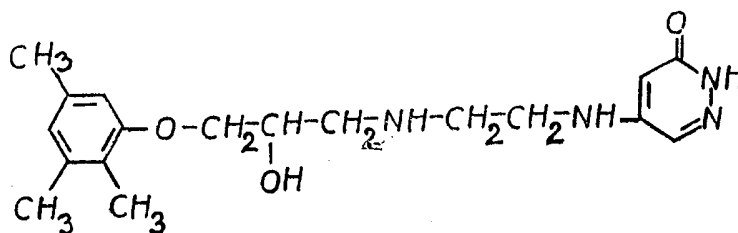


vodíku a potom se reakční směs ponechá ještě přes noc v klidu při teplotě místnosti.

Takto získaná reakční směs se zfiltruje, zbytek na filtru R₁, který sestává v podstatě z katalyzátoru, se uschová, filtrát se odpaří k suchu. Takto se získá odparek R₂.

Zbytek na filtru R₁ se nyní za zahřívání

protřepává s 50 ml methanolu a ze získané suspenze se odfiltruje katalyzátor. Methanolický filtrát se odpaří, odparek se spojí s odparem R₂ a oba tyto zbytky se společně



o teplotě tání hydrochloridu 284 až 286 °C.

Analýza: pro C₁₈H₂₆N₄O₃

vypočteno:

62,39 % C, 7,57 % H, 16,18 % N, 13,86 % O,

nalezeno:

62,45 % C, 7,60 % H, 16,10 % N, 13,80 % O.

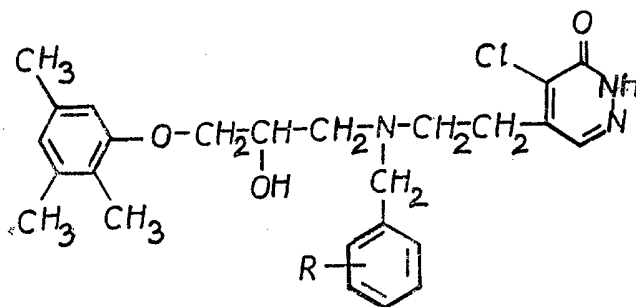
Ke stejnému konečnému produktu se stejnou teplotou tání se dospěje, jestliže se shora použitá výchozí látka vymění

ně překrystalují ze směsi ethanolu a vody. Získá se 2,8 g [asi 82 % teorie] N-[3-(2,3,5-trimethylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[3-oxopyridaz-5-yl]ethylenediaminu vzorce

a) 5,0 g N-[3-(2,3,5-trimethylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-(4-methoxybenzyl)-N'-[4-chlor-3-oxopyridaz-5-yl]ethylenediaminu,

b) 4,8 g N-[3-(2,3,5-trimethylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-(4-methylbenzyl)-N'-[4-chlor-3-oxopyridaz-5-yl]ethylenediaminu,

c) 5,1 g N-[3-(2,3,5-trimethylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-(3-chlorbenzyl)-N'-[4-chlor-3-oxopyridaz-5-yl]ethylenediaminu vzorce



a) R = 4-OCH₃

b) R = 4-CH₃

c) R = 3-Cl

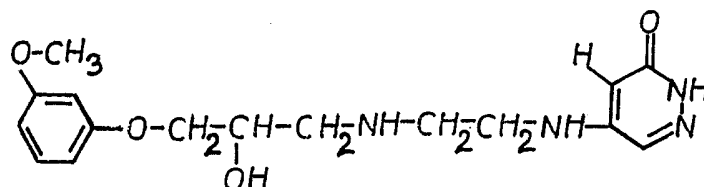
b) 2,9 g (83 % teorie)

c) 2,6 g (75 % teorie).

Výtěžky v těchto případech jsou následující:

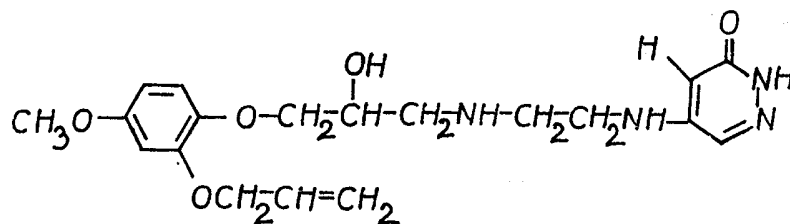
a) 2,7 g (78 % teorie)

Analogickým postupem jako je popsán ve shora uvedených příkladech se dají vyrobit také následující sloučeniny:



Teplota tání: 149 °C.

Výtěžek: 85 % teorie.



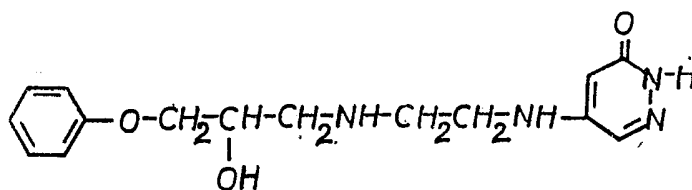
Teplota tání: 154 °C.
Výtěžek: 62 % teorie.

Podstatná technická převaha sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu ve srovnání s typickým zástupcem známých produktů běžných na trhu se stejným typem

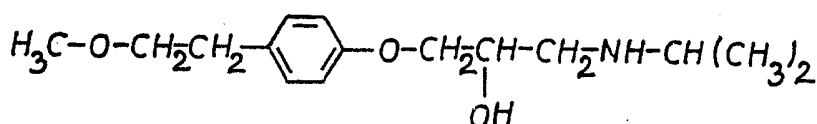
účinku a s podobnou chemickou strukturou, tj. Metoprololem, je patrná z následujících farmakologických srovnávacích testů.

Vzorce srovnávaných sloučenin

1. Sloučenina podle vynálezu



2. Metoprolol



1. Účinek na krevní oběh narkotizovaného psa

1.1. Blokáda β -receptorů

Na psu narkotizovaném pentobarbitalem potlačuje sloučenina podle vynálezu vzestup kontraktility a vzestup srdeční frekvence podmíněný isoprenalinem pomocí ED_{50} 0,009 mg/kg i. v., zatímco odpovídající hodnota pro Metoprolol činí 0,14 mg/kg. Sloučenina podle vynálezu je tudíž na srdce asi patnáctkrát účinnější než Metoprolol (a 3,6krát silnější než Propanolol).

1.2 Hemodynamika

Poklesu kontraktility a srdečního výkonu se zabraňuje v případě sloučeniny podle vynálezu vlastním mírným sympatomimetickým účinkem (ISA), který představuje asi 1/3 hodnoty Pindololu.

Sloučenina podle vynálezu má tudíž příznivější hemodynamický účinek než Metoprolol.

2. Účinek na bdícího psa s renální hypertonií

Metoprolol v dávce 3,0 mg/kg p. o. nemá prakticky žádnou schopnost akutně snížit krevní tlak u bdícího psa s renální hypertonií (ΔBD_s — 800 Pa, ΔBD_d — 400 Pa), zatímco sloučenina podle vynálezu již v dávce 0,004 mg/kg i. v. snižuje systolický krevní tlak o — 3333 Pa a diastolický krevní tlak o — 2666 Pa.

Farmakologické hodnoty ukazují, že sloučeniny podle vynálezu se oproti nejbližší srovnatelným známým sloučeninám vyznačují obzvláště vyváženým spektrem účinku. Zejména mají tyto sloučeniny příznivý účinek na akutní snížení krevního tlaku a zejména mají velmi vyváženou vlastní sympatomimetickou aktivitu (ISA), která jednak brání poklesu kontraktility, na druhé straně však ještě nevede k nežádoucímu vzrůstu srdeční frekvence, kteréžto vlastnosti činí použití sloučenin podle vynálezu zvláště výhodným.

Další výhodou sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu, zejména ve srovnání se sloučeninami známými z DOS 2 819 629, je jejich lepší snášitelnost tkání. Tím se dá například při intravenózní aplikaci velkou měrou zabránit místnímu podráždění.

Na základě shora uvedených výhodných kombinovaných účinků jsou sloučeniny po-

dle vynálezu zvláště vhodné k léčení a profylaxi infarktu myokardu.

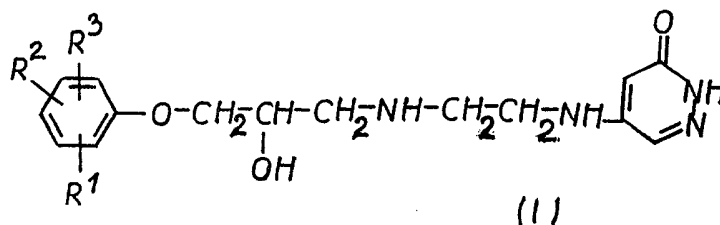
Denní dávka pro dospělé pacienty se pohybuje v rozmezích od 5 do 30 mg jako jednotlivá dávka, nebo může být tato dávka roz-

dělena také na 2 až 3 dílčí dávky.

Aplikace sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu se provádí výhodně perorálně nebo intravenózně.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

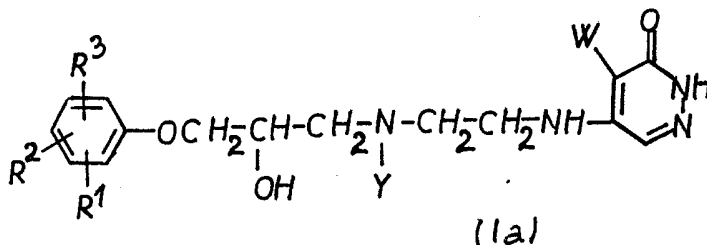
1. Způsob výroby bazicky substituovaných pyridazinů obecného vzorce I



v němž

R^1 , R^2 a R^3 znamenají nezávisle na sobě vodík, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkokyskupinu s 1 až 8 atomy uhlí-

ku, alkenyloxyskupinu s až 6 atomy uhlíku, jakož i jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se bazicky substituovaný pyridazin obecného vzorce Ia



v němž

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedené významy, W znamená chlor nebo brom, a

Y znamená vodík nebo hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek,

hydrogenuje vodíkem v rozpouštědle nebo dispergačním prostředku v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, a získaná sloučenina se popřípadě převede působením kyseliny na adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce Ia, v němž Y znamená vodík a R^1 , R^2 , R^3 a W mají významy uvedené v bodě 1.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce Ia, v němž pouze jeden ze substituentů R^1 , R^2 nebo R^3 má jiný význam než vodík, a W a Y mají významy uvedené v bodě 1.