

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

245789

(11)

(B2)



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

[22] Přihlášeno 27 01 84
[21] [PV 613-84]

[40] Zveřejněno 13 06 85

[45] Vydáno 15 12 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 237/20

[72]
Autor vynálezu

CHAMBON JEAN-PIERRE, MONTARNAUD; BIZIERE KATHLEEN,
CLAPIERS; WERMUTH CAMILLE-GEORGES, STRASBOURG (Francie)

[73]
Majitel patentu

SANOFI SOCIÉTÉ ANONYME, PARIŽ (Francie)

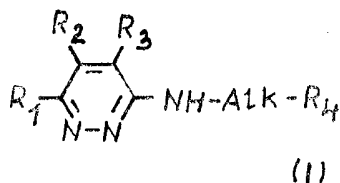
[54] Způsob výroby derivátů pyridazinu substituovaných v poloze 3
substituovanou aminoskupinou

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů pyridazinu substituovaných v poloze 3 alkoxykarbonylalkylaminoskupinou nebo kvanoalkylaminoskupinou, jakož i jejich adičních solí s kyselinami.

Tyto sloučeniny mají účinek na centrální nervovou soustavu a lze jich proto použít jako účinné složky ve farmaceutických prostředcích.

Sloučeniny podle vynálezu je možno znázornit obecným vzorcem I



ve kterém

R₁ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylový zbytek, fenylový zbytek monosubstituovaný halogenem nebo nitroskupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinou, fenylový zbytek disubstituovaný halogenem, naftyllový zbytek, cyklohexyllový zbytek, thi-

2

en-2-yllový zbytek nebo thien-3-yllový zbytek,

R₂ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek,

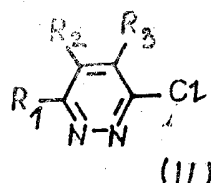
R₃ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylový zbytek nebo kyanoskupinu,

R₄ znamená jednu ze skupin —COO-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a C≡N a

Alk znamená skupinu (CH₂)_n, kde n je celé číslo 2, 3, 4.

Sloučeniny obecného vzorce I skýtají s minerálními nebo organickými kyselinami adiční soli. Do rámce vynálezu spadá rovněž příprava adičních solí sloučenin obecného vzorce I s farmaceuticky vhodnými kyselinami.

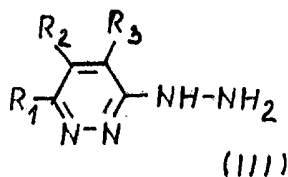
Způsob podle vynálezu k výrobě sloučenin obecného vzorce I spočívá v tom, že se příslušně substituovaný 3-chlorpyridazin obecného vzorce III



ve kterém

R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam, nechá reagovat s nadbytkem hydrazinhydrátu

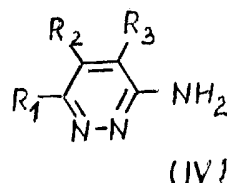
tu NH₂—NH₂, vzniklý hydrazinoderivát obecného vzorce III



ve kterém

R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam,

se katalyticky hydrogenuje, a vzniklý aminoderivát obecného vzorce IV



ve kterém

R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam, se nechá reagovat s ω-halogenovanou sloučeninou obecného vzorce V

R₄ znamená skupinu COO-alkyl nebo kyanoskupinu a

Alk mají výše uvedený význam, a vzniklá sloučenina obecného vzorce I se popřípadě přemění v adiční sůl s kyselinou.

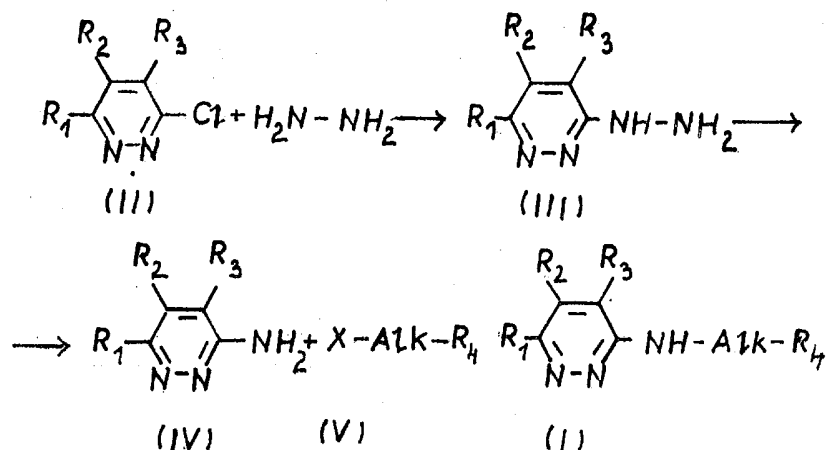
Postup podle vynálezu je znázorněn reakčním schématem:

X—Alk—R₄

(V)

ve kterém

X znamená atom halogenu,



(R₄ = COO-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo CN).

Jako výchozí látky se použije pyridazin chlorovaného v poloze 3 který se přemění v příslušný 3-aminopyridazin. Poněvadž při praktickém provádění je přímá cesta k získání aminoderivátu spojena s obtížemi postupuje se přes hydrazinový meziprodukt obecného vzorce III který se získá v dobrém výtěžku zahříváním chlorovaného pyridazi-

nu obecného vzorce II pod zpětným chladičem s nadbytkem hydrazinhydrátu. Z hydrazinovaného derivátu obecného vzorce III se hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru, jako je například Raneyův nikl, získá aminoderivát obecného vzorce IV.

Působením ω-halogenovaného esteru obecného vzorce V X-Alk-R₄, kde X znamená halogen, s výhodou brom, Alk má výše uvede-

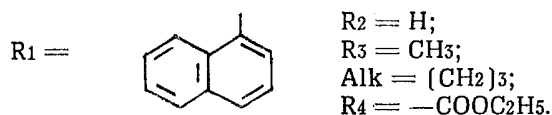
ný význam a R_4 znamená skupinu $-\text{COO-alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo kyanoskupinu, na aminoderivát obecného vzorce IV se získá sloučenina obecného vzorce I, kde R_4 znamená $-\text{COO-alkylovou}$ skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo kyanoskupinu. Reakce se provádí zahříváním reakčních složek v prostředí rozpouštědla, například dimethylformamidu, při teplotě 50 až 100 °C.

3-chlorpyridaziny, použité jako výchozí látky, jsou známé sloučeniny nebo je možno je připravit známými postupy, zejména působením nadbytku oxychloridu fosforečného na příslušné 2H-pyridaz-3-ony.

Dále uvedené příklady vynález blíže objasňují.

Příklad 1

Hydrochlorid 3-(3-ethoxykarbonylpropyl-amino)-4-methyl-6-(naft-1-yl)-pyridazinu obecného vzorce I, kde



a) 3-Hydrazino-4-methyl-6-(naft-1-yl)-pyridazin

Směs 6,0 g 3-chlor-4-methyl-6-(naft-1-yl)-pyridazinu se 4,8 g hydrazinhydrátu se zahřívá 4 hodiny pod zpětným chladičem. Ochlazením se vyloučí sraženina, která se odsaje, promyje vodou a překrystaluje z methanolu. Teplota tání 206 °C.

b) 3-Amino-4-methyl-6-(naft-1-yl)-pyridazin

K roztoku 5,0 g hydrazinového derivátu, připraveného podle odstavce a), v methanolu se přidají 2 g Raneyova niklu a směs se hydrogenuje při teplotě místnosti za tlaku jedné atmosféry po 72 hodiny. Pak se katalyzátor odfiltruje a rozpouštědla se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z methanolu. Teplota tání 110 °C.

c) Hydrochlorid 3-(3-ethoxykarbonylpropylamino)-4-methyl-6-(naft-1-yl)-pyridazinu

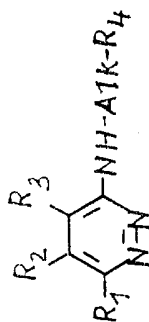
1,18 g aminoderivátu, připraveného podle odstavce b), se rozpustí v co nejmenším množství dimethylformamidu, načež se přidá 1,46 g ethylesteru kyseliny ω -brommásečné.

Směs se zahřívá 3 hodiny při teplotě 80 stupňů Celsia. Po ochlazení se reakční směs zředí vodou, zalkalizuje 1 N roztokem hydroxidu sodného a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha za sníženého tlaku. Olejový zbytek se vyjme malým množstvím methanolu a vzniklým roztokem se nechá probublávat plynný chlorovodík, až roztok má kyselou reakci. Pak se přidá bezvodý ether a vzniklá sraženina se odsaje. Po překrystalování z isopropanolu má teplotu tání 168 °C.

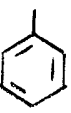
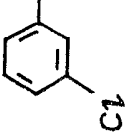
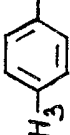
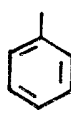
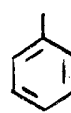
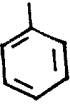
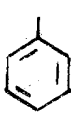
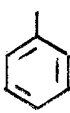
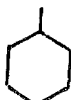
Příklady 2 až 23

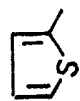
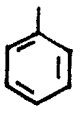
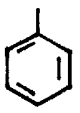
Výše popsaným postupem, avšak za použití různých výchozích 3-chlorpyridazinů a/nebo halogenovaných esterů se připraví sloučeniny obecného vzorce I uvedené v tabulce I.

Tabulka I



příklad č.	R ₁	R ₂	R ₃	Alk	R ₄	báze nebo sůl teplota tání °C { rozpouštědlo }
2		H	H	{CH ₂ } ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 190 { směs 95%ního ethanolu s etherem }
3		H	CH ₃	{CH ₂ } ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid {1}
4		H	CH ₃	{CH ₂ } ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid > 350 { dimethylformamid }
5		H	H	{CH ₂ } ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 250 { isopropanol }
6		H	CH ₃	{CH ₂ } ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid {1}
7		H	H	{CH ₂ } ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 220 { isopropanol }
8		H	H	{CH ₂ } ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 250 { sraženina }

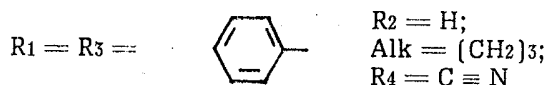
příklad č.	R ₁	R ₂	R ₃	Alk	R ₄	báze nebo sůl teplota tání °C (rozpuštědlo)
9		CH ₃	H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 140 (ethylacetát)
10	 C ₁	H	CH ₃	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid (1)
11	 CH ₃	H	CH ₃	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 260
12		H	—CN	(CH ₂) ₃	COOCH ₃	báze 152 (chromatografováno)
13		H		(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrochlorid 204 (směs isopropanolu s etherem)
14		H	CH ₃	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrochlorid 248
15		H	H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrochlorid 245
16		H	CH ₃	(CH ₂) ₂	COOC ₂ H ₅	hydrobromid (1)
17		H	CH ₃	(CH ₂) ₄	COOC ₂ H ₅	hydrobromid (1)
18		H	H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 149 (směs isopropanolu s etherem)

příklad č.	R ₁	R ₂	R ₃	Alk	R ₄	báze nebo sůl teplota tání °C (rozpouštědlo)
19		H	H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 243 (bezvodý ethanol)
20		H	H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 250 (sraženina)
21	CH ₃		H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid 174 (isopropanol)
22	H		H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid (1)
23		H	H	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	hydrobromid (1)

(1) použito bez dalšího zpracování pro zmýdelnění v kyselém prostředí

Příklad 24

Hydrobromid 3-(3-kyanopropylamino)-4,6-difenylpyridazinu obecného vzorce I, kde



2,47 g 3-amino-4,6-difenylpyridazinu se rozpustí v 5 ml dimethylformamidu a ke vzniklému roztoku se přidá 1,63 g 4-brombutyronitrilu. Směs se zahřívá 2 hodiny při teplotě 60 °C, načež se ponechá vychladnout. Vzniklé krystaly se odsávají a překrystalují z isopropanolu. Teplota tání 202 až 204 stupňů Celsia.

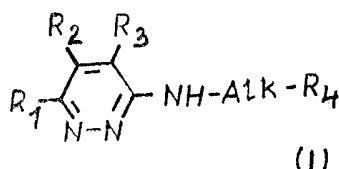
Příklady 25 a 26

Výše popsaným postupem, avšak za použití různých výchozích 3-aminopyridazinů se získají

- hydrobromid 3-(3-kyanopropylamino)-4-methyl-6-fenylpyridazinu o teplotě tání nad 265 °C,

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů pyridazinu substituívaných v poloze 3 substituívanou amino-skupinou, obecného vzorce I



ve kterém

R₁ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylový zbytek, fenylový zbytek monosubstituovaný halogenem nebo nitroskupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinou, fenylový zbytek disubstituovaný halogenem, naftyllový zbytek, cyklohexylový zbytek, thien-2-yllový zbytek nebo thien-3-yllový zbytek

R₂ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek,

R₃ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylový zbytek nebo kyanoskupinu,

R₄ znamená jednu ze skupin —COO-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, a —C≡N, a

- hydrobromid 3-(3-kyanopropylamino)-6-fenylpyridazinu o teplotě tání 262 až 264 °C.

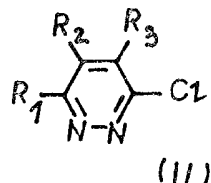
Z výsledků testů vyplývá, že sloučeniny podle vynálezu mají vliv na neuron obsazením místa pro receptci kyseliny γ-aminomáselné. Vyznačují se farmakologickými vlastnostmi při pokusech na zvířatech, takže je možno jich použít v humánním lékařství pro léčení psychických neurologických nebo neuromuskulárních onemocnění.

Zejména je možno sloučenin podle vynálezu použít pro léčení duševních poruch nebo poruch chování, jako je deprese, astenie, Parkinsonova nemoc, poruchy zažívání nebo nespavost.

Sloučeniny podle vynálezu je možno aplikovat orálně nebo injekčně. Farmaceutické prostředky, které je obsahují jako účinnou složku, mohou být tuhé nebo kapalné a mít podobu například tablet, pilulek, granulek, čípků nebo injekcí.

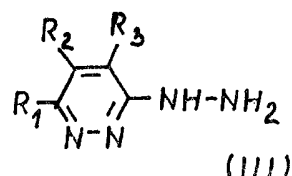
Dávkování může kolísat v širokých mezích, zejména podle druhu a vážnosti onemocnění a podle způsobu aplikace. U dospělého při orální aplikaci činí denní dávka nejčastěji 0,050 až 0,500 g a lze ji popřípadě rozdělit v několik dílčích dávek.

Alk znamená skupinu (CH₂)_n, kde n je celé číslo 2, 3, 4, jakož i jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že v prvním stupni se příslušně substituovaný 3-chlorpyridazin obecného vzorce II



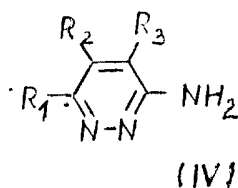
ve kterém

R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam, nechá reagovat s nadbytkem hydrátu hydrazinu NH₂—NH₂, ve druhém stupni se vzniklý hydrazinoderivát obecného vzorce III



ve kterém

R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam, katalyticky hydrogenuje, a ve třetím stupni se vzniklý aminoderivát obecného vzorce IV



ve kterém

R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam,

nechá reagovat s ω -halogenovanou sloučeninou obecného vzorce V



ve kterém

X znamená atom halogenu,

R₄ znamená skupinu —COO-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo kyano-skupinu a

Alk má výše uvedený význam a vzniklá sloučenina obecného vzorce I se popřípadě přemění v adiční sůl s kyselinou.