



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241093
(11) (B2)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 237/20

[22] Přihlášeno 09 08 82
[21] (PV 5726-84)
[32] [31] [33] Právo přednosti od 10 08 81
(81/15.435) Francie
[40] Zveřejněno 13 06 85
[45] Vydáno 15 08 87

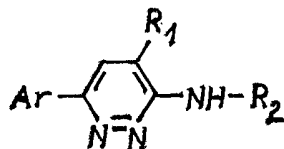
[72]
Autor vynálezu WERMUTH CAMILLE GEORGES prof., STRASBOURG,
BIZIERE KATHLEEN dr., CLAPIERS, DAVI HORACE, SAINT GELY
DU FESC (Francie)
[73]
Majitel patentu SANOFI S.A., PAŘÍŽ (Francie)

[54] Způsob přípravy 3-[2-(3-oxo-4-morfolinyl)ethylamino]-
-4-methyl-6-fenylpyridazinu

1

Vynález se týká způsobu přípravy 3-[2-(3-oxo-4-morfolinyl)ethylamino]-4-methyl-6-fenylpyridazinu, který má účinek na centrální nervový systém.

Je tomu již několik let, co byly deriváty pyridazinu navrženy jakožto léčiva. Ve většině případů se jedná o látky, které jsou účinné na kardiovaskulární systém a které mají zejména hypotenzní účinek a vasodilatační účinek. Již řidčeji se v souvislosti s těmito látkami hovoří o protizánětovém a analgetickém účinku. Konečně francouzský patentový spis č. 2 141 697 popisuje skupinu látek, odpovídajících následujícímu obecnému vzorci

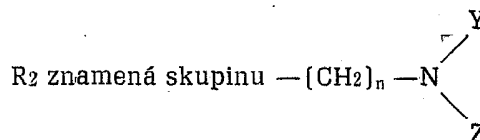


ve kterém

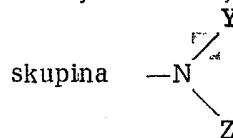
R₁ znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

Ar znamená aromatický zbytek,

2



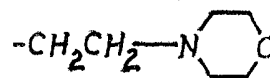
ve které n znamená 2 nebo 3 a Y a Z znamenají nižší alkylovou skupinu nebo



tvorí heterocyklický zbytek.

Tyto sloučeniny mají psychotropní účinek psychostimulačního typu.

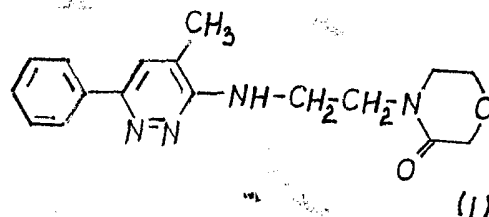
Poslední studie sloučeniny uvedeného obecného vzorce, ve kterém R₁ znamená metylovou skupinu, Ar znamená fenylovou skupinu



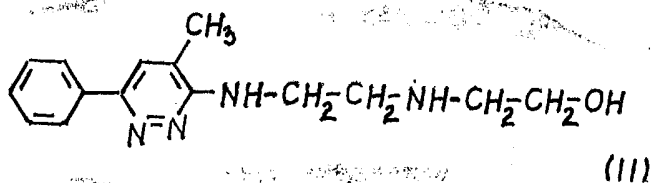
kterážto sloučenina získala společné mezinárodní označení „Minaprin“, vedly k poznání, že se v tomto případě jedná o psychotropní účinek nového typu, který byl označen jako „deinhibiční“ účinek. Jinak tato sloučenina vykazuje při dávkách vyšších než 100 mg/kg per os konvulzivní účinek.

Nyní bylo nově zjištěno, že některé 6-fenyl-4-methylpyridaziny mají stejné farmakologické a biochemické vlastnosti jako uvedený minaprin a navíc jsou méně toxické a jsou prakticky bez vedlejšího konvulzivního účinku.

Předmětem vynálezu je způsob výroby 3-[2-(3-oxo-4-morfolinyl)ethylamino]-4-methyl-6-fenylpyridazinu vzorce I



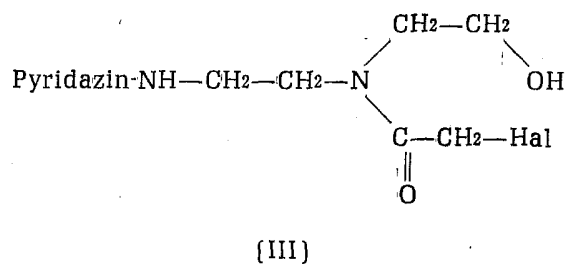
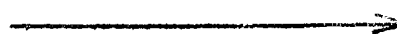
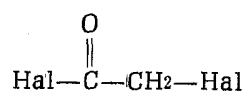
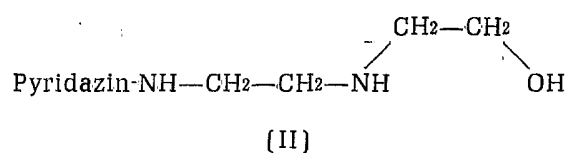
a jeho adičních solí s kyselinami, jehož podstata spočívá v tom, že se na sloučeninu vzorce II



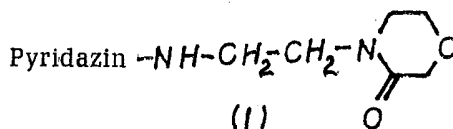
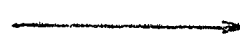
působí halogenacetylhalogenidem v inertním rozpouštědle v přítomnosti alkalického činidla při teplotě -10 až 0 °C, načež se získaný produkt uvede v reakci s alkoholátem alkalického kovu, jakým je například methylát sodný, a sloučenina vzorce I se

případně převede na adiční sůl s kyselinou působením kyselin.

Při způsobu podle vynálezu se tedy vychází ze sloučeniny vzorce II a postupuje se podle následujícího reakčního schématu:



alkoholát
alkalického
kovu



Působením halogenacetylhalogenidu v inertním rozpouštědle, jakým je například trichlormethan, v přítomnosti alkalického činidla, jakým je například vodný roztok uhličitanu sodného, při teplotě -10 až 0 °C se získá terciární amin vzorce III. Reakcí tohoto aminu III s alkoholátem alkalického kovu, jakým je například methylát sodný, v prostředí methanolu při teplotě varu rozpouštědla se získá sloučenina vzorce I. Tato sloučenina se může izolovat ve formě soli, jakou je například chlorhydrát.

Sloučenina vzorce I může být převedena na sole klasickým způsobem, spočívajícím v působení kyseliny na teplý roztok báze, přičemž se volí takové rozpouštědlo, aby z něho po ochlazení získaná sůl krystalizovala.

3-Chlorpyridazin, ze kterého se připraví výchozí sloučenina II, se získá z odpovídajícího 2H-3-pyridazonu působením přebytku oxychloridu fosforečného.

Uvedený 2H-3-pyridazon je známou sloučeninou a může být získán o sobě známými způsoby, jako například působením hydrazinu na gama-ketokyseliny nebo jejich deriváty.

Příklad 1

3-[2-(2-hydroxyethylamino)ethylamino]-4-methyl-6-fenylpyridazin, dichlorhydrát (CM 30 311).

Směs 7,7 g 3-chlor-4-methyl-6-fenylpyridazinu a 15 g N-(2-hydroxyethyl)ethylendiaminu v 50 ml n-butanolu se v přítomnosti 2 g práškové mědi vaří pod zpětným chladičem po dobu 48 hodin. Reakční směs se potom nalije do 100 ml vody a extrahuje etherem.

Etherová fáze se extrahuje 5N roztokem kyseliny sírové, zatímco vodná fáze se potom zalkalizuje přidávkou pecičkové sody.

Získané krystaly se odstředí a rekrystalizují ze směsi isopropylether-isopropanol. Teplota tání produktu: 91 °C.

Chlorhydrát

3,9 g báze se rozpustí v teplém isopropanolu, načež se přidá 2,44 ml koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Ochlazením vykrytalizuje chlorhydrát. Produkt se odstředí a rekrystalizuje z isopropanolu.

Teplota tání produktu: 144 °C.

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladě 1, avšak nahradí-li se N-(2-hydroxyethyl)ethylendiamin ekvivalentním množstvím N₁-ethyl-N₁-(2-hydroxyethyl)ethylen-diaminu, potom se získá stejným způsobem 3-2-[N-ethyl-2-(2-hydroxyethylamino)]-ethylamino-4-methyl-6-fenylpyridazin (SR 95 084) izolovaný ve formě dichlorhydrátu.

Produkt je silně hygroskopický a při teplotě 140 °C se rozkládá.

Příklad 2

3-[2-(3-oxo-4-morfolinyl)ethylamino]-4-methyl-6-fenylpyridazin, chlorhydrát (CM 30 488).

5,4 produktu CM 30 311 (příklad 1) se rozpustí ve 100 ml vody. Směs se ochladí na teplotu -5 až -10 °C, načež se k ní přidá po kapkách a za intenzivního míchání 2,2 g chloracetylchloridu.

V míchání se potom pokračuje ještě po dobu 12 hodin, načež se směs odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí v 50 ml bezvodého methanolu a k tomuto roztoku se přidá roztok methylátu sodného, získaný smísením 0,46 g sodíku a 50 ml methanolu. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin, načež se opětovně odpaří k suchu. Zbytek se vyjme vodou a extrahuje octanem ethylnatým.

Roztok se vysuší a odpaří k suchu za vzniku olejovitého produktu.

Chlorhydrát

Báze se rozpustí v minimálním množství teplého isopropanolu a k získanému roztoku se přidá ekvivalent vodného roztoku koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Ke směsi se přidá ether a roztok se nechá vykrytalizovat.

Teplota tání produktu: $190-191$ °C.

Produkty vyrobené způsobem podle vynálezu byly podrobeny farmakologickým testům za účelem stanovení jejich účinnosti na centrální nervový systém a jejich toxicity.

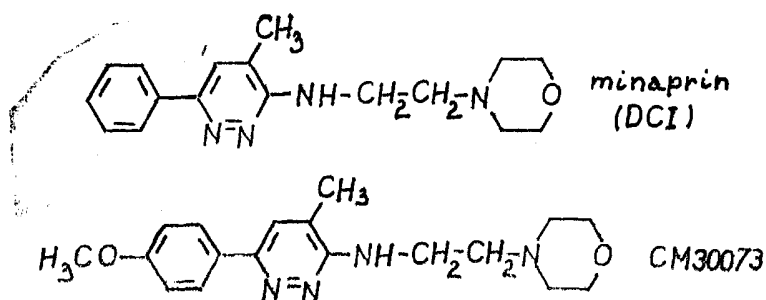
Akutní toxicita

Studovaný produkt byl podán intraperitoneálně v rostoucích dávkách skupinám 10 myší. Po dobu 24 hodin po podání tohoto produktu byla sledována úmrtnost pokusných zvířat.

Na základě získaných výsledků se stanoví pro testovaný produkt letální dávka 50, tj. dávka, která způsobí úmrtí 50 % pokusných zvířat.

Současně se při stanovení akutní toxicity rovněž určí prahová dávka tohoto produktu vyvolávající konvulzivní aktivitu, tj. minimální dávka uvedeného produktu, při které začíná docházet ke konvulzím.

Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 1. V této tabulce jsou rovněž uvedeny výsledky získané při použití dvou srovnávacích produktů, popsanych ve francouzském patentovém spise č. 2 141 697:



Tabulka 1

Sloučenina	Letální dávka DL ₅₀ (mg/kg, i. p.)	Prahová konvulzivní dávka (mg/kg, i. p.)
Minaprin	63 (52–77)	35
CM 30 073	19 (11–35)	5
CM 30 488	vyšší než 300	300

Výsledky uvedené v předcházející tabulce ukazují, že sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu mají významně nižší toxicitu a konvulzivní účinnost než uvedené referenční sloučeniny.

Antidepresivní účinnost

Reakce „odevzdání se osudu“

Tento test byl proveden s použitím myších samiček (CDI, Charles River) s tělesnou hmotností 18 až 23 g methodou popsanou Persoltem (Archives Internationales de Pharmacodynamie, 1977, **229**, 327–336).

Princip tohoto testu je následující: když se myš umístí do úzké nádoby naplněné vodou, energicky se snaží udržet nad vodou. Potom asi tak po 2 až 4 minutách však znehybní a plave na prsou s vyklenutým hřbetem a zadními okončetinami pod tělem, přičemž dělá jen několik nezbytných pohybů k udržení hlavy nad vodou. Tato reakce se označuje jako reakce „odevzdání se osudu“ (despair reaction).

Některé psychotropně, zejména antidepresivně účinné látky prodlužují čas, po který myš během uvedeného testu se energicky snaží udržet nad vodou.

Při tomto testu bylo použito následující metody:

Testovaný produkt byl podán i. p. 1 hodinu před provedením testu. Při tomto testu byly pokusné myši umístěny do úzké nádoby (10 × 10 × 10 cm) naplněné vodou do výšky 6 cm, přičemž teplota vody činila

24 ± 2 °C. Myši byly ponechány ve vodě 6 minut, přičemž byl měřen čas, po který byly myši nehybné mezi 2. a 6. minutou. Čím je tento čas kratší, tím je testovaný produkt antidepresivně účinnější.

Při testu bylo použito skupin 10 myší a získaný výsledek je průměrem ze dvou pokusů.

Antagonismus ptosy vyvolané reserpinem

Tento test byl popsán Guorettem (Journal de Pharmacologie, Paříž, 1973, **4** (1), 105 až 128) a byl zde proveden s použitím myších samiček (CDI, Charles River) s tělesnou hmotností 20 ± 1 g). Reserpin vyvolává ptosu 1 hodinu po intravenózní aplikaci. Některá antidepresiva antagonistují tuto ptosu.

Bylo použito následující metody: testované sloučeniny byly podávány intraperitoneálně. Současně byl reserpin podáván intravenózně v dávce 2 mg/kg. Jednu hodinu po podání reserpinu se vyhodnotí počet pokusných zvířat, která nemají příznaky uvedené ptosy.

Tento test byl proveden se skupinou 10 myší, přičemž výsledek je vyjádřen v procentickém počtu zvířat nemajících příznaky uvedené ptosy a je průměrem dvou měření.

Získané výsledky jsou shrnuty v následující tabulce 2. Pro srovnání jsou zde rovněž uvedeny výsledky získané s použitím dvou známých sloučenin a sice minaprinu a produktu CM 30 073.

Tabulka 2

Antidepresivní účinnost

Sloučenina	Antagonismus ptosy vyvolané reserpinem (DE ₅₀ , mg/kg, i. p.)	Reakce „odevzdání se osudu“ (procentické snížení doby znehybnění)
Minaprin	5 (4–7)	10 mg/kg: –35 %
CM 30 073	1 mg/kg: 30 % 5 mg/kg: 60 % při vyšších dávkách je produkt příliš toxický	—
CM 30 488	20 (13–31)	—

Dopaminomimetická účinnost

Dopaminomimetická účinnost sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu, byla studována na dopaminergických striatálních receptorech myší technikou popsanou P. Protaisem a J. Costentinem v *Journal de Pharmacologie* (Paříž), 7, 251 až 255 (1976).

Unilaterální leze dopaminergických nigrostriatálních neuronů má za následek hypersensibilitu receptorů dopaminu. Asymetrie, která z toho vyplývá, má za následek otáčení zvířete v kontralaterálním smyslu k

nejintenzivněji stimulovaným receptorům.

Po podání studovaného produktu intraperitoneální aplikací se počítá během dvou minut počet otočení provedených pokusným zvířetem.

Výsledky měření se vyjádří v procentech změn vzhledem ke kontrolním zvířatům, kterým nebyl podán studovaný produkt.

Získané výsledky jsou shrnuty v následující tabulce 3, kde jsou rovněž uvedeny výsledky získané při použití srovnávacích produktů: minaprinu a produktu CM 30 073.

Tabulka 3

Sloučenina	Dávka (μ mol/kg, i. p.)	Průměrný počet otočení v ipsilaterálním smyslu během 2 minut v % vzhledem ke kontrolním zvířatům
Minaprin	5,3	–91 %
CM 30 073	5,3	0 %
CM 30 488	5,3	–90 %

Z předcházejících tabulek 1, 2 a 3 vyplývá, že sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu, které byly vybrány k výše uvedeným testům, mají obecně antidepresivní a dopaminomimetickou účinnost srovnatelnou se stejnou účinností minaprinu.

Vzhledem k minaprinu a zejména vzhledem k produktu CM 30 073 jsou testované produkty, vyrobené způsobem podle vynálezu, mnohem méně toxické a prakticky prosté konvulzivního účinku.

Proto je možné nové sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu použít při terapii psychomotorických poruch.

Tyto produkty mohou být předepisovány kromě jiného pro léčení hyperkineze u dětí, deprese u dospělých, jakož i pro léčení vážných depresivních stavů, involuční deprese starých osob, poruch paměti a stařecké sešlosti s příznaky demence.

Tyto produkty mohou být podávány perorální nebo injekční aplikací. Terapeutické přípravky obsahující tyto produkty mohou

být pevné nebo kapalně a mohou být formulovány například jako tablety, želatinové tobolky, granule, čípky nebo injekční přípravky.

Dávkování se může pohybovat v širokých mezích, a to zejména v závislosti na stupni léčeného onemocnění a na způsobu aplikace. Pro dospělého a perorální aplikaci je tato dávka nejčastěji rovna 0,01 až 0,5 g. Tato dávka může být případně brána na několikrát.

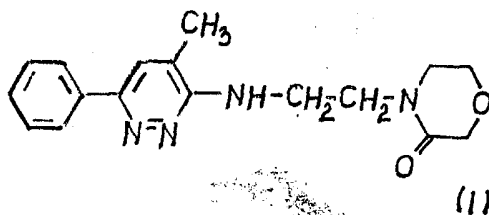
Jakožto příklad uvedeného farmaceutického přípravku může být uveden následující galenický preparát:

Tablety

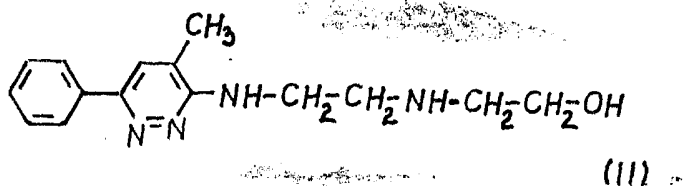
sloučenina 30 488	200 mg
mikrokryсталická celulóza	100 mg
laktóza	197 mg
stearát hořečnatý	3 mg
	500 mg

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 3-[2-(3-oxo-4-morfolinyl)ethylamino]-4-methyl-6-fenylpyridazinu
vzorce I



a jeho adičních solí s kyselinami, vyznačený tím, že se na sloučeninu vzorce II



působí halogenacetylhalogenidem v inertním rozpouštědle v přítomnosti alkalického činidla při teplotě -10 až 0 °C, načež se získaný produkt uvede v reakci s alkoholátem

alkalického kovu, jakým je například metylát sodný, a sloučenina vzorce I se případně převede na adiční sůl s kyselinou působením kyseliny.