



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.11.71 (P. 151480)

Pierwszeństwo: 12.11.70
27.07.71

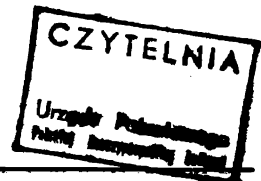
dla zastrz. 1, 3, 4, 5
dla zastrz. 2 i 6
Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 26.02.1977

MKP C07d 51/04

Int. Cl.² C07D 237/02



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sandoz AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych 2-(2-hydroksyalkilo)-pirydazyno-(2H)-3-onów

1
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 2-(2-hydroksyalkilo)-pirydazyno - (2H)-3-onów o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, R_3 , R_4 , R_5 i R_6 , jednakowe lub różne, oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, albo R_3 i R_6 oznaczają atom wodoru, a R_5 i R_4 oznaczają razem grupę $-(CH_2)_n-$, w której n oznacza 2, 3 lub 4 i w którym R_2 oznacza grupę tienylową, furylową, pirydylową lub grupę o wzorze 2, w którym R_7 i R_{11} oznaczają atom wodoru, fluoru, chloru lub rodnik alkilowy o prostym łańcuchu węglowym zawierającym 1—4 atomów węgla, a R_8 , R_9 i R_{10} , jednakowe lub różne, oznaczają atom wodoru, fluoru, chloru, rodnik trójfluorometylowy lub rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, przy czym co najmniej jeden z podstawników R_7 i R_{11} oznacza atom wodoru, co najmniej trzy z podstawników R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} i R_{11} oznaczają atom wodoru i przy czym R_9 nie oznacza grupy trójfluorometylowej, jeśli R_8 lub R_{10} oznacza grupę trójfluorometylową.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że pochodne kwasu 3-ketomasłowego o wzorze 3, w którym R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i R_6 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z 1-hydrazyno-2-alkanolami o wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie.

Reakcję prowadzi się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, na przykład w aro-

2
matycznym węglowodorze, takim jak toluen lub ksylen, albo w chlorowcowanym aromatycznym węglowodorze, takim jak chloro- lub dwuchlorobenzen. Stosuje się korzystnie takie rozpuszczalniki, które z wodą tworzą mieszaninę azeotropową, jednakże nie mieszają się z wodą, tak że do usuwania tworzącej się w reakcji wody można stosować rurę Deana-Starka. Reakcję korzystnie prowadzi się w obecności kwaśnego katalizatora, na przykład kwasu arylosulfonowego, takiego jak monohydrat kwasu p-toluenosulfonowego, w temperaturze 60—200°C, zwłaszcza w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną. Korzystnie stosuje się nadmiar związków o wzorze 4 wynoszący na przykład 10—100%.

Związki o wzorze 1 można wyodrębniać i oczyszczać w znany sposób.

Związki o wzorze 1, w którym R_4 i R_5 tworzą razem grupę $-(CH_2)_n-$, tworzą izomery geometryczne (izomery A i B). Izomery te można w łatwy sposób rozdzielić, na przykład drogą krystalizacji frakcjonowanej, przy czym postacie te również objęte są wynalazkiem.

Stosowane jako związki wyjściowe związki o wzorze 3 i 4 są znane lub można je otrzymać w znany sposób.

Związki o wzorze 1 są lekami. Działają one przede wszystkim przytłumiająco na ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza słabo uspokajająco i/lub rozluźniająco napięcie mięśni i dlatego można je

stosować jako środki hamujące dla ośrodkowego układu nerwowego, a zwłaszcza jako słabe środki uspokajające i/lub środki rozluźniające napięcie mięśni. Stosowana dawka dzienna wynosi na przykład 75–2000 mg, aplikuje się ją korzystnie w kilku częściach po około 19–1000 mg 2–4 razy dziennie lub w postaci o opóźnionym działaniu.

Związki o wzorze 1 można podawać doustnie lub pozajelitowo i można je przerabiać razem z materiałami pomocniczymi i dodatkowymi w celu otrzymania odpowiedniej postaci leku. Odpowiednia tabletka składa się na przykład ze 100 mg związku o wzorze 1, na przykład 6-(3-metylo-4-chlorofenilo) - 2 - (2-hydroksybutylo)-4,5-dwuodoropirydazyn(2H)-3-onu, 10 mg tragakantu, 147,5 mg laktozy, 25 mg skrobi kukurydzianej, 15 mg talku i 2,5 mg stearynianu magnezowego. Odpowiednia kapsułka, zawiera na przykład 100 mg związku o wzorze 1, takiego jak 6-(3-metylo-4-chlorofenilo)-2-(2-hydroksybutylo) - 4,5 - dwuodoropirydazyn(2H)-3-onu i 200 mg laktozy. Odpowiednia zawiesina do wstrzykiwań zawiera na przykład 50 mg związku o wzorze 1, takiego jak 6 - (3,4-dwuchlorofenilo) - 2-(2-hydroksybutylo)-4,5-dwuodoropirydazyn(2H)-3-onu, 1,25 mg soli sodowej karboksymetylocelulozy, 0,4 mg metylocelulozy 5 mg poliwinylpirolidonu, 3 mg lecytyny i 0,01 mg alkoholu benzylowego, przy czym uzupełnia się wodą do 1 ml. Odpowiednia do stosowania doustnego zawiesina zawiera na przykład 50 mg związku o wzorze 1, takiego jak 6-(3,4-dwuchlorofenilo)-2-(2 - hydroksybutylo) - 4,5-dwuodoropirydazyno(2H)-3-onu, 12,5 mg soli sodowej karboksymetylocelulozy, 47,5 mg krzemianu magnezowoglinowego, 4,5 mg metyloparabenu, 1,0 mg propyloparabenu, 5 mg polisorbatu 80, 2500 mg 70%-owego roztworu sorbitolu, jak również środki smakowe, barwniki i środek buforowy w celu utrzymania odpowiedniej wartości pH, przy czym dopełnia się łącznie do 5 ml.

Korzystne właściwości mają związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik etylowy, a R_2 oznacza grupę o wzorze 2, w którym R_3 oznacza atom chloru lub fluoru. Związkami takimi są zwłaszcza 6-(3,4 - dwuchlorofenilo)-, 6-(3-metylo-4-chlorofenilo)-6-(p-chlorofenilo)- i 6 - (p-fluorofenilo)-2-(2-hydroksybutylo) - 4,5-dwuodoropirydazyn(2H)-3-on.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. 6-(p-chlorofenilo)-2-(2 - hydro-

ksybutylo)-4,5 - dwuwodoro-pirydazyn(2H)-3-on. W kolbie zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, rurę Deana-Starka i mieszało umieszcza się 10,6 g (0,05 mola) kwasu 3-(p-chlorobenzoilo)-propionowego, 6,2 g (0,06 mola) 1-hydrazynobutanolu-2 i 250 ml toluenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się, mieszając, tak długo pod chłodnicą zwrotną, dopóki nie ustanie oddzielanie wody w rurze Deana-Starka. Potem oddestylowuje się rozpuszczalnik w wyparce rotacyjnej i krystalizuje pozostałość z eteru otrzymując 6-(p-chlorofenilo)-2-(2-hydroksybutylo) - 4,5-dwuodoropirydazyn(2H)-3-on o temperaturze topnienia 95,5–97°C.

Przykład II. Postępując analogicznie do przykładu I, lecz stosując zamiast kwasu 3-(p-chlorobenzoilo) - propionowego kwas 3-(p-fluorobenzoilo)-propionowy, kwas 3 - (3,4 - dwuchlorobenzoilo)-propionowy, kwas 3 - (p-trójfluorometylobenzoilo)-propionowy, kwas 3 - (2-metylo-4-chlorobenzoilo)-propionowy, kwas 3 - (2,4-dwuchlorobenzoilo)-propionowy, kwas 3-(2-tienoilo)-propionowy, kwas 3-pikolinoilopropionowy, kwas 3-(3-metylo-4-chlorobenzoilo)-propionowy i kwas 3-(m-trójfluorometylobenzoilo)-propionowy, otrzymuje się następujące związki:

a) 6 - (p - fluorofenilo)-2-(2-hydroksybutylo)-4,5-dwuodoropirydazyn(2H)-3-on o temperaturze topnienia 85–87°C,

b) 6 - (3,4 - dwuchlorofenilo)-2-(2-hydroksybutylo)-4,5-dwuodoropirydazyn(2H)-3 - on o temperaturze topnienia 106,5–108°C,

c) 6 - (p - trójfluorometylofenilo)-2-(2-hydroksybutylo)-4,5-dwuodoropirydazyn(2H)-3-on,

d) 6 - (2 - metylo-4-chlorofenilo)-2-(2-hydroksybutylo) - 4,5 - dwuodoropirydazyn(2H)-3-on w postaci oleju, wartość NMR podana w tablicy,

e) 6 - (2,4 - dwuchlorofenilo)-2 - (2-hydroksybutylo)-4,5-dwuodoropirydazyn(2H)-3-on w postaci oleju, wartość NMR podana w tablicy,

f) 6 - (2 - tienylo)-2-(2-hydroksybutylo)-4,5-dwuodoropirydazyn(2H)-3-on o temperaturze topnienia 75–78°C,

g) 6 - (2 - pirydylo)-2-(2-hydroksybutylo) - 4,5-dwuodoropirydazyn(2H)-3-on,

h) 6 - (3 - metylo-4-chlorofenilo)-2-(2-hydroksybutylo)-4,5-dwuodoropirydazyn(2H)-3-on o temperaturze topnienia 92,5–94°C,

i) 6 - (m-trójfluorometylofenilo) - 2 - (2-hydroksybutylo)-4,5-dwuodoropirydazyn(2H)-3-on w postaci oleju, wartość NMR podana w tablicy.

Tablica

Przykład	Związek	NMR (CDCl ₃)			
		S	Liczba protonowa	Wielokrotność	Zaszeregowanie
II d)	6-(2-metylo-4-chlorofenilo)-2-(2-hydroksybutylo)-4,5-dwuodoropirydazyn(2H)-3-on	1,02	3	Triplet	CH ₃
		1,55	2	Quintet	CH ₂ Me
		2,37	3	s	ArCH ₃
		2,43–3,17	5	Multiplet	
		3,27	1	s	OH
		3,90	3	Multiplet	
		6,93–7,41	3	„	C ₆ H ₃

Przykład	Związek	NMR (CDCl ₃)			
		S	Liczba protonowa	Wielokrotność	Zaszeregowanie
II e)	6-(2,4-dwuchlorofenilo)-2-(2-hydroksybutylo)-4,5-dwuwodoropirydazyn(2H)-3-on	1,05	3	Triplet	CH ₃
		1,55	2	Quintet	CH ₂ Me
		2,42—3,18	5	Multiplet	
		3,90	3	"	
		7,15—7,55	3		C ₆ H ₃
II i)	6-(m-trójsfluorometylofenylo)-2-(2-hydroksybutylo)-4,5-dwuwodoropirydazyn(2H)-3-on	1,00	3	Triplet	CH ₃
		1,52	2	Quintet	CH ₂ Me
		2,42—3,23	5	Multiplet	
		3,90	3	"	
		7,23—8,02	3		C ₆ H ₃

Przykład III. 2-(p-chlorofenilo)-4-(2-hydroksybutylo) - 3,4 - dwuazabicyklo[4,2,0]okta-2-en-on.

W kolbie zaopatrzonej w mieszkadło, element grzejny w kształcie grzyba i oddzielnik wody typu Dean-Starka umieszcza się 7,2 g (0,30 mola) mieszaniny kwasów cis- i trans-2-(p-chlorobenzoylo)-cyklobutenokarbonylowych, 3,5 g (0,033 mola) 1-hydrazynobutanolu-2 i 100 ml toluenu. Mieszaninę ogrzewa się, mieszając, pod chłodnicą zwrotną, do uzyskania stałej warstwy wody w rurce Dean-Starka (około 5 godzin). Rozpuszczalnik usuwa się potem pod zmniejszonym ciśnieniem w wyparce rotacyjnej, pozostałość rozpuszcza się w gorącym eterze etylowym, a następnie chłodzi do temperatury pokojowej. Otrzymaną w ten sposób stałą substancję odsącza się i otrzymuje izomer B związku podanego w tytule o temperaturze topnienia 133—135°C. Otrzymany przesącz następnie zataża się i otrzymuje izomer A związku podanego w tytule o temperaturze topnienia 115—119°C.

Przykład IV. Postępując analogicznie, jak w przykładzie III i stosując odpowiednie substraty otrzymuje się 4-(p-chlorofenilo)-2-(2-hydroksybutylo)-4a,5,6,7,8,8a-sześciowodoroftalazyno - 1(2H)-on, którego izomer B ma temperaturę topnienia 130,5—134°C, a izomer A tego związku topi się w temperaturze 102,5—105-5°C.

Przykład V. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując odpowiednie produkty wyjściowe w odpowiednich ilościach otrzymuje się następujące związki:

a) 6 - (p - fluorofenilo)-2-(2-hydroksyheksylo)-4,5 - dwuwodoropirydazyn(2H)-3-on - o temperaturze topnienia 75—77°C,

b) 6 - (3,4 - dwuchlorofenilo)-2-(2-hydroksypropylo)-4,5-dwuwodoropirydazyn(2H) - 3-on o temperaturze topnienia 108,5—110°C,

c) 6 - (3,4 - dwuchlorofenilo)-2-(2-hydroksyheksylo) - 4,5-dwuwodoropirydazyn(2H)-3-on o temperaturze topnienia 80—81°C,

d) 6 - (2 - tienylo)-2-(2-hydroksypropylo)-4,5-dwuwodoropirydazyn(2H)-3-on o temperaturze topnienia 74—77°C,

e) 6 - (2 - tienylo)-2-(2-hydroksyheksylo) - 4,5-dwuwodoropirydazyn(2H)-3-on o temperaturze topnienia 92—93,5°C,

f) 6 - (p - chlorofenilo)-2-(2-hydroksybutylo)-5-metylo-4,5-dwuwodoropirydazyn(2H) 3 - on o temperaturze topnienia 90,5—91,5°C,

g) 6 - (p - chlorofenilo)-2-(2 - hydroksybutylo)-4,4-dwumetylo-4,5 - dwuwodoropirydazyn(2H) - 3-on o temperaturze topnienia 75—76°C,

h) 6 - (p - chlorofenilo)-2-(2-hydroksybutylo)-4-metylo-4,5 - dwuwodoropirydazyn(2H) - 3 - on o temperaturze topnienia 77—79°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 2-(2-hydroksyalkilo)-pirydazyno(2H)-3-onów o wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—2 atomów węgla, R₃, R₄, R₅ i R₆, jednakowe, i oznaczają atom wodoru, R₂ oznacza grupę tienylową, pirydyłową lub grupę o wzorze 2, w którym R₇ i R₁₁ oznaczają atom wodoru, fluoru, chloru lub rodnik metylowy, a R₈, R₉ i R₁₀, jednakowe lub różne, oznaczają atom wodoru, fluoru, chloru lub grupę trójsfluorometylową, przy czym co najmniej jeden z podstawników R₇ i R₁₁ oznacza atom wodoru, co najmniej trzy z podstawników R₈, R₉, R₁₀ i R₁₁ oznaczają atom wodoru, i przy czym R₉ nie może oznaczać grupy trójsfluorometylowej, jeśli R₈ lub R₁₀ oznaczają grupę trójsfluorometylową, **znamienny tym**, że pochodną kwasu 4-ketomasłowego o wzorze 3, w którym R₂, R₃, R₄, R₅ i R₆ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z 1-hydrazynoalkanolami-2 o wzorze 4, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie.

2. Sposób wytwarzania 2-(2-hydroksyalkilo) - pirydazyn(2H)-3-onów o wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, R₃, R₄, R₅ i R₆, jednakowe lub różne, oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, albo R₃ i R₆ oznaczają atomy wodoru, a R₅ i R₄ razem oznaczają grupę —(CH₂)_n—, w której n oznacza 2, 3 lub 4, a R₂ oznacza grupę tienylową, furylową, pirydyłową lub grupę o wzorze 2, w którym R₇ i R₁₁ oznaczają atomy wodoru, fluoru, chloru lub rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, a R₈, R₉ i R₁₀, jednakowe lub różne, oznaczają atomy wodoru, fluoru, chloru, grupy trójsfluorometylowe lub alkilowe o 1—4 atomach węgla, przy czym przynajmniej jeden z podstawników R₇ i

R_{11} oznacza atom wodoru i przynajmniej 3 spośród podstawników R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} i R_{11} oznaczają atom wodoru i przy czym R_9 nie oznacza grupy trójfluorometylowej w przypadku, gdy R_8 lub R_{10} oznacza grupę trójfluorometylową, i przy czym R_2 oznacza rodnik furylowy lub grupę o wzorze 2, w której przynajmniej jeden z podstawników R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} i R_{11} oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, w przypadku, gdy R_1 oznacza rodnik alkilowy o 1–2 atomach węgla, a R_3 , R_4 , R_5 i R_6 oznaczają atomy wodoru, **znamienny tym**, że pochodną kwasu 4-ketomasłowego o wzorze 3, w którym R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i R_6 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z 1-hydrazyno-2-alkanolami o wzorze 4, w którym R_1 ma znaczenie wyżej podane.

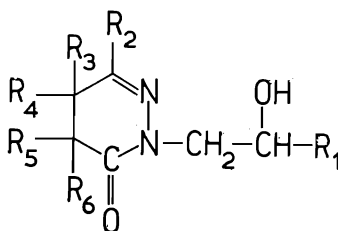
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 6-(p-chlorofenilo)-2-(2-hydroksybutylo)-4,5-dwuwodoropirydazyn(2H) - 3-

-onu, kwas 3-(p-chlorobenzoilo)-propionowy poddaje się reakcji z 1-hydrazyno-2-butanolem.

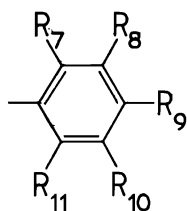
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 6-(p-fluorofenilo)-2-(2-hydroksybutylo)-4,5-dwuwodoropirydazyn(2H) - 3-onu, kwas 3-(p-fluorobenzoilo)-propionowy poddaje się reakcji z 1-hydrazyno-2-butanolem.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 6-(3,4-dwuchlorofenilo)-2-(2-hydroksybutylo) - 4,5 - dwuwodoropirydazyn(2H)-3-onu, kwas 3-(3,4-dwuchlorobenzoilo)-propionowy poddaje się reakcji z 1-hydrazyno-2-butanolem.

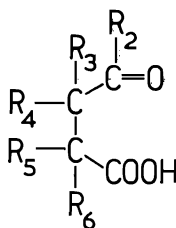
6. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 6-(3-metylo-4-chlorofenilo)-2-(2-hydroksybutylo) - 4,5 - dwuwodoropirydazyn(2H)-3-onu, kwas 3-(3-metylo-4-chlorobenzoilo)-propionowy poddaje się reakcji z 1-hydrazyno-2-butanolem.



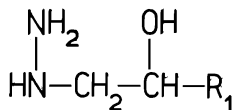
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4

Errata

łam: 5, wiersz 19

jest: ksybutylo)-3,4-dwuazabicyklo [4,2,0] okta-12-en-on.

powinno być: ksybutylo)-3,4-dwuazabicyklo [4,2,0] okta-2-en-5-on.