



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

57020

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 10/01

Zgłoszono: 06.III.1967 (P 119 322)

Pierwszeństwo: 10.III.1966 Wielka
Brytania

MKP C 07 d 51/04

Opublikowano: 31.III.1969

UKD

Właściciel patentu: SEPERIC, Morat (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydazonu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydazonu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, albo co najmniej jeden podstawnik w pozycji orto, meta lub para, stanowiący atom chlorowca, grupę alkilową, alkoksylową lub hydroksylową, R_1 oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, X oznacza atom wodoru, albo niższą grupę alkilową, n oznacza liczbę całkowitą równą lub większą od 1, przy czym, gdy n jest większe od 1, X w poszczególnych grupach CHX nie musi mieć identycznego znaczenia, a N oznacza grupę α -, β - lub γ -pirydylową, ewentualnie podstawioną, jak również soli addycyjnych z kwasami zwłaszcza z kwasami farmaceutycznie dopuszczalnymi.

Związki o wzorze 1 wykazują aktywność psychotropową, to jest działają na centralny układ nerwowy, wykazują również działanie spazmolityczne.

Związki te otrzymuje się analogicznie jak podano w francuskim opisie patentowym nr 1469760.

Według wynalazku α -alkoksy γ -ketokwas o wzorze 2, w którym R i R_1 mają znaczenie wyżej podane, lub ester tego kwasu poddaje się kondensacji z hydrazyną o ogólnym wzorze $H_2N-NH- -R_2$, w którym R_2 oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze 3, w którym X, n i N mają znaczenie wyżej podane, a otrzymany pirydazynon o wzorze 4, w którym R i R_1 mają znaczenie wyżej podane, a R_2 oznacza grupę o wzorze 3, odwadnia się, a w

2

przypadku gdy R_2 oznacza atom wodoru, odwadnia się i wprowadza grupę o wzorze 3 przez kondensację z halogenkiem o wzorze 5, w którym Y oznacza atom chlorowca, a X, n i N mają znaczenie wyżej podane, przy czym w tym przypadku odwodnienie i kondensacja z halogenkiem może przebiegać w dowolnej kolejności. Otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się następnie ewentualnie w sól przez reakcję z kwasem.

Kondensację α -alkoksy- γ -ketokwasu z hydrazyną prowadzi się przez ogrzewanie reagentów w środowisku rozpuszczalnika tworzącego azeotrop z wodą, takiego jak butanol. Kondensację tę można również prowadzić stosując proste estry α -alkoksy- γ -ketokwasów np. ester metylowy, etylowy.

Odwodnienie prowadzi się przez łagodne ogrzewanie pirydazynonu w roztworze, w środowisku kwaśnym, a otrzymany pirydazon wydziela się przez wytrącenie w zimnej wodzie. Odwodnienie w odniesieniu do trzeciorzędowej grupy hydroksylowej, przebiega z bardzo dobrą wydajnością. Odwodnienie to można prowadzić bez uprzedniego wydzielania pirydazynonu. Reakcję z hydrazyną i odwodnienie można prowadzić w jednym etapie, ogrzewając kwas z hydrazyną w środowisku kwasu octowego i w obecności małej ilości kwasu solnego.

Kondensację z halogenkiem pirydyloalkilowym prowadzi się w obecności alkoholanu metalu alkalicznego, takiego jak metylan albo etylan sodu

w środowisku odpowiedniego alkoholu. Kondensację tę można również prowadzić w środowisku wodnym w obecności alkaliów, jak wodorotlenek sodu.

Stosowany jako produkt wyjściowy α -alkoksy- γ -ketokwas o wzorze 2 otrzymuje się przez reakcję aryloketonu o wzorze 6, w którym R ma znaczenie wyżej podane, z solą metalu alkalicznego α -ketokwasu o wzorze $R_1\text{COCOOH}$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się na zimno, w obecności wodorotlenku potasu lub innej zasady metalu alkalicznego w metanolu, lub innym rozpuszczalniku. Po zobojętnieniu i usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość poddaje się ekstrakcji ze środowiska kwaśnego za pomocą eteru lub innego rozpuszczalnika. Produkt reakcji wyodrębnia się przez rozpuszczenie w roztworze kwaśnego węgla-
nu sodu i, następnie wytrącenie w środowisku kwaśnym.

Wyżej omawiane procesy ilustruje podany na rysunku schemat, w którym wszystkie symbole mają znaczenie wyżej podane.

Pirydazon o wzorze 1 o charakterze zasady przeprowadza się ewentualnie w sole, na przykład chlorowodorki, albo sole kwasów organicznych.

Jak już wspomniano związki o wzorze 1 wykazują właściwości uśmierzające, znieczulające i przeciwkurczowe, w niektórych przypadkach także hypotensyjne. Związki te poddano dwóm próbom na znieczulenie i próbie czynności uśmierzejacej. Pierwsza z prób na znieczulenie mierzy ilość ruchów skrętnych u myszy. Badane związki stosowano zwierzętom na dziesięć minut przed wstrzyknięciem parachinonu i liczono ilość ruchów skrętnych podczas jednej godziny u każdego zwierzęcia.

Obsewowana czynność znieczulająca była notowana według skali 1—5. Notę 4 i 5 dano związkom, które hamowały powyżej 70% tych ruchów skrętnych przy dozie równoważnej $1/5 \text{ DL}_{50}$.

Druga z prób na znieczulenie mierzy czas reakcji myszy na zanurzenie ogona zwierzęcia w wodzie o temperaturze doprowadzonej do 58°C . W przypadku gdy zwierzę nie otrzymało żadnego produktu, zaczynało poruszać ogonem po upływie $1\frac{1}{2}$ sekundy.

Badane związki stosowano zwierzęciu 15 minut przed pierwszym zanurzeniem, przy czym zanurzenie ogona powtarzano co 30 minut podczas dwóch i pół godzin. Obserwowana czynność była również notowana według skali 1—5. Notę wyższą lub równą 3 otrzymały związki, które przedłużały czas reakcji zwierzęcia od trzech do czterech sekund przy dozie równoważnej $1/50 \text{ DL}_{50}$.

Działanie uśmierzejące (notowane od jednego do trzech krzyżyków) było oceniane klasycznym systemem pomiaru czynności odruchowych szczurów. Zwierzęta były umieszczone w ogrodzeniu kolistym, poprzecinanym w wielu miejscach promieniami świetlnymi i liczono, ile razy promień świetlny był przerywany wskutek przejścia zwierzęcia.

Wyniki tych prób podano w tablicy I.

Tablica I

Nr kodowy	ZNIECZULENIE		Uśmierzenie
	1 próba	2 próba	
326	4	1,5	++
327	5	4	+++
328	3	3,5	+++
360	5	3	+
361	5	0	+
362	5	4	+
380	3	1,5	+
381	4,5	4,5	++
383	3	2,5	++
384	5	5	++

Czynność przeciwkurczową oceniano techniką klasyczną izolowanego jelita i wszystkie wymienione związki wykazały prawie jednakowe działanie przeciwkurczowe. Związki o wzorze 1 można stosować w medycynie. W tym celu związki te w postaci wolnej lub ich soli można stosować doustnie, pozajelitowo albo doodbytniczo, w zależności od wieku w dawce dziennej 100 mg—2 g. Stosowanie w postaci zastrzyków będzie najbardziej odpowiednie dla związków rozpuszczalnych w wodzie, lecz możliwe jest także stosowanie do zastrzyków produktów nierozpuszczalnych w wodzie w postaci zawiesiny, lub stosując inny rozpuszczalnik. W celu sporządzenia wyżej wymienionych postaci leku związki o wzorze 1 miesza się z obojętnymi nośnikami lub rozpuszczalnikami.

Zestawy lecznicze w dawkach jednostkowych jak pastylki, czopki, ampułki, zawierają przeważnie 100—400 mg związków. Poniżej podano w celu wyłączenia orientacyjnym kilka przykładów zestawów recepturowych.

Zestaw do ampułek: związek Nr 328 — 100 mg, woda destylowana sterylizowana q.s.p. — 5 ml.

Zestaw do pastylek: związek Nr 381 — 250 mg, laktoza, Amidon, talk — q.s. w celu sprasowania á 400 mg.

Zestaw do czopków: związek Nr 384 — 200 mg gliceryna półsyntetyczna — q.s. dla czopka ważącego 2 g.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek nie ograniczając go. W przykładach I i II stosuje się jako związek wyjściowy 4-metylo-6-fenyl-pirydazon-3, którego sposób wytwarzania jest już opisany w francuskim opisie patentowym nr 1.469.760.

Przykład I. 2-(γ -pikolilo)-4-metylo-6-fenyl-pirydazon-3. Do kolby o pojemności 500 ml wprowadza się 160 ml etanolu i 4,6 g (0,2 gramatomu) sodu, następnie dodaje 0,2 mola 4-metylo-6-fenyl-pirydazonu-3, chłodząc aż do rozpuszczenia, po czym dodaje się zawiesinę 0,2 mola chlorowodorku 4-chlorometylo-pirydyny w 160 ml etanolu, zawierającego 4,6 g sodu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po zakończeniu reakcji mieszaninę pozostawia się do ostygnięcia i oddzie-

la wytrącony chlorek sodu przez odfiltrowanie, następnie przesącz odparowuje się do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w 600 ml wody, zawierającej 26 ml kwasu solnego (gęstość 1,19).

Po oziębieniu w kąpieli lodowej do temperatury +5°C wytrąca się zasadę przez dodanie 100 ml ługu sodowego około 10 N. Po odwirowaniu i przemyciu warstwy organicznej wodę, otrzymuje się 55,3 g surowego 2-(γ -pikolilo)-4-metylo-6-fenyl-pirydazonu-3. Otrzymaną zasadę przeprowadza się w chlorowodorek lub inną sól znanymi sposobami. Chlorowodorek topi się w temperaturze około 209°C.

Przykład II. 2-(α -pikolilo)-4-metylo-6-fenyl-pirydazon-3. Na łaźni wodnej ogrzewa się do temperatury 70°C 200 ml wody, zawierającej 25 ml ługu sodowego 36°Be. Mieszając, dodaje się 18,62 g (0,1 mola) 4-metylo-6-fenyl-pirydazonu-3, podnosi temperaturę do 80–90°C i miesza w dalszym ciągu, aż do rozpuszczenia, następnie wkrapla się w ciągu 30 minut wodny roztwór 18,04 g (0,11 mola) chlorowodoru 2-chlorometylo-pirydyny w 40 ml wody, utrzymując temperaturę 80–90°C, przy czym powstaje czerwony olej, którego ilość wzrasta w toku reakcji.

Po zakończeniu wkraplania roztworu miesza się produkt reakcji jeszcze 15 minut, następnie oziębia w kąpieli lodowej do temperatury +5°C, silnie mieszając, aż olej stwardnieje i zaczyna się granulować, tj. po około 1,5 godziny. Produkt reakcji miesza się jeszcze 1/2 godziny, filtruje i przemywa wodą, otrzymując 25 g surowego 2-(α -pikolilo)-4-metylo-6-fenyl-pirydazonu-3. Otrzymaną zasadę przeprowadza się w chlorowodorek w znany sposób. Temperatura topnienia 226–228°C.

Przykład III. 2-(γ -pikolilo)-4-metylo-6-m-chlorofenyl-pirydazon-3.

2,4 g wodorotlenku sodu w pastylkach (0,06 mola) rozpuszcza się w 7,5 g wodzianu hydrazyny (0,15 mola) w temperaturze 70°C, następnie oziębia do temperatury otoczenia (25°C) i mieszając dodaje małymi porcjami 4,92 g chlorowodoru 4-chlorometylo-pirydyny (0,03 mola), przy czym utrzymuje się temperaturę 35°C, odbierając wydzielające się ciepło reakcji za pomocą łaźni z zimną wodą. Po zakończeniu dozowania miesza się jeszcze 15 minut, utrzymując temperaturę 30°C, następnie dodaje 2 ml wody i usuwa nadmiar wodzianu hydrazyny za pomocą destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, ogrzewając na łaźni wodnej w temperaturze do 60°C.

Otrzymaną pozostałość barwy brunatno-czerwonej rozpuszcza się w 40 ml etanolu i destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem z łaźni wodnej w temperaturze 60°C, w celu usunięcia pozostałej wody. Pozostałość zadaje się 40 ml etanolu, odsącza chlorek sodu i przemywa alkoholem, następnie do przesączu dodaje 30 ml butanolu i oddestylowuje etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, ogrzewając na łaźni wodnej. Otrzymuje się butanolowy roztwór γ -pikolilohydrazyny.

W kolbie o pojemności 250 ml rozpuszcza się 7,28 g kwasu α -metylo- α -hydroksy- γ -keto- γ -(m-

-chlorofenyl) masłowego, (0,03 mola) w 40 ml n-butanolu, następnie dodaje roztwór butanolowy γ -pikolilohydrazyny i oddestylowuje z nasadką Vigreux pod ciśnieniem atmosferycznym azeotrop butanol-woda, przechodzący w temperaturze około 92°C. Odbiera się 0,3–0,4 ml wody.

Z pozostałego roztworu butanolowego odpędza się butanol pod zmniejszonym ciśnieniem na łaźni wodnej i do oleistej pozostałości wprowadza się 30 ml czystego kwasu octowego lodowatego, zawierającego 1 ml czystego kwasu solnego stężonego.

Otrzymany roztwór utrzymuje się w ciągu 2 godzin w termostacie w temperaturze 100°C, następnie odparowuje lotne części pod zmniejszonym ciśnieniem na łaźni wodnej. Pozostałość zadaje się 25 ml chloroformu, dodaje 20 ml wody i mieszając, wprowadza przez wkraplanie ług sodowy 10 N aż do uzyskania odczynu alkalicznego. Po odstaniu dekantuje się warstwę organiczną, warstwę wodną ekstrahuje ponownie 25 ml chloroformu i połączone ekstrakty przemywa wodą do odczynu obojętnego (4 $\times$ 10 ml wody), następnie suszy roztwór chloroformowy nad bezwodnym siarczanem sodu.

Po odsączeniu i przemyciu osadu chloroformem odparowuje się przesącz do suchości w podciśnieniu na łaźni wodnej i do pozostałości o barwie fioletowej dodaje kwas solny stężony około 0,7 N (woda destylowana 90 ml, kwas solny stężony 7 ml). Osad usuwa się przez odsączenie, a przesącz, po ochłodzeniu do temperatury +5°C, alkalizuje się, energicznie mieszając 10 N ługiem sodowym w ilości 10 ml i pozostawia w ciągu 3 godzin w kąpieli z lodem, następnie odwirowuje i przemywa osad o zabarwieniu fioletowym wodą do odczynu obojętnego.

Po wysuszeniu w ciągu nocy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze otoczenia i w obecności wodorotlenku potasu otrzymuje się 4 g 2-(γ -pikolilo)-4-metylo-6-(m-chlorofenyl)-pirydazonu-3 barwy fioletowej. Wydajność wynosi 42,5%. W celu krystalizacji rozpuszcza się 4 g pirydazonu w 30 ml etanolu na gorąco z dodatkiem węgla, ogrzewa w ciągu 15 minut, sączy i przemywa gorącym etanolem 2 $\times$ 5 ml etanolu. Do przesączu ograniczonego do wrzenia dodaje się wody do wystąpienia zmętnienia (około 50 ml).

Po ochłodzeniu pirydazon krystalizuje; w tym celu pozostawia się go w lodówce przez noc, następnie odwirowuje, przemywa 2 $\times$ 5 ml etanolu 30%, potem wodą. Otrzymane kryształy suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze otoczenia, w obecności wodorotlenku potasu. Otrzymuje się produkt lekko zabarwiony w ilości 2,5 g. Wydajność krystalizacji wynosi 62,5% i wydajność reakcji w ten sposób stanowi 26,5%. 2,25 g pirydazonu-zasady rozpuszcza się na gorąco w 16 ml acetonu, następnie przepuszcza się przez ten roztwór gazowy chlorowodor.

Po ochłodzeniu krystalizuje chlorowodorek, w tym celu pozostawia się wysycony chlorowodorek roztwór w lodówce w ciągu nocy. Po odwirowaniu kryształów i wdukurotnym przemyciu po 3 ml zimnym acetonem, suszy się kryształy pod zmniej-

szonym ciśnieniem w temperaturze otoczenia w obecności wodorotlenku potasu, otrzymując 2 g chlorowodoru 2-(γ -pikolilo)-4-metylo-6-(m-chlorofenilo)-pirydazonu-3 o temperaturze topnienia 210°C i wydajności 76,4%. Wydajność końcowa wy-

nosi w ten sposób 20,2%. W tablicy II zestawiono właściwości fizyko-chemiczne związków otrzymanych według przykładów wyżej podanych oraz innych związków otrzymanych sposobem według

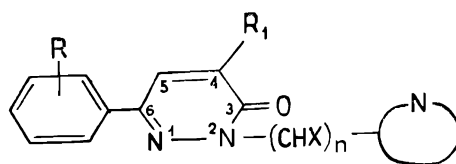
Tablica II — Pirydazony o wzorze 1

R	R ₁	—(CHX) _n —	N	Wzór sumaryczny	temperatura topnienia chlorowodoru w °C	Nr kodowy	DL ₅₀
H	CH ₃	CH ₂	α -pirydyl	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O	226-228	326	260
H	CH ₃	CH ₂	β -pirydyl	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O	226	327	365
H	CH ₃	CH ₂	γ -pirydyl	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O	209	328	130
H	—CH ₂ CH ₃	CH ₂	α -pirydyl	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O	190	360	2500
H	—CH ₂ CH ₃	CH ₂	β -pirydyl	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O	183	361	340
H	—CH ₂ CH ₃	CH ₂	γ -pirydyl	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O	237-238	362	600
m-Cl	CH ₃	CH ₂	β -pirydyl	C ₁₇ H ₁₄ N ₃ OCl	176-177	380	460
m-Cl	CH ₃	CH ₂	γ -pirydyl	C ₁₇ H ₁₄ N ₃ OCl	210-211	381	peros 350
m-OCH ₃	CH ₃	CH ₂	β -pirydyl	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂	165	383	peros 330
m-OCH ₃	CH ₃	CH ₂	γ -pirydyl	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂	204	384	215

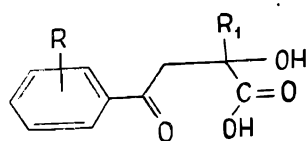
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydazonu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru albo co najmniej jeden podstawnik w pozycji orto, meta lub para stanowiący atom chlorowca, grupę alkilową, alkoksyłową, lub hydroksylową, R₁ oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, X oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, n oznacza liczbę całkowitą równą lub większą od 1, przy czym gdy n jest większe od 1, X w poszczególnych grupach CHX nie musi mieć identycznego znaczenia, N oznacza grupę α -, β -, lub γ -pirydylową, ewentualnie podstawioną, **znamienny tym**, że α -alkoksy- γ -ketokwas o wzorze 2, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, lub ester tego kwasu, poddaje się kondensacji z hydrazyną o ogólnym wzorze H₂N—NH—R₂, w którym R₂ oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze 3, w którym X, n i N mają wyżej podane znaczenie, a otrzymany pirydazynon o wzorze 4, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, a R₂ oznacza grupę o wzorze 3, odwadnia się, a w przypadku gdy R₂ oznacza atom wodoru, odwadnia się i wprowadza grupę o wzorze 3 przez kondensację z halogenkiem o wzorze 5, w którym Y oznacza atom chlorowca, a X, n i N mają wyżej podane znaczenie, przy czym w tym przypadku kondensację i odwodnienie można prowadzić w dowolnej kolejności, po czym otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sól za pomocą kwasu.

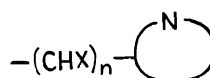
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację α -alkoksy- γ -ketokwasu z hydrazyną prowadzi się przez ogrzewanie reagentów w środowisku rozpuszczalnika tworzącego azeotrop z wodą.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że odwodnienie pirydazynonu prowadzi się przez ogrzewanie w środowisku kwaśnym.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację α -alkoksy- γ -ketokwasu z hydrazyną prowadzi się przez ogrzewanie reagentów w środowisku kwasu octowego w obecności kwasu solnego z jednoczesnym odwodnieniem tworzącego się pirydazynonu.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację z halogenkiem o wzorze 5 prowadzi się w środowisku alkalicznym.
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w obecności alkoholu metalu alkalicznego w środowisku odpowiedniego alkoholu.
7. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w obecności zasady metalu alkalicznego w środowisku wodnym.
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z hydrazyną poddaje się α -alkoksy- γ -ketokwas otrzymany przez kondensację aryloketonu o wzorze 6, w którym R ma wyżej podane znaczenie, z solą metalu alkalicznego kwasu o wzorze R₁—CO—COOH w którym R₁ ma znaczenie wyżej podane.



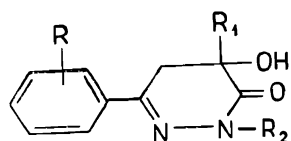
Wzór 1



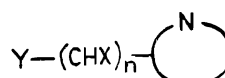
Wzór 2



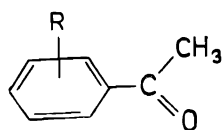
Wzór 3



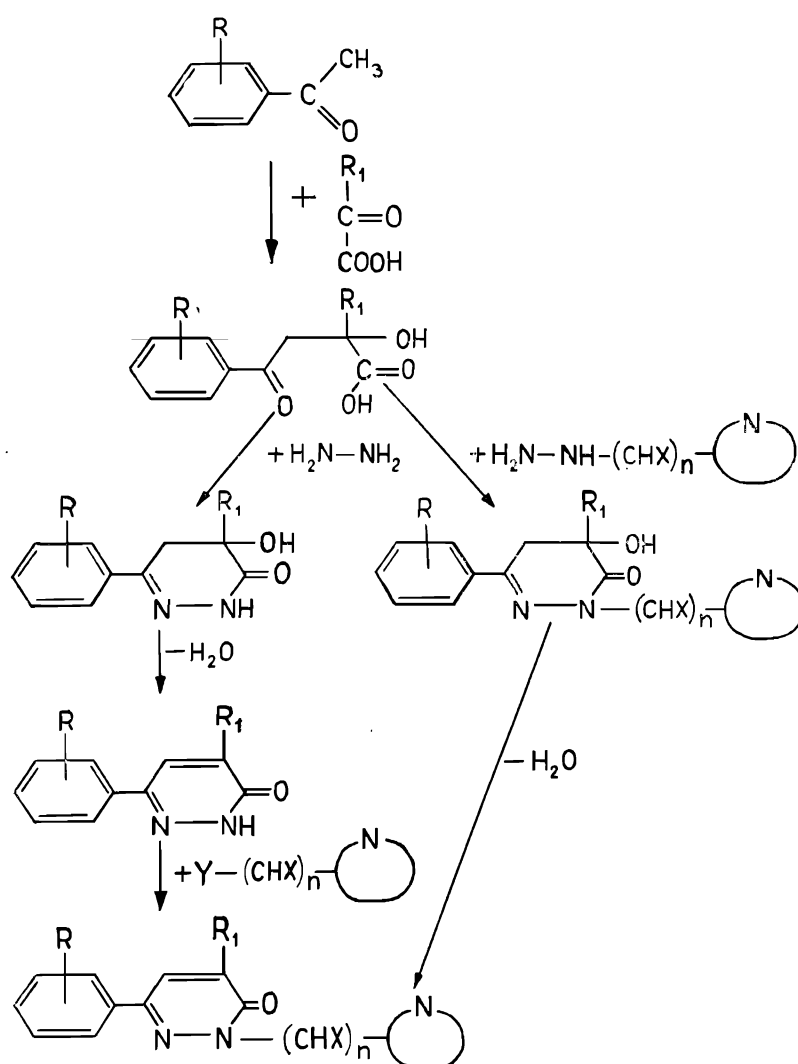
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Schemat