



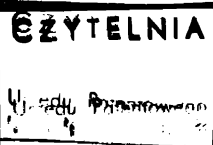
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 12 18 (P. 238538)

Pierwszeństwo: 80 12 22 Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 83 04 25

Opis patentowy opublikowano: 1986 12 20



Int. Cl.³
C07D 403/12
C07D 237/22

Twórcy wynalazku: Thomas Raabe, Helmut Bohn, Rolf Eberhard Nitz,
Piero A. Martorana

Uprawniony z patentu: Cassella Aktiengesellschaft, Frankfurt n/Menem
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych, zasadowo podstawionych pirydazyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, zasadowo podstawionych pirydazyn i ich soli addycyjnych z kwasami, wykazujących cenne właściwości farmakologiczne.

Te nowe, farmakologicznie czynne substancje są objęte ogólnym wzorem 1, w którym R¹, R² i R³ niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, grupę hydroksylową, nitrową, trójfлуorometylową, rodnik alkilowy o 1—8 atomach węgla, rodnik alkoksylalkilowy o 2—6 atomach węgla, rodnik alkenylowy o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik alkinyłowy o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 5—8 atomach węgla w pierścieniu, rodnik cykloalkenylowy o 5—8 atomach węgla w pierścieniu, rodnik fenyłowy, grupę alkoksylową o 1—8 atomach węgla, grupę hydroksyalkoksylową o 2—6 atomach węgla, grupę alkoksyalkoksylową o łącznie co najwyżej 8 atomach węgla, grupę alkenyloksylową o co najwyżej 6 atomach węgla, grupę alkiniloksylową o co najwyżej 6 atomach węgla, grupę cykloalkoksylową o 5—8 atomach węgla w pierścieniu, grupę benzyloksylową, grupę fenetyloksylową, grupę alkanoilową o 1—6 atomach węgla, grupę acyloaminową o co najwyżej 11 atomach węgla w rodniku acylowym, grupę -NH-CO-R⁹, przy czym R⁹ stanowi grupę morfolinową, piperydynową lub 1-pirolidynylową, albo oznaczają grupę ureidową, grupę ureidową jedno-
podstawioną w położeniu-3 rodnikiem cykloalki-

2

lowym o 5—6 atomach węgla, grupę ureidową jedno- lub dwupodstawioną w położeniu-3 rodnikiem alkilowym o 1—6 atomach węgla i/lub rodnikiem alkenylowym o 3—6 atomach węgla. R⁴ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a W oznacza atom wodoru, chloru lub bromu.

Związki o ogólnym wzorze 1 wykazują w bocz-
nym łańcuchu alkanoloaminy asymetryczny atom węgla, stąd też mogą występować w postaciach racemicznych lub optycznie czynnych. W ramach wynalazku należy pod określeniem związku o ogólnym wzorze 1 rozumieć możliwe stereoizomery, związki optycznie czynne i ich mieszaniny, zwłaszcza racematy.

Wspomniane symbole R¹, R² i R³ mają zwłaszcza następujące znaczenia: rodnik alkilowy o 1—8 korzystnie o 1—4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, n-butylowy, izobutylowy, III-rz.-butylowy, II-rz.-butylowy, n-pentylowy, izopentylowy, neopentylowy, III-rz.-pentylowy, n-heksylowy, izohexylowy, n-heptyłowy, n-oktyłowy; rodnik alkenylowy o co najwyżej 6 atomach węgla, korzystnie o 3—4 atomach węgla, np. rodnik winylowy, allyłowy, 1-propenylowy, izopropenylowy, metyloallyłowy, krotylowy, 2-pentenylowy, 2-heksenylowy; rodnik alkinyłowy o co najwyżej 6, korzystnie o 3 lub 4, atomach węgla, np. rodnik propargilowy rodnik cykloalkilowy o 5—8, korzystnie o 5 lub 6 atomach węgla w pierścieniu, np. rodnik cyklopentylowy,

i cykloheksylowy; rodnik cykloalkenylowy o 5—8 korzystnie o 5 lub 6 atomach węgla w pierścieniu, np. rodnik cyklopentylowy; grupa alkoksylowa o 1—8 atomach węgla, np. grupa metoksylowa, etoksylowa, propoksylowa, butyksylowa, izopropoksylowa, izoheksyloksylowa, n-heptyloksylowa, n-oktyloksylowa, pentyloksylowa; grupa cykloalkoksylowa o 5—8 atomach węgla w części cykloalkilowej, np. grupa cyklopentylloksylowa i cykloheksyloksylowa; grupa alkenyloksylowa o co najwyżej 6, korzystnie o 3 lub 4, atomach węgla, np. grupa aliloksylowa, metyloaliloksylowa, krotyloksylowa, 2-heksenyloksylowa; grupa alkinylloksylowa o co najwyżej 6, korzystnie o 3 lub 4 atomach węgla, np. grupa propargiloksylowa; grupa alkanoilowa o 1—6 atomach węgla np. grupa formylowa, acetylowa, propionylowa, butyrylowa, izobutyrylowa, walerylowa, izowalerylowa, piwaloilowa; grupa alkoksyaloksyloksylowa o łącznie co najwyżej 8 atomach węgla, przy czym grupa alkoksyaloksyloksylowa podstawiona jest wzorem R^6O-R^5O- , gdzie podstawnik R^5 oznacza rodnik alkilenowy o 2—7 atomach węgla, R^6 oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, a rodniki R^5 i/lub R^6 o 3 lub więcej atomach węgla mogą być rozgałęzione, a odpowiednimi grupami alkoksyaloksyloksylowymi są np.: grupa 2-metoksyetoksylowa, 2-etoksyetoksylowa, 3-metoksy-n-propoksylowa, 2-metoksy-n-propoksylowa, 4-metoksy-n-butoksylowa; 3-etoksy-n-propoksylowa, 2-etoksy-n-propoksylowa, 4-etoksy-n-butoksylowa, 3-etoksy-n-butoksylowa, 2-etoksy-n-butoksylowa, 2,2-dwumetylo-2-etoksyetoksylowa, 3-(n-propoksy)-n-propoksylowa, 2-(n-propoksy)-n-propoksylowa, 3-(izopropoksy)-n-propoksylowa, 2-(izopropoksy)-n-propoksylowa, 2-(n-propoksy)-etoksylowa, 2-(izopropoksy)-etoksylowa, 4-(n-propoksy)-n-butoksylowa, 3-(n-propoksy)-n-butoksylowa, 2-(n-butoksy)-etoksylowa, 2-(II-rz.-butoksy)-etoksylowa, 2-(II-rz.-butoksy)-etoksylowa 3-(n-butoksy)-n-propoksylowa, 2-(n-butoksy)-n-propoksylowa, 3-(izobutoksy)-n-propoksylowa, 3-(II-rz.-butoksy)-n-propoksylowa, 3-(III-rz.-butoksy)-n-propoksylowa, 3-(III-rz.-butoksy)-n-propoksylowa, 4-(n-butoksy)-n-butoksylowa, 8-(n-butoksy)-n-butoksylowa, 2-(n-butoksy)-n-butoksylowa, 4-(izobutoksy)-n-butoksylowa, 3-(izobutoksy)-n-butoksylowa, 2-(II-rz.-butoksy)-n-butoksylowa, 2,2-dwumetylo-2-(n-butoksy)-etoksylowa, 2-(n-butoksy)-1-metyloetoksylowa, 2-(izobutoksy)-2-metyloetoksylowa, 5-metoksy-n-pentylloksylowa, 4-metoksy-n-pentylloksylowa, 3-metoksy-n-pentylloksylowa, 5-etoksy-n-pentylloksylowa, 4-etoksy-n-pentylloksylowa, 3-etoksy-n-pentylloksylowa, 5-(n-propoksy)-n-pentylloksylowa, 5-(izopropoksy)-n-pentylloksylowa, 6-metoksy-n-heksyloksylowa, 5-metoksy-n-heksyloksylowa, 6-etoksy-n-heksyloksylowa, 3-etoksy-n-heksyloksylowa, 7-metoksy-n-heptyloksylowa; rodnik alkoksyalokilowy, przy czym rodnik alkoksyalokilowy wykazuje wzór R^6O-R^5- gdzie R^5 oznacza rodnik alkilowy, R^6 oznacza rodnik alkilenowy, a rodniki R^5 i/lub R^6 o 3 lub więcej atomach węgla mogą być rozgałęzione, taki jak rodnik metoksymetylowy, etoksymetylowy, n-propoksymetylowy, izopropoksymetylowy, n-butoksymetylowy, n-pentylloksymetylowy, 2-metoksyetilo-

wy, 2-etoksyetylowy, 2-n-propoksyetylowy, 2-izopropoksyetylowy, 2-n-butoksyetylowy, 3-metoksy-n-propylowy, 3-etoksy-n-propylowy, 3-n-propoksy-n-propylowy, 2-metoksy-2-metyloetylowy, 2-etoksy-1-metyloetylowy, 2-n-propoksy-2-metyloetylowy, 2-izopropoksy-1-metyloetylowy, 4-metoksy-n-butylowy, 4-etoksy-n-butylowy, 5-metoksy-n-pentylowy; grupa hydroksyalokilowa o 2—6 atomach węgla, np. grupa 2-hydroksyetoksylowa, 3-hydroksy-n-propoksylowa, 4-hydroksy-n-butoksylowa, 3-hydroksy-n-butoksylowa, 5-hydroksy-n-pentylloksylowa, 4-hydroksy-n-heksyloksylowa, 2-hydroksy-n-heksyloksylowa, 2-hydroksy-n-propoksylowa; grupa fenalkiloksylowa, np. grupa fenetyloksylowa, zwłaszcza grupa benzyloksylowa; grupa ureidowa lub grupa ureidowa jednopodstawiona w położeniu-3 rodnikiem cykloalkilowym o 5 lub 6 atomach węgla lub grupa ureidowa jedno- lub dwupodstawiona w położeniu-3 rodnikiem alkilowym o 1—6 atomach węgla, korzystnie o 1—4 atomach węgla, lub rodnikiem alkenylowym o 3—6 atomach węgla, a odpowiednimi grupami ureidowymi są np.: grupa ureidowa, 3-metyloureidowa, 3-etyloureidowa, 3-propyloureidowa, 3-izopropyloureidowa, 3-alkiloureidowa, 3-cyklopentyloureidowa, 3-cykloheksyloureidowa, 3,3-dwumetyloureidowa lub 3,3-dwuetyloureidowa; albo grupa o wzorze $-NH-CO-R^6$, gdzie R^6 stanowi grupę morfolinową, piperidynową lub 1-pirolidynową.

Jako atom chlorowca wchodzi w rachubę np. atom fluoru, chloru lub bromu.

W przypadku acyloaminowej grupy R^1 i/lub R^2 i/lub R^3 należy pod pojęciem acyl rozumieć wywodzący się z aromatycznego, aromatyczno-alifatycznego lub alifatycznego kwasu karboksylowego, aryloalkilopodstawiony lub alkilopodstawiony rodnik karbonylowy o co najwyżej 11 atomach węgla. Odpowiednimi grupami acyloaminowymi są np. grupa acetaminowa, propionylaminowa, butyryloaminowa, benzoilaminowa, α - i β -naftoilaminowa, fenylacetyloaminowa, korzystnie grupa acetaminowa i benzoilaminowa.

Symbol R^4 może obok atomu węgla wodoru oznaczać zwłaszcza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, przykładowo rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylowy lub izobutylowy.

Korzystnymi są zazwyczaj te związki o ogólnym wzorze 1 lub ich sole addycyjne z kwasami w których wzorze symbol R^4 stanowi atom wodoru albo tylko jeden z symboli R^1 , R^2 lub R^3 ma inne znaczenie niż atom wodoru, albo R^1 , R^2 lub R^3 stanowi grupę hydroksylową, alkoksyaloksyloksylową, alkoksyalokilową lub hydroksyaloksyloksylową albo atom chlorowca. Szczególnie korzystnymi są takie związki, które wykazują dwie lub więcej z poprzednio omówionych korzystnych cech, a więc w których symbol R^4 oznacza atom wodoru, jeden z symboli R^1 , R^2 lub R^3 oznacza grupę hydroksylową, alkoksyaloksyloksylową, alkoksyalokilową lub hydroksyaloksyloksylową lub atom chlorowca, a oba pozostałe z tych symboli oznaczają atomy wodoru. Jako symbole R^1 , R^2 i R^3 zazwyczaj korzystnymi są takie rodniki, które nie zawierają centrów asymetrii.

Substraty o wzorze 4, w którym W oznacza atom wodoru można wytwarzać np. z 4,5-dwubromopirydazynonu-2 np. według schematu reakcji przedstawionego w publikacji R. Elderfield'a pt. „Heterocyclic Compounds” (1957), tom 6, strona 130.

Związki o ogólnym wzorze 2 i 3 można wytwarzać w znany sposób, np. na drodze reakcji odpowiedniego fenolu z epichlorohydryną.

Optycznie czynne odniny alkilenodwuamin o ogólnym wzorze 1 można otrzymywać na drodze rozdzielania odpowiednich racemicznych alkilenodwuamin o ogólnym wzorze 1 za pomocą znanych metod, np. w ten sposób, że racemat związku o ogólnym wzorze 1 poddaje się reakcji z optycznie czynnym kwasem, po czym tak otrzymaną diastereoizomeryczną mieszaninę soli poddaje się frakcjonowanej krystalizacji z odpowiedniego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, takiego jak metanol, i ostatecznie optycznie czynną alkilenodwuaminę za pomocą zasady uwalnia się z soli. Optycznie czynne związki o ogólnym wzorze 1 można również otrzymywać w ten sposób, że w reakcji stosuje się optycznie czynne substraty o wzorze 3 lub 5. Te optycznie czynne substraty otrzymuje się w znany sposób z optycznie nieczynnych związków o wzorach 3 lub 5 drogą rozszczepienia racematu.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Złuszczają one bardzo wyraźne działanie β -adrenalityczne, które poza tym jest kardioselektywne, tzn. związki te wykazują wyższy stopień specyficzności przy blokowaniu sercowych β -receptorów niż obwodowych β -receptorów, np. β -receptorów mięśni oskrzelowych. Nadto niektóre z nich wykazują silne działanie α -lityczne, przeciw niemierności i obniżające tętniczne ciśnienie krwi. Są one przeto odpowiednie np. do leczenia i profilaktyki w doległościach serca i chorobach serca, takich jak Angina pectoris i niemierność serca, ponadto do leczenia nadciśnienia, gdyż nawet u wrażliwych pacjentów nie powodują naruszenia płuc.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 pod względem działania farmakologicznego nieoczekiwanie przewyższają bardzo wyraźnie związki o podobnej strukturze, znane z opisu Republiki Federalnej Niemiec DE-OS nr 2819629.

Ludziom można zatem podawać nowe pirydazyny pojedynczo, wzajemnie zmieszane lub w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają jako składnik czynny skuteczną dawkę co najmniej jednej nowej pirydazyny lub jej soli addycyjnej z kwasem obok znanych, farmakologicznie dopuszczalnych nośników i substancji pomocniczych.

Odpowiednimi nośnikami są np. woda, oleje roślinne, skrobie, żelatyny, laktoza, stearynian magnezu, woski, wazeliny itp. Jako substancje pomocnicze można stosować np. zwilżacze, środki rozkruszające, środki konserwujące itp.

Te preparaty farmaceutyczne mogą występować np. w postaci tabletek, kapsulek, wodnych lub

oleistych roztworów lub zawiesin, emulsji, dających się wstrzykiwać wodnych lub oleistych roztworów lub zawiesin, dyspergowalnych proszków lub mieszanin aerozolowych. Te preparaty farmaceutyczne mogą obok nowych związków o ogólnym wzorze 1 zawierać również jedną lub więcej innych farmakologicznie czynnych substancji, np. substancji uspokajających, takich jak luminal, meprobamat lub chloropromazyna, benzodiazepinowych substancji kojących, takich jak Diazepam lub Chlorodiazepoxyd, substancji rozszerzających naczynia, takich jak trójazotan gliceryny, czterozotan pentaerytrytu lub Carbochromen, substancji moczopędnych, takich jak Chlorothiazid, substancji wzmacniających serce, takich jak preparaty z Digitalis, substancji podciśnieniowych, takich jak alkaloidy rauwolfii lub Guanethidin, środków rozszerzających oskrzela i sympatykomimetycznych, takich jak Isoprenalin, Osciprenalin, adrenalina lub efedryna, α -adrenergicznych środków blokujących, takich jak Phentolamin, środków stabilizujących przegrodę serca (przeciw niemierności), takich jak Chinidin i katechoamin, takich jak noradrenalina.

Istotna techniczna wyższość związków wytworzonych sposobem według wynalazku, np. nowego związku o wzorze 21 w porównaniu z typowym przedstawicielem znanych produktów handlowych o tym samym kierunku działania i o podobnej strukturze chemicznej, a mianowicie Metoprololem o wzorze 35, wynika z omówionych niżej danych porównawczych, oznaczonych liczbami porządkowymi 1 i 2.

1. Działanie na układ krążenia uspiętego psa

1.1. Blokada receptorów- β

U psa uspiętego pentobarbitem wstrzyknięty dożylnie nowy związek za pomocą dawki skutecznej ED_{50} równej 0,003 mg/kg powstrzymuje wzrost kurczliwości i częstości uderzeń serca, wywołany izoprenaliną, natomiast dla Metoprol'u wartość odpowiednia wynosi 0,14 mg/kg. Związek wytworzony sposobem według wynalazku jest zatem na sercu około 40-krotnie skuteczniejszy niż Metoprolol (i 11-krotnie silniejszy niż Propranolol).

Z porównania zajmowania sercowych receptorów- β z zahamowaniem receptorów- β naczyń krwionośnych, czyli ED_{50} (serce): ED_{50} (naczynia), który to iloraz uznaje się za miarę kardioselektywności, wynika dla nowego związku stosunek 1:76, a dla Metoprol'u stosunek 1:18. Związek wytworzony sposobem według wynalazku jest zatem znacznie bardziej kardioselektywny.

1.2. Hemodynamika

Hemodynamiczny profil działania nowego związku na psie uspiętym pentobarbitem charakteryzuje się wyraźnym spadkiem ciśnienia tętniczego krwi (równym — 35 mm Hg przy dożylniej dawce 0,05 mg/kg, dla Metoprol'u równym — 5 mm.

Hg), lewokomorowego krańcowo rozkurczowego ciśnienia (LVEDP równym — 2 mm Hg, dla Metoprolol'u + 2 mm Hg) i ogólnego oporu obwodowego (TPR równym — 1191 dyn.s.cm⁻⁵, dla Metoprolol'u — 135 dyn.s.cm⁻⁵), przy czym temu działaniu nowego związku nie towarzyszy zmniejszenie kurczliwości serca, które w przypadku Metoprolol'u jest zwłaszcza przy wyższych dawkach wyraźnie obecne.

Obniżenie kurczliwości i wydolności serca unika się w przypadku nowego związku wskutek umiarkowanej sympatykomimetycznej aktywności wewnętrznej (ISA), która wynosi około 1/3 takiej aktywności Pindolol'u.

Nowy związek, wytworzony sposobem według wynalazku, ma przeto korzystniejszy hemodynamiczny profil działania niż Metoprolol, ponieważ po pierwsze dzięki obniżeniu ogólnego oporu obwodowego (TPR) zmniejsza on obciążenie wtórne serca, a po drugie również zmniejsza obciążenie wstępne serca, nie wywołując negatywnego działania inotropowego.

2. Działanie na nerkowo-hipertonicznym psie w czuwaniu

Metoprolol w dawce 3,0 mg/kg doustnie nie wykazuje praktycznie żadnego wyraźnego działania obniżającego ciśnienie tętnicze u nerkowo-hipertonicznego psa w czuwaniu (spadek ciśnienia skurczu $\Delta BD_s = -6$ mm Hg, spadek ciśnienia rozkurczu $\Delta BD_d = -3$ mm Hg), natomiast nowy związek już w dawce 0,2 mg/kg doustnie zmniejsza skurczowe tętnicze ciśnienie krwi o —28 mm Hg a rozkurczowe o —15 mm Hg.

Na drodze analogicznych badań, przeprowadzonych dla dalszych związków wytworzonych sposobem według wynalazku i dla znanego z opisu Republiki Federalnej Niemiec DE-OS nr 2819629, pod względem struktury chemicznej porównywalnego związku o wzorze 36, zebrano wyniki, które jako dane działania farmakologicznego zestawiono w podanych niżej tablicach 1 i 2.

Tablica 1

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Blokada receptorów- β_1 ED ₅₀ mg/kg	Kardio-selektywność ED ₅₀ serce ED ₅₀ naczynia	LVEDP Dawka mg/kg/ Δ p	[mbar]	TPR Dawka	$\left[\frac{\text{dyn cm}}{\text{sec}^5} \right]$
2-Cl	H	H	-CH ₃	Cl	0,05 i.d. 0,003 i.d.	¹ / ₇₆	0,05 i.v.	-2,7	0,05	-1191
2-OC ₄ H ₉	H	H	H	Cl	0,008 i.v.	¹ / ₃₀	0,05 i.v.	-1,3	0,05	-530
2-OC ₄ H ₉	H	H	-CH ₃	Cl	0,007 i.v.	¹ / ₃₀	0,05 i.v.	-2	0,05	-620
2-Cl	H	H	H	Br	0,0008 i.v. 0,0023 i.v.	¹ / ₈₁ ¹ / ₁₂₇				
2-OC ₂ H ₅	H	H	H	Br	0,0049 i.v.	¹ / ₂₀				
H	H	H	H	Br	0,0009 i.v.	¹ / ₇₄₃	0,05	-5,33		
H	H	H	H	H	0,009 i.v.	¹ / ₄				
Metoprolol					0,3 i.d. 0,14 i.v.	¹ / ₁₈		+2,7	0,05	-135
Związek znany z opisu patentowego RFN nr 28 19 629					0,0096 i.v.		4,0 i.v.	0	0,05	0

Tablica 2

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ciśnienie tętnicze krwi			ISA	Powstrzymanie nie-miarowości k-strofantynowej
					Dawka mg/kg	(P _s)	P _d [mbar]		
2-Cl	H	H	-CH ₃	Cl	2,0 p.o.	-37	-20	1/3	+
2-OC ₄ H ₉	H	H	H	Cl	1 p.o.	-53	-40		+
2-OC ₄ H ₉	H	H	-CH ₃	Cl	0,1 p.o.	-33,3	-26,7		+
2-Cl	H	H	H	Br	0,01 i.v.	-20	-20		
2-OC ₂ H ₅	H	H	H	Br	0,001 i.v.	-40	-6,7		
H	H	H	H	Br	0,5 i.v.	-100	-66,7		
					0,025 i.v.	-40	-33,3		
					0,064 i.v.	-53,3	-40		
H	H	H	H	H	0,04 i.v.	-33,3	-20	1/3 1/3 —	
					0,01 i.v.	-26,7	-20		
					0,004 i.v.	-33,3	-26,7		
Metoprolol					3,0	0	0	0	0
Związek znany z opisu patentowego RFN nr 28 19 629					4,0 i.v.	0	0	0	0

Objaśnienia tablicy: i.d. = wewnątrzdwunastni-
czo
i.v. = dożylnie
p.o. = doustnie
ED = dawka skuteczna

W tablicy 2 podane wartości sympatykomime-
tycznej aktywności wewnętrznej (ISA) są relatywne
względem Pindolol'u, przyjętego za wzorzec.

Te wartości farmakologiczne wskazują, że no-
we związki, wytworzone sposobem według wyn-
nalazku, w porównaniu z najbliższymi znanymi
związkami wykazują znacznie bardziej wyważony
zakres działania. Obok skuteczności odnośnie blo-
kady receptorów-β₁, polepszonej o co najmniej
100% w porównaniu ze skutecznością związków
znanych z ogłoszeniowego opisu Republiki Fede-
ralnej Niemiec DE-OS nr 2 819 629, są to: korzyst-
ne działanie ostro obniżające ciśnienie tętnicze
krwi, i zwłaszcza bardzo wyważona sympatykomi-
metyczna aktywność wewnętrzna (ISA), która
z jednej strony ogranicza obniżanie kurczliwości
serca, ale z drugiej strony nie prowadzi jeszcze
do niepożądanego wzrostu częstości uderzeń ser-
ca, toteż stosowanie nowych związków, wytworzo-
nych sposobem według wynalazku, należy uznać
za szczególnie korzystne.

Dalszą zaletą związków wytworzonych sposo-
bem według wynalazku jest ich lepsza tolerancja
przez tkanki niż w przypadku związków zwłasz-
cza znanych z ogłoszeniowego opisu Republiki Fe-
deralnej Niemiec DE-OS nr 2 819 629. Dzięki te-
mu np. w przypadku aplikowania dożylnego uni-

ka się w dalekiej mierze objawów podrażnienia
miejscowego.

Ze względu na omówione korzystne połączenie
właściwości farmakologicznych są nowe związki
szczególnie odpowiednie do leczenia i zapobiega-
nia zawałowi mięśnia sercowego.

Dorosłym podaje się dawkę dzienną 5—30 mg
w postaci dawki pojedynczej lub w postaci po-
dzielonej na 2—3 dawki pojedyncze.

Korzystnie podaje się lek doustnie lub dożylnie.
Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób
wytwarzania nowych związków o wzorze 1.

Przykład I. 4,9 g N-[3-(O-chlorofenoksy)-2-
-hydroksypropylo]-etylenodwuaminy o wzorze 9
rozpuszcza się w 50 ml etanolu. Do całości dodaje
się roztwór 3,3 g 4,5-dwuchloropirydazydonu-3
o wzorze 10 w 50 ml etanolu i mieszaninę ogrze-
wa się w ciągu 12 godzin w temperaturze wrze-
nia pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę
zatręta się pod próżnią, pozostałość ekstrahuje się
na ciepło niewielką ilością octanu etylowego, zle-
wa znad octanu etylowego, a pozostałość przekry-
stalizowuje się z etanolu, otrzymując chlorowodo-
rek N-[3-(O-chlorofenoksy)-2-hydroksypropylo]-N'-
-[4-chloro-3-ketopirydazylo-5]-etylenodwuaminy
o wzorze 11 i o temperaturze topnienia 219°C,
z wydajnością równą 78% wydajności teoretycznej.
Analiza elementarna wykazuje: C₁₅H₁₉Cl₃N₄O₃

	C	H	Cl	N	O
obliczono:	44,0	4,6	26,0	13,7	11,7
znaleziono:	44,4	4,8	27,7	13,5	12,2

Jako substrat stosowaną N-[3-(O-chlorofenoksy)-2-hydroksypropylo]-etylenodwuaminy można wytwarzać w sposób omówiony niżej.

120 g etylenodwuaminy rozpuszcza się w 150 ml etanolu. Do całości dodaje się roztwór 20 g eteru O-chlorofenyłowoglicydowego o wzorze 12 w 40 ml etanolu i mieszaninę tę ogrzewa się w ciągu 20 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie nadmiar etylenodwuaminy i etanol oddestylowuje się pod próżnią, po czym pozostałość destyluje się pod próżnią. Otrzymuje się tak N-[3-(O-chlorofenoksy)-2-hydroksypropylo]-etylenodwuaminy w postaci oleju destylującego w temperaturze wrzenia 190°C pod ciśnieniem 40×1,33 Pa.

Jako substrat stosowany 4,5-dwuchloropirydazy-non-3 można wytwarzać na drodze reakcji kwasu mukochlorowego z hydrazyną w znany sposób [np. według K. Dury, Angew. Chemie 77, strona 282, (1965)].

Przykład II. 5,1 g N-[3-(O-etoksyfenoksy)-2-hydroksypropylo]-etylenodwuaminy o wzorze 13 rozpuszcza się w 50 ml toluenu i dodaje 3 g potażu. Następnie mieszając w temperaturze pokojowej do całości dodaje się roztwór 3,6 g 2-metylo-4,5-dwu-chloropirydazyonu o wzorze 14 w 50 ml toluenu, po czym mieszając ogrzewa się całość w ciągu 17 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej, nieorganiczną pozostałość odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, a przesącz zatęża się pod próżnią. Otrzymany jako pozostałość oleisty produkt krzepnie po chwili, po czym przekrystalizowuje się go z etanolu etylowego, otrzymując z wydajnością równą 84% wydajności teoretycznej N-[3-(O-etoksyfenoksy)-2-hydroksypropylo]-N'-[2-metylo-3-keto-4-chloro-pirydazylo-5]-etylenodwuaminy o wzorze 15 i o temperaturze topnienia 120°C.

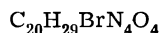
Analiza elementarna wykazuje: $C_{18}H_{25}ClN_4O_4$

	C	H	Cl	N	O
obliczono:	54,5	6,3	9,0	14,1	16,1
znaleziono:	54,7	6,3	9,1	13,8	16,4

Substraty można wytwarzać analogicznie jak w przykładzie 1.

Przykład III. 5,85 g N-[3-(p-pentyloksyfenoksy)-2-hydroksypropylo]-etylenodwuaminy o wzorze 16 i 5,0 g 4,5-dwubromopirydazyonu-3 ogrzewa się w 60 ml etanolu w ciągu 10 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany roztwór następnie sączy się i zatęża, otrzymując jako pozostałość ciągliwy olej. Tę oleistą pozostałość miesza się ze 100 ml wody i z 5—10 ml octanu etylowego, doprowadzając za pomocą 2 N wodnego roztworu sodu odczyn do wartości pH = 9,0. Mieszaninę tę miesza się tak długo, aż olej wykrystalizuje całkowicie i otrzymany stały produkt odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość (5,4 g odpowiada 58% wydajności teoretycznej) przekrystalizowuje się z etanolu, otrzymując 4,2 g N-[3-(p-pentyloksyfenoksy)-2-hydroksypropylo]-N'-[3-keto-4-bromopirydazylo-(3)]-etylenodwuaminy o wzorze 17 i o temperaturze topnienia 173—175°C.

Analiza elementarna substancji wykazuje:

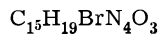


	C	H	N	O	Br
obliczono:	51,14	6,2	11,9	13,6	17,0
znaleziono:	51,0	6,3	11,5	13,9	16,8

Przykład IV. 4,13 g N-(3-fenoksy-2-hydroksypropylo)-etylenodwuaminy o wzorze 18 i 5,0 g 4,5-dwubromopirydazyonu-3 ogrzewa się w 80 ml bezwodnego etanolu w ciągu 30 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany roztwór sączy się, a przesącz odparowuje się. Otrzymuje się półstałą pozostałość, którą miesza się ze 100 ml wody i 10 ml octanu etylowego. Mieszaninę tę dodatkiem 2 N wodnego roztworu sodu doprowadza się do odczynu o wartości pH = 9,0, przy czym produkt reakcji stopniowo zestala się.

Ten stały produkt odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując N-(3-fenoksy-2-hydroksypropylo)-N'-[3-keto-4-bromopirydazylo-(5)]-etylenodwuaminy o wzorze 19 i o temperaturze topnienia 165°C z wydajnością 3,9 g, równą 52% wydajności teoretycznej.

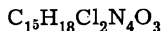
Analiza elementarna substancji wykazuje:



	C	H	N	O	Br
obliczono:	47,0	5,0	14,6	12,5	20,9
znaleziono:	46,8	4,7	14,6	12,9	20,8

Przykład V. 2 g N-[4-chloro-3-ketopirydazylo-(5)]-etylenodwuaminy o wzorze 20 i 1,95 g eteru o-chlorofenyłowoglicydowego o wzorze 12 miesza się w 20 ml bezwodnego etanolu najpierw w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin, a następnie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 40 godzin. Całość następnie chłodzi się, a wytrącony osad odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość na sączku ponownie przekrystalizowuje się z etanolu, otrzymując 3,1 g (~78,3% wydajności teoretycznej) N-[3-(O-chlorofenoksy)-2-hydroksypropylo]-N'-[4-chloro-3-ketopirydazylo-(5)]-etylenodwuaminy o wzorze 21 i o temperaturze topnienia 170—172°C.

Analiza elementarna substancji wykazuje:



	C	H	Cl	N	O
obliczono:	48,24	4,86	19,02	15,01	12,86
znaleziono:	48,3	4,8	19,2	15,5	12,8

Stosowaną w niniejszym przykładzie N-[4-chloro-3-ketopirydazylo-(5)]-etylenodwuaminy wytwarzać można w sposób omówiony niżej.

Do roztworu 400 g etylenodwuaminy w 100 ml absolutnego etanolu dodaje się 11 g 4,5-dwuchloropirydazyonu-(3) i mieszaninę tę ogrzewa się w autoklawie w ciągu 12 godzin w temperaturze 120°C.

Po ochłodzeniu otrzymany roztwór odparowuje się do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje się z układu etanol/woda, otrzymując 9 g (~71,6% wydajności teoretycznej) tej substancji.

Analogicznie jak w przykładach I—V wytwarza się zestawione w podanej niżej tablicy 3 związki o wzorze 1, w którym symbole R¹, R², R³ i R⁴ omówiono w poszczególnych rubrykach tej tablicy, a W oznacza atom chloru.

Tablica 3

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Temperatura topnienia
1	2	3	4	5
4-OC ₄ H ₉	H	H	-CH ₃	92°C
2-OC ₂ H ₅	H	H	H	185°C chlorowodorek
2-OC ₂ H ₅	H	H	-C ₂ H ₅	83°C
4-OCH ₃	H	H	H	213°C chlorowodorek
4-OC ₃ H ₁₁	H	H	H	223°C chlorowodorek
2-CH ₃	H	H	H	228°C chlorowodorek
H	H	H	H	198°C chlorowodorek
4 ₂ OC ₄ H ₉	H	H	H	210°C chlorowodorek
3-OCH ₃	H	H	H	213°C chlorowodorek
3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	-CH ₃	69°C
2-OCH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	-C ₃ H ₇	199°C chlorowodorek
Wzór 22	H	H	H	224°C chlorowodorek
2-OCH ₂ -CH=CH ₂	H	H	-CH ₃	111°C
Wzór 23	H	H	-C ₂ H ₅	109°C
2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	H	218°C chlorowodorek
4-NH-CO-CH ₃	H	H	-C ₃ H ₇	197°C chlorowodorek
2-O-CH ₂ -C=CH	H	H	-CH ₃	121°C
4-NH-CO-NH ₂	H	H	H	113°C
Wzór 24	H	H	H	63°C
Wzór 25	H	H	-C ₂ H ₅	219°C chlorowodorek
4-CH ₂ -O-CH ₃	H	H	H	117°C
Wzór 26	H	H	-C ₄ H ₉	71°C
2-CO-CH ₃	H	H	H	193°C chlorowodorek
2-CH ₂ -OC ₂ H ₅	H	H	-CH ₃	211°C chlorowodorek
4-NH-CO-NH-C ₂ H ₅	H	H	H	217°C chlorowodorek

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Temperatura topnienia
1	2	3	4	5
Wzór 27	H	H	H	119°C
4-NH-CO-NH-CH ₂ - -CH=CH ₂	H	H	-C ₃ H ₇	231°C chlorowodorek
2-Cl	6-Cl	H	-C ₃ H ₇	101°C
2-CH ₃	4-CH ₃	H	-CH ₃	74°C
2-CH ₃	6-CH ₃	H	H	198°C chlorowodorek
H-OC ₂ H ₅ -OC ₂ H ₅	H	H	-C ₂ H ₅	206°C chlorowodorek
4-OCH ₂ -CH ₂ -OH	H	H	-CH ₃	89°C
4-C ₂ H ₅	H	H	-C ₂ H ₅	102°C
2-OCH ₃	4-CH ₂ -CH=CH ₂	H	-CH ₃	107°C
3-CF ₃	H	H	H	216°C chlorowodorek
4-OH	H	H	-C ₂ H ₅	122°C
2-Cl	H-Cl	H	H	199°C chlorowodorek
wzór 28	H	H	-C ₂ H ₅	204°C chlorowodorek
4-NO ₂	H	H	H	57°C
2-Cl	H-Cl	H	-CH ₃	87°C
4-Br	H	H	-C ₂ H ₅	223°C chlorowodorek
Wzór 29	H	H	H	196°C chlorowodorek
2-CH ₃	4-NO ₂	H	H	112°C
3-CH ₃	4-Cl	H	-C ₄ H ₉	208°C chlorowodorek
2-CH ₂ -C=CH	H	H	-C ₂ H ₅	74°C
2-CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	-C ₃ H ₇	121°C
2-CH ₃	4-CH ₃	5-Cl	CH ₃	182°C chlorowodorek
2-CH ₃	6-CH ₃	4-NO ₂	H	208°C chlorowodorek
2-OCH ₃	4-Cl	5-NO ₂	H	178°C chlorowodorek
2-Cl	4-Cl	5-OCH ₃	H	172°C chlorowodorek
4-NH-CO-NH-CH ₃	2-CH ₃	H	CH ₃	210°C chlorowodorek

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Temperatura topnienia
1	2	3	4	5
4-NH-CO-NH-CH ₃	H	H	H	225°C chlorowodorek
4-NH-CO-NH-C ₁₆ H ₁₃	H	H	H	202°C chlorowodorek
4-NH-CO-NH-CH ₂ - -CH=CH-CH ₃	H	H	H	210°C chlorowodorek
Wzór 30	H	H	H	191°C chlorowodorek
Wzór 31	H	H	H	192°C chlorowodorek
Wzór 31	2-CH ₃	H	H	179°C chlorowodorek
Wzór 31	H	H	-C ₂ H ₅	166°C chlorowodorek
4-Cl	Wzór 33	H	-CH ₃	182°C chlorowodorek
4-Cl	Wzór 34	2-Cl	H	198°C chlorowodorek
4-Cl	2-CH ₃	Wzór 34	H	211°C chlorowodorek
Wzór 32	H	H	H	186°C chlorowodorek

Podobnie można wytwarzać zestawione w po- w którym wszystkie symbole mają znaczenie po-
danej niżej tablicy 4 nowe związki o wzorze 1, dane w tej tablicy.

Tablica 4

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	W	Temperatura topnienia
1	2	3	4	5	6
4-OC ₄ H ₉	H	H	H	Br	221°C chlorowodorek
2-O-CH ₂ -OH=CH ₂	H	H	H	Br	166°C - HCl
Wzór 25	H	H	H	Br	208°C - HCl
2-O-CH ₂ -C=CH	H	H	H	Br	188°C - HCl
2-CH ₃	4-CH ₃	H	CH ₃	Br	87°C
2-Cl	H	H	H	Br	159°C
3-OCH ₃	H	H	H	Br	162°C
2-OC ₂ H ₅	H	H	H	Br	200°C - HCl
2-Cl	H	H	H	H	143°C
3-CH ₃ O	H	H	H	H	149°C
2-OC ₂ H ₅	4-Cl	H	H	H	168°C
2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	4-OCH ₃	H	H	H	154°C

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych, zasadowo podstawionych pirydazyn o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 , R^2 i R^3 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, grupę hydroksylową, nitrową, trójfliuorometylową, rodnik alkilowy o 1—8 atomach węgla, rodnik alkoksyal-
 5 kowy o 2—6 atomach węgla, rodnik alkenylo-
 wy o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik alkinylo-
 wy o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik cyklo-
 alkilowy o 5—8 atomach węgla w pierścieniu, rodnik
 10 fenylo-
 wy, grupę alkoksylową o 1—8 atomach
 węgla, grupę hydroksyal-
 koksylową o 2—6 atomach
 węgla, grupę alkoksyal-
 koksylową o łącznie co naj-
 15 wyżej 8 atomach węgla, grupę alkenyloksylową
 o co najwyżej 6 atomach węgla, grupę alkinylo-
 ksylo-
 wą o co najwyżej 6 atomach węgla, grupę
 cykloalkoksylową o 5—8 atomach węgla w pier-
 ścienu, grupę benzyloksylową, grupę fenetyloksy-
 lową, grupę alkanoilową o 1—6 atomach węgla,
 grupę acyloaminową o co najwyżej 11 atomach
 węgla w rodniku acylowym, grupę $-NH-CO-R^9$,
 przy czym R^9 stanowi grupę morfolinową, pipery-
 dynową lub 1-pirolidynylową, albo oznaczają gru-
 20 pę ureidową, grupę ureidową jednopodstawioną
 w położeniu-3 rodnikiem cykloalkilowym o 5—6
 atomach węgla, grupę ureidową jedno- lub dwu-
 podstawioną w położeniu-3 rodnikiem alkilowym
 o 1—6 atomach węgla i/lub rodnikiem alkenylo-
 wym o 3—6 atomach węgla, R^4 oznacza atom wo-
 25 doru lub niższy rodnik alkilowy, a W oznacza
 atom chloru, oraz ich soli addycyjnych z kwasami,
znamienny tym, że związek o ogólnym wzorze 4,
 w którym R^4 i W mają wyżej podane znacze-
 nie, a T oznacza atom chloru, poddaje się reakcji
 ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym R^1 ,
 R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, i otrzy-
 30 many związek ewentualnie poddaje się reakcji
 z kwasem, otrzymując sól addycyjną z kwasem.

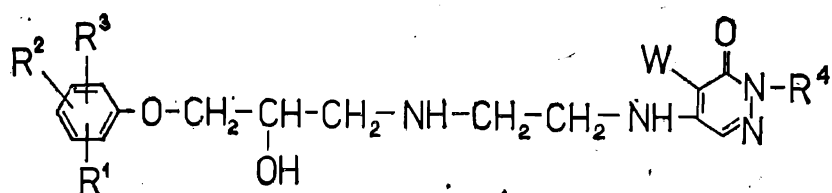
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
 stosuje się substrat o wzorze 5, w którym R^1 ozna-
 35 cza atom chloru w położeniu-2, R^2 oznacza atom
 wodoru oraz R^3 oznacza atom wodoru, i stosuje
 się substrat o wzorze 4, w którym R^4 oznacza
 atom wodoru.

3. Sposób wytwarzania nowych, zasadowo pod-
 40 stawionych pirydazyn o ogólnym wzorze 1, w któ-
 rym R^1 , R^2 i R^3 niezależnie od siebie oznaczają
 atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, grupę hydro-
 ksylo-
 wą, nitrową, trójfliuorometylową, rodnik alki-
 45 lowy o 1—8 atomach węgla, rodnik alkoksyal-
 kowy o 2—6 atomach węgla, rodnik alkenylo-
 wy o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik alkinylo-
 wy o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik cyklo-
 alkilowy o 5—8 atomach węgla w pierścieniu, rodnik
 50 cykloalkenylowy o 5—8 atomach węgla
 w pierścieniu, rodnik fenylo-
 wy, grupę alkoksylową o 1—8 atomach węgla, grupę hydroksyal-
 koksylową o 2—6 atomach węgla, grupę alkoksyal-
 koksylową o łącznie co najwyżej 8 atomach wę-
 55 gla, grupę alkenyloksylową o co najwyżej 6 ato-
 mach węgla, grupę alkinyl-
 oksylową o co najwy-
 żej 6 atomach węgla, grupę cykloalkoksylową
 o 5—8 atomach węgla w pierścieniu, grupę benzy-
 60 loksylową, grupę fenetyloksylową, grupę alkanoi-
 lową o 1—6 atomach węgla, grupę acyloaminową o co najwyżej 11 atomach węgla w rodniku acylowym, grupę $-NH-CO-R^9$, przy czym R^9 stanowi grupę morfolinową, piperydynową lub 1-pirolidynylową, albo oznaczają grupę ureidową, grupę ureidową jednopodstawioną w położeniu-3 rodnikiem cykloalkilowym o 5—6 atomach węgla, grupę ureidową jedno- lub dwupodstawioną w po-
 65 położeniu-3 rodnikiem alkilowym o 1—6 atomach węgla i/lub rodnikiem alkenylo-
 wym o 3—6 atomach węgla, R^4 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a W oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, oraz ich soli addycyjnych z kwasami,
znamienny tym, że związek o ogólnym wzorze 4,
 w którym R^4 i W mają wyżej podane znaczenie,
 a T oznacza atom bromu, poddaje się reakcji ze
 związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym R^1 , R^2
 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, i otrzymany
 związek ewentualnie poddaje się reakcji z kwa-
 sem, otrzymując sól addycyjną z kwasem.

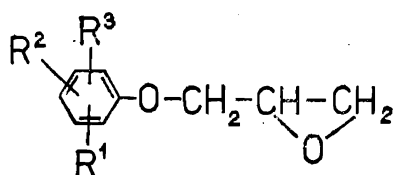
ilową o 1—6 atomach węgla, grupę acyloaminową
 o co najwyżej 11 atomach węgla w rodniku acy-
 lowym, grupę $-NH-CO-R^9$, przy czym R^9 sta-
 5 nowi grupę morfolinową, piperydynową lub 1-pi-
 rolidynylową, albo oznaczają grupę ureidową, gru-
 pę ureidową jednopodstawioną w położeniu-3 rod-
 nikiem cykloalkilowym o 5—6 atomach węgla,
 grupę ureidową jedno- lub dwupodstawioną w po-
 10 położeniu-3 rodnikiem alkilowym o 1—6 atomach
 węgla i/lub rodnikiem alkenylo-
 wym o 3—6 ato-
 mach węgla, R^4 oznacza atom wodoru lub niższy
 rodnik alkilowy, a W oznacza atom wodoru lub
 15 bromu, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **zna-
 mienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 4,
 w którym R^4 i W mają wyżej podane znaczenie,
 a T oznacza atom chloru, poddaje się reakcji ze
 związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym R^1 , R^2
 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, i otrzymany
 związek ewentualnie poddaje się reakcji z kwa-
 sem, otrzymując sól addycyjną z kwasem.

4. Sposób wytwarzania nowych, zasadowo pod-
 20 stawionych pirydazyn o ogólnym wzorze 1, w któ-
 rym R^1 , R^2 i R^3 niezależnie od siebie oznaczają
 atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, grupę hydro-
 ksylo-
 wą, nitrową, trójfliuorometylową, rodnik alki-
 25 lowy o 1—8 atomach węgla, rodnik alkoksyal-
 kowy o 2—6 atomach węgla, rodnik alkenylo-
 wy o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik alkinylo-
 wy o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik cyklo-
 30 alkilowy o 5—8 atomach węgla w pierścieniu,
 rodnik cykloalkenylowy o 5—8 atomach węgla
 w pierścieniu, rodnik fenylo-
 wy, grupę alkoksylową o 1—8 atomach węgla, grupę hydroksyal-
 koksylową o 2—6 atomach węgla, grupę alkoksyal-
 35 koksylową o łącznie co najwyżej 8 atomach wę-
 gla, grupę alkenyloksylową o co najwyżej 6 ato-
 mach węgla, grupę alkinyl-
 oksylową o co najwy-
 żej 6 atomach węgla, grupę cykloalkoksylową
 o 5—8 atomach węgla w pierścieniu, grupę benzy-
 40 loksylową, grupę fenetyloksylową, grupę alka-
 noilową o 1—6 atomach węgla, grupę acyloami-
 nową o co najwyżej 11 atomach węgla w rodniku
 acylowym, grupę $-NH-CO-R^9$, przy czym
 R^9 stanowi grupę morfolinową, piperydynową lub
 45 1-pirolidynylową, albo oznaczają grupę ureidową,
 grupę ureidową jednopodstawioną w położeniu-3
 rodnikiem cykloalkilowym o 5—6 atomach węgla,
 grupę ureidową jedno- lub dwupodstawioną w po-
 50 położeniu-3 rodnikiem alkilowym o 1—6 atomach
 węgla i/lub rodnikiem alkenylo-
 wym o 3—6 ato-
 mach węgla, R^4 oznacza atom wodoru lub niższy
 rodnik alkilowy, a W oznacza atom wodoru, chloru
 lub bromu, oraz ich soli addycyjnych z kwasami,
znamienny tym, że związek o ogólnym wzorze 4,
 w którym R^4 i W mają wyżej podane znaczenie,
 a T oznacza atom bromu, poddaje się reakcji ze
 55 związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym R^1 , R^2
 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, i otrzymany
 związek ewentualnie poddaje się reakcji z kwa-
 sem, otrzymując sól addycyjną z kwasem.

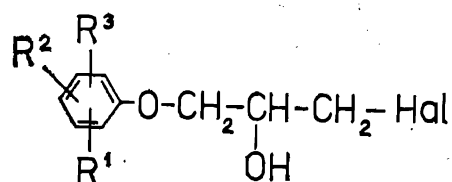
5. Sposób według zastrz. 3 albo 4, **znamienny**
 60 **tym**, że stosuje się substrat o wzorze 5, w któ-
 rym R^1 oznacza atom chloru w położeniu-2, R^2
 oznacza atom wodoru oraz R^3 oznacza atom wo-
 doru, i stosuje się substrat o wzorze 4, w którym
 R^4 oznacza atom wodoru.



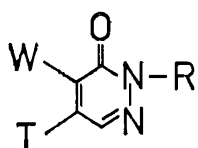
wzór 1



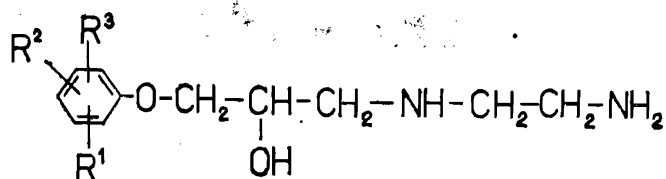
wzór 2



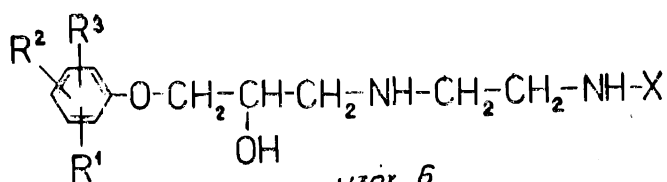
wzór 3



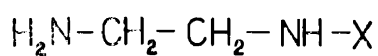
wzór 4



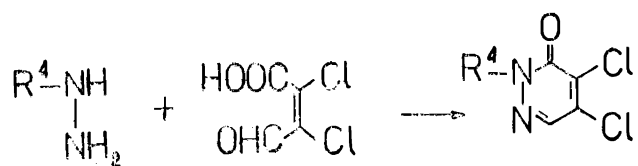
wzór 5



wzór 6

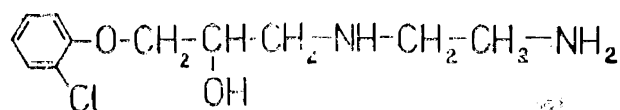


wzór 7

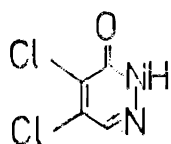


wzór 8

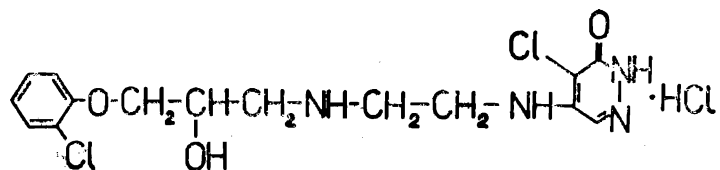
Schemat



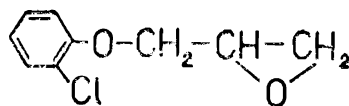
wzór 9



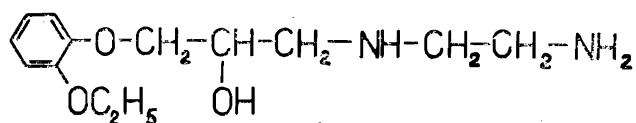
wzór 10



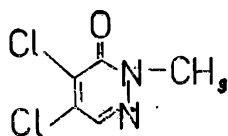
wzór 11



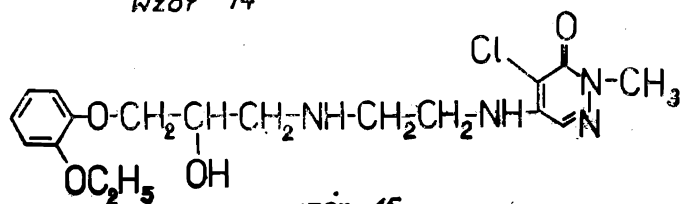
wzór 12



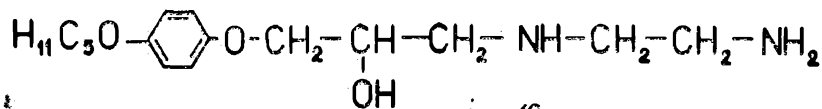
wzór 13



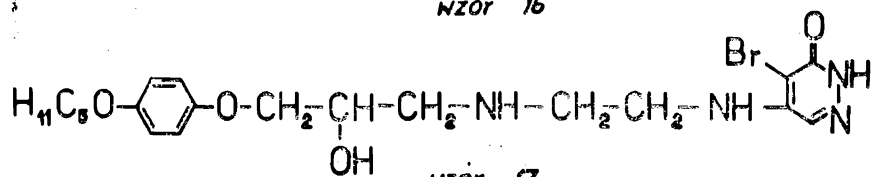
wzór 14



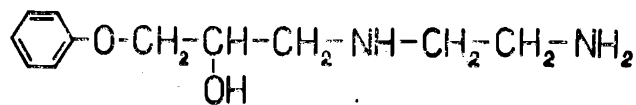
wzór 15



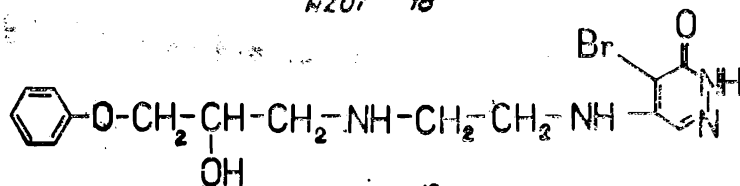
wzór 16



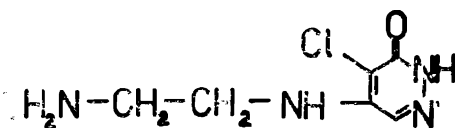
wzór 17



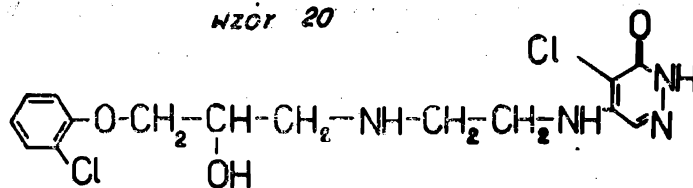
wzór 18



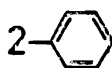
wzór 19



WZÓR 20



WZÓR 21



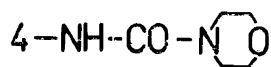
WZÓR 22



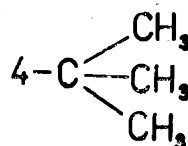
WZÓR 23



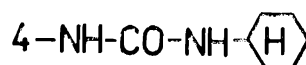
WZÓR 24



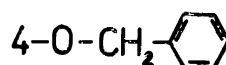
WZÓR 25



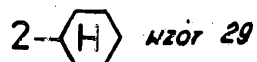
WZÓR 26



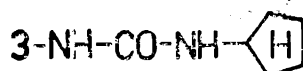
WZÓR 27



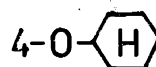
WZÓR 28



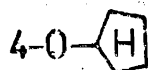
WZÓR 29



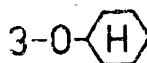
WZÓR 30



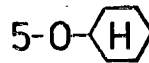
WZÓR 31



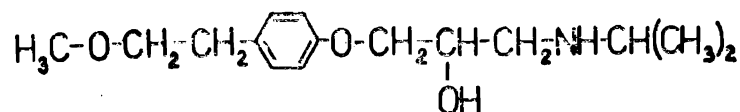
WZÓR 32



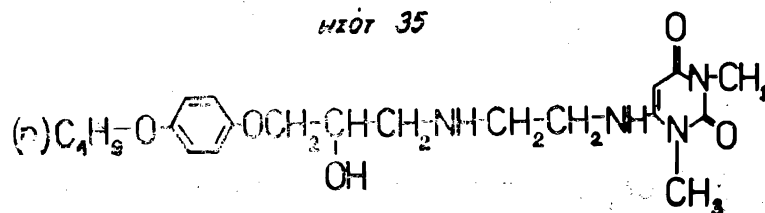
WZÓR 33



WZÓR 34



WZÓR 35



WZÓR 36