



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

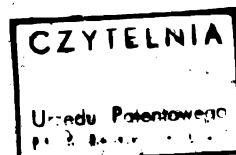
Zgłoszono: 28. 04. 78 (P. 214 010)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 23. 06. 79

Opis patentowy opublikowano: 27. 02. 1982

Int. Cl.² C07D 237/16



Twórcy wynalazku: Germaine Thuillier, Sylviane Suzanne Juliette Mignonac

Uprawniony z patentu: Albert Rolland S. A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydazynonu — 3

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydazynonu-3 o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 są identyczne lub różne i oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—3 atomach węgla, grupę trójfluorometylową zaś R_3 oznacza jedno- lub wielohydroksylowany rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, w którym funkcje alkoholowe mogą być zestryfikowane kwasem benzoesowym niepodstawionym lub podstawionym.

Wyżej wymienione związki mają zastosowanie w lecnictwie jako leki, zwłaszcza psychotropowe i zmniejszające apetyt.

Korzystnymi związkami o wzorze ogólnym 1, są te związki, w których R_1 oznacza atom wodoru a R_2 oznacza atom chlorowca, zwłaszcza chloru, w pozycji 4, R_3 oznacza grupę jedno lub dwuhydroksyalkilową o 1—4 atomach węgla, w której grupy alkoholowe są ewentualnie zestryfikowane kwasem benzoesowym, ewentualnie podstawionym atomami chlorowca, grupami alkilowymi lub alkoksylowymi. Korzystnie, grupy alkoholowe nie są zestryfikowane.

Wynalazek dotyczy zwłaszcza sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza atom chloru lub fluoru lub grupę metylową lub trójfluorometylową, zaś R_3 oznacza grupę hydroksyalkilową, benzyloksyalkilową, p-chloro-, p-metylo- lub p-meto-

2

ksybenzyloksyalkilową lub grupę dwuhydroksyalkilową.

Według wynalazku związki te wytwarza się w obecności zasady przez działanie fenolu o wzorze ogólnym 2, na 6-chloropirydazynon-3 o wzorze ogólnym 3, w których R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie.

6-aryloksy-2-hydroksyalkilopirydazynony-3 mogą być ewentualnie zestryfikowane działaniem kwasu benzoesowego podstawionego lub niepodstawionego lub pochodną tego kwasu taką jak chlorek, bezwodnik lub ester.

Badania toksykologiczne i farmakologiczne na zwierzętach związków otrzymanych sposobem według wynalazku wykazały niską toksyczność tych związków, właściwości zmniejszania apetytu oraz właściwości psychotropowe typu pobudzającego połączone niekiedy ze znacznym działaniem zmniejszającym stany lękowe. Wskaźniki DL_{50} przy podawaniu doustnym oznaczone na myszach i obliczone metodą opisaną w Journal Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99—113 (1949) były zawsze równe lub wyższe od 750 mg/kg.

Ścisłe określenie natury czynności psychotropowej związków otrzymanych według wynalazku określono za pomocą różnych prób spośród których niektóre podano poniżej.

Działanie typu pobudzenia psychicznego.

Objawiało się ono zwiększeniem czujności u myszy zaobserwowanym na przykład dla związku

z przykładu I po doustnym podaniu dawki odpowiadającej 10 mg/kg. Oprócz tego u myszy podanych tzw. testowi rury pojawiało się zwiększenie ruchliwości oraz poszukiwania. W przypadku tych prób wskaźniki DE_{50} związków z przykładów I i III wynosiły 50 mg/kg przy podawaniu drogą doustną.

Działanie typu przeciwdepresyjnego.

Przyjęto, że związek ma działania przeciwdepresyjne jeżeli jego podawanie zmniejszało hipotermię myszy, którym wstrzyknięto dootrzewnowo rezerpinę w ilości 3 mg/kg.

Związek z przykładu I działał przy podawaniu doustnym w ilości 25 mg/kg a większość związków według wynalazku miała minimalną dawkę aktywną bliską 100 mg/kg.

Działanie zmniejszające stany lękowe.

Wykazano je za pomocą testu 4 płytek opisanego w Eur. J. Pharm. 4 145—151 (1968). Niektóre ze związków według wynalazku, chociaż nie mające wyraźnego działania psychoanaleptycznego w bardzo małej dawce, były aktywne w tym teście. Były to związki z przykładów VIII i XV ($DE_{50} = 50$ mg/kg) lub VI/ $DE_{50} = 75$ mg/kg). Oznaczone wartości DE_{50} były przeważnie niższe od 100 mg/kg.

Działanie przeciwocholinergiczne.

Tak jak środki psychostymulujące i trójpierścieniowe środki przeciwdepresyjne otrzymane sposobem według wynalazku pochodne wykazują działanie przeciwocholinergiczne. Rzeczywiście uprzednie podawanie ich doustnie zmniejszało drżenie myszy spowodowane dootrzewnowym zastrzykiem 0,5 mg/kg oksotremoriny. Na przykład DE_{50} związku z przykładu I wynosiło 25 mg/kg zaś tenże wskaźnik dla związku z przykładu III wynosił 40 mg/kg.

Działanie zmniejszające apetyt.

Brak łaknienia u myszy, wywołany doustnym podawaniem związków według wynalazku, oceniano w zależności od ilości pokarmu pobranego przez zwierzęta przez godzinę po podaniu badanego produktu. Związek z przykładu I wykazał DE_{50} zbliżony do 30 mg/kg a związki z przykładów II, III, VIII, XV miały DE_{50} niższe od 75 mg/kg.

Związki o wzorze 1, mające działanie psychotropowe typu pobudzającego i znośnego stany lękowe, mogą być według wynalazku stosowane jako substancja czynna leków podawanych w leczeniu niektórych chorób nerwowych. Ich działanie zmniejszające apetyt umożliwia zastosowanie także jako leków w leczeniu nadwyżki wagi spowodowanej różnymi przyczynami. Związki te mogą być podawane doustnie w postaci tabletek lub kapsułek żelatynowych, doodbytniczo lub pozajelitowo w połączeniu z podłożami farmaceutycznie dopuszczalnymi, w dawkach jednostkowych wynoszących 10—200 mg.

Na przykład tabletki zawierające 100 mg substancji czynnej można sporządzić przez sprasowanie mieszaniny 100 mg związku opisanego w przykładzie I z 250 mg mikrokrystalicznej celulozy.

Poniższe przykłady ilustrują wynalazek. Podane temperatury mierzono w rurce włoskowatej.

Przykład I. 2-(2-hydroksyetylo)-6-(4-chlorofenoksy)-pirydazynon-3. (Związek o wzorze 1, w którym $R_1 = Cl-4$, $R_2 = H$, a $R_3 = CH_2CH_2OH$).

A. 6 g 3,6-dwuchloropirydazyny w 50 ml kwasu octowego utrzymywano w ciągu 4 godzin we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną a następnie usunięto rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowano z benzenu w wyniku czego uzyskano 5 g 6-chloropirydazynonu-3 o temperaturze topnienia $141^{\circ}C$.

B. 4 g wyżej otrzymanego produktu i 6 g węglanu potasu rozpuszczono w 50 ml dwumetyloformamidu. Następnie do mieszaniny reakcyjnej wlało 3 g 2-chloroetanolu i utrzymywano w temperaturze $70^{\circ}C$ w ciągu 2 godzin. Rozpuszczalnik oddestylowano a pozostałość przekrystalizowano z benzenu w wyniku czego otrzymano 4 g produktu topniejącego w temperaturze $102^{\circ}C$.

C. 5 g 4-chlorofenolu rozpuszczono w 50 ml butanolu do którego wprowadzono 1 g sodu.

Po półgodzinnym ogrzewaniu w temperaturze $100^{\circ}C$ wprowadzono 6,5 g 2-(2-hydroksyetylo)-6-chloropirydazynonu-3 i mieszaninę utrzymywano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu kilku godzin. Następnie ochłodzono ją, zobojętniono, usunięto rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem a następnie resztę produktów wyjściowych z wodnych roztworów zasadowych i obojętnych. Otrzymano 6,8 g 2-(2-hydroksyetylo)-6-(4-chlorofenoksy)-pirydazynonu-3 z wydajnością 50%. Reakcję tę można także przeprowadzać w innych rozpuszczalnikach takich jak dwumetoksyetan lub dwumetyloformamid, stosując temperaturę około $100^{\circ}C$. Fenolan wytwarza się wtedy działaniem wodoroku sodu, alkoholu metalu alkalicznego lub węglanu albo wodorotlenku alkalicznego. Reakcję tę można przeprowadzać bez rozpuszczalnika, w obecności węglanu potasu, w temperaturze około $150^{\circ}C$.

Postępując sposobem opisanym w przykładzie I z odpowiednich substratów otrzymano związki przedstawione w poniższej tablicy.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydazynonu-3 o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—3 atomach węgla lub grupę trójfluorometylową, zaś R_3 oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla podstawioną jedną lub wieloma grupami hydroksylowymi, ewentualnie zestryfikowanymi kwasem benzoesowym podstawionym lub niepodstawionym, **znamienny tym**, że fenol o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej wymienione znaczenie, poddaje się reakcji w środowisku zasadowym ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie.

T a b l i c a
Związek o wzorze ogólnym 1

Przykład nr	R ₁	R ₂	R ₃	Temperatura topnienia °C
II	Cl-2	H	CH ₂ CH ₂ OH	78—79
III	Cl-4	H	CH ₂ CH(OH)CH ₃	97—98
IV	Cl-4	H	CH ₂ OH	162
V	Cl-4	H	wzór 4	109—110
VI	Cl-4	H	CH ₂ CHOHCH ₂ OH	98—98,5
VII	Cl-4	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	77—78
VIII	Cl-4	H	CH ₂ O(CH ₃) ₂ OH	109—110
IX	CH ₃ -2	H	CH ₂ CH ₂ OH	68—69
X	F-4	H	CH ₂ CH ₂ OH	116—117
XI	CH ₃ -4	H	CH ₂ CH ₂ OH	122—123
XII	CF ₃ -3	H	CH ₂ CH ₂ OH	111—112
XIII	Cl-4	H	CH ₂ CHOHCH ₂ CH ₃	97—98
XIV	Cl-4	H	CH ₂ CH ₂ OCOC ₆ H ₅	104
XV	Cl-4	H	wzór 5	108
XVI	Cl-4	H	wzór 6	90
XVII	Cl-3	H	CH ₂ CH ₂ OH	78
XVIII	C ₂ H ₅ O-2	H	CH ₂ CH ₂ OH	100
XIX	CH ₃ O-4	H	CH ₂ CH ₂ OH	88
XX	Br-4	H	CH ₂ CHOHCH ₂ CH	102
XXI	CH ₃ -2	CH ₃ -3	CH ₂ CH ₂ OH	122

