

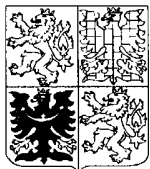
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4466

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.06.1998**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **05.06.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/HU9800054**
(33) Země priority: **WO**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/HU98/00054**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/64402**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 237/22

C 07 D 237/20

(71) Přihlašovatel:

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest, HU;

(72) Původce:

Kótay Nagy Péter, Vác, HU;
Simig Gyula, Budapest, HU;
Barkóczy József, Budapest, HU;
Sztruhár Ilona, Budapest, HU;
Balázs László, Budapest, HU;
Domán Imre, Budapest, HU;
Greff Zoltán, Budapest, HU;
Rátkay Zoltán, Budapest, HU;
Seres Péter, Budapest, HU;
Karancsi Tamás, Budapest, HU;

(74) Zástupce:

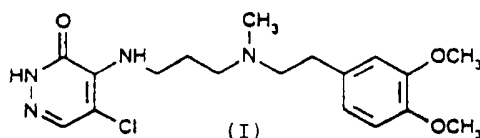
Guttman Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy 3(2H)-pyridazinon-4-
substituovaných amino-5-chlorderivátů**

(57) Anotace:

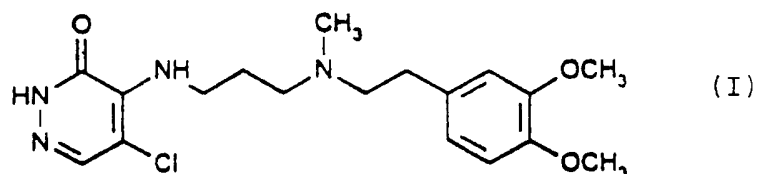
Řešení se týká nových způsobů přípravy 5-chlor-4-{3-[N-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethyl]-N-methyl-amino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinonu vzorce I a jeho farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou. Důležitým znakem je použití 3,4,5-trichlorpyridazinu jako výchozí látky pro syntézu.



ZPŮSOB PŘÍPRAVY 3(2H)-PYRIDAZINON-4- SUBSTITUOVANÝCH AMINO-5-CHLORDERIVÁTŮ

Oblast vynálezu

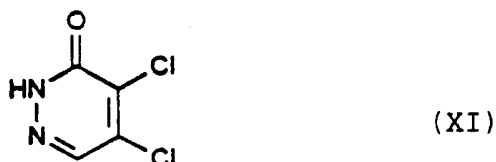
Vynález se týká způsobu přípravy 5-chlor-4-{3-[N-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethyl]-N-methyl-amino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinonu vzorce (I).



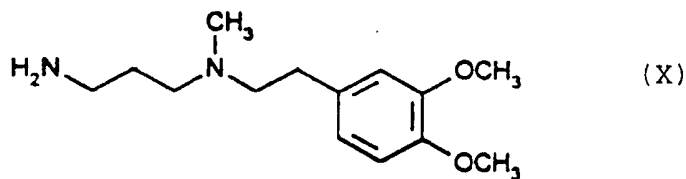
Dosavadní stav techniky

Britský patentový spis číslo 2 262 526 poskytuje nové 3(2H)-pyridazinon-4-substituované amino-5-halogenderiváty, které mají cenné antiarytmické vlastnosti a zabraňují ventrikulárním a aurikulárním fibrilacím. Ve výše uvedeném britském patentovém spisu je popisován 5-chlor-4-{3-[N-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethyl]-N-methyl-amino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinonu vzorce (I).

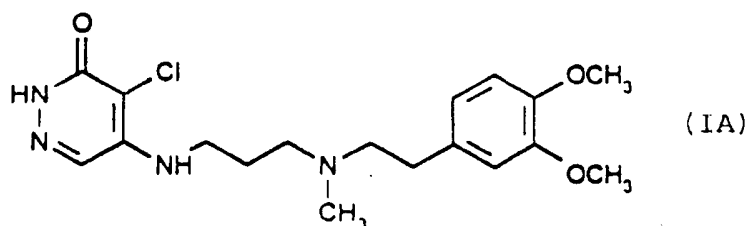
Podle britského patentového spisu číslo 2 262 526 se sloučenina vzorce (I) připraví reakcí 4,5-di-chlor-3(2H)-pyridazinonu vzorce (XI)



s aminem vzorce (X)



Nevýhoda způsobu spočívá v tom, že se obdrží směs požadované sloučeniny vzorce (I) a její regioizomer vzorce (IA)



v takovém poměru, že hlavní složka je nežádoucí izomer vzorce (IA), zatímco požadovaná sloučenina vzorce (I) je přítomna pouze jako vedlejší produkt v množství několika procent. Z takto získané směsi se sloučenina vzorce (I) může separovat a izolovat v čistém stavu pouze drahou a obtížnou sloupcovou chromatografií. Další nevýhodou tohoto způsobu je značný (2,5 – 3 násobný) molární přebytek drahého aminu vzorce (X) získaného několikastupňovou reakcí, která činí tento způsob méně efektivním.

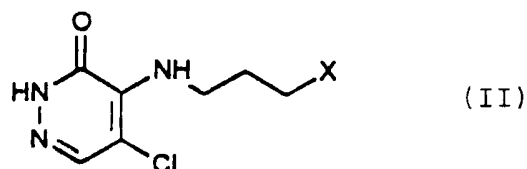
Záměrem předloženého vynálezu je poskytnout regioselektivnější způsob přípravy 5-chlor-4-{3-[N-(2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethyl)-N-methylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinonu vzorce (I), který nemá známé nevýhody.

Podstata vynálezu

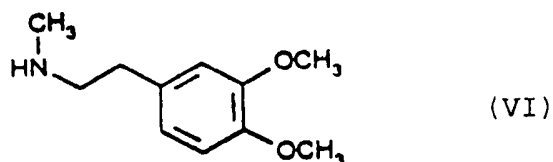
Bylo zjištěno, že výše uvedený záměr může být dosažen přípravou 5-chlor-4-{3-[N-(2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethyl)-N-methylamino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinonu vzorce (I) a jeho farmaceuticky

přijatelných adičních solí s kyselinou podle způsobu z předloženého vynálezu, který zahrnuje

a₁) reakci sloučeniny obecného vzorce (II),

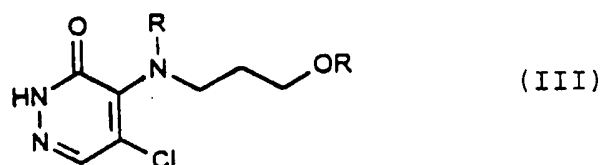


kde X označuje odstupující skupinu s *N*-methyl-homoveratrylaminem vzorce (VI);



nebo

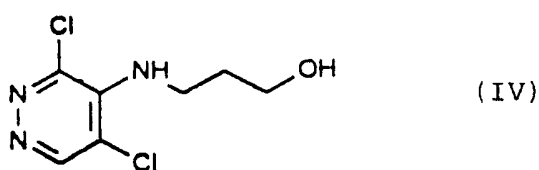
a₂) reakci sloučeniny obecného vzorce (III),



kde substituent R označuje nižšíalkanoyl, aroyl nebo aryl-(nižší alkanoyl), s činidlem obsahujícím odstupující skupinu vzorce X a reakci takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (II) se sloučeninou vzorce (VI);

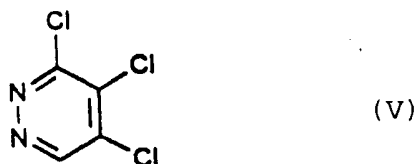
nebo

a₃) reakci 4-(3-hydroxypropylamino)-3,5-dichlor-pyridazinu vzorce (IV)



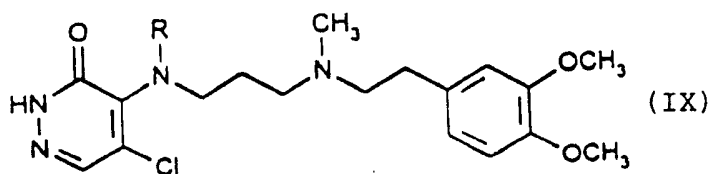
s činidlem vhodným pro zavedení skupiny vzorce R, reakci takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (III) s agens majícím odstupující skupinu vzorce X a reakci takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (II) se sloučeninou vzorce (VI);
nebo

- a₄) reakci 3,4,5-trichlorpyridazinu vzorce (V)



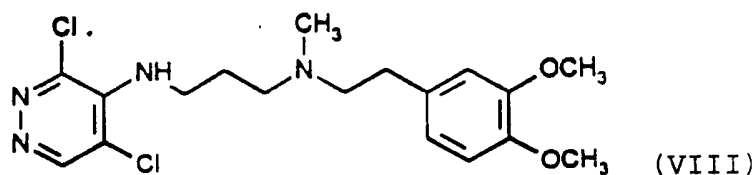
s 3-amino-1-propanolem, reakci takto obdržené sloučeniny vzorce (IV) s činidlem vhodným pro zavedení skupiny vzorce R, reakci takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (III) s činidlem obsahujícím odstupující skupinu vzorce X a reakci takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (II) se sloučeninou vzorce (VI);
nebo

- b₁) odstraněním skupiny vzorce R (kde R je uvedeno výše) ze sloučeniny obecného vzorce (IX);



nebo

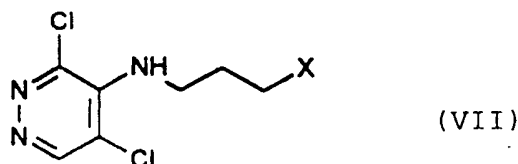
- b₂) reakci sloučeniny vzorce (VIII)



s činidlem vhodným pro zavedení skupiny vzorce R a odstranění skupiny vzorce R z takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (IX);

nebo

b₃) reakci sloučeniny obecného vzorce (VII),



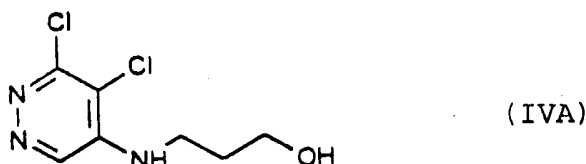
kde X je uvedeno výše, se sloučeninou vzorce (VI), reakci takto obdržené sloučeniny vzorce (VIII) s činidlem vhodným pro zavedení skupiny vzorce R a odstranění skupiny vzorce R z takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (IX);

nebo

b₄) reakci sloučeniny vzorce (IV) s činidlem obsahujícím odstupující skupinu vzorce X, reakci takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (VII) se sloučeninou vzorce (VI), reakci takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (VIII) s agens vhodným pro zavedení skupiny vzorce R a odstranění skupiny vzorce R z takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (IX);

a pokud je požadováno, převedením takto obdržené sloučeniny vzorce (I) na její adiční sůl s kyselinou.

Podstata vynálezu tkví v tom, že regioselektivita reakce může být podstatně vylepšena použitím 3,4,5-trichlorpyridazinu vzorce (V) jako výchozí látky. Pokud reaguje sloučenina vzorce (V) s 3-amino-1-propanolem získá se přibližně směs (1:1) požadované sloučeniny vzorce (IV) a jejího regioizomeru vzorce (IVA)



Další výhoda použití sloučeniny vzorce (V) jako výchozí látky spočívá v tom, že izomery vzorců (IV) a (IVA) mohou být snadno separovány krystalizací, a tím odpadá náročná a drahá sloupcová chromatografie při průmyslovém zpracování. Další výhoda způsobu podle předloženého vynálezu spočívá v tom, že regioizomery jsou odděleny na začátku syntézy, kdy se tvoří první meziprodukt, tudíž další reakční kroky a závěrečný krok jsou prováděny pouze s jedním regioizomerem. Tímto způsobem může být požadovaný produkt separován z reakční směsi mnohem efektivněji a ve vyšší čistotě než dosud známé způsoby. Zatím nebylo zjištěno, že regioizomery vzorců (IV) a (IVA) mohou být separovány tak jednoduše, tzn. krystalizací a převedením na sloučeniny obecných vzorců (II) a (III) v tak vysokém výtěžku.

V prvním kroku varianty a) podle vynálezu se 3,4,5-trichlorpyridazin vzorce (V) nechá reagovat s 3-amino-1-propanolem. Reakce se provádí v organickém rozpouštědle. Jako reakční prostředí se výhodně používají nižší alkanoly (např. methanol, ethanol, n-propanol, výhodně ethanol) nebo dipolární aprotická rozpouštědla (např. acetonitril nebo dimethylformamid). Reakce se provádí za přítomnosti prostředku poutajícího kyselinu. Pro tento účel se používají buď anorganické prostředky poutající kyselinu (např. alkalické uhličitany, např. uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, kyselé alkalické uhličitany, např. kyselý

uhličitan sodný nebo kyselý uhličitan draselný), anebo organické prostředky poutající kyselinu (např. aminy, např. triethylamin nebo diethylizopropylamin). Podle výhodného provedení způsobu podle předloženého vynálezu používaný přebytek 3-amino-1-propanolu jako reaktantu může sloužit jako rozpouštědlo. Reakce se může provádět při teplotě od 50°C do 100°C, výhodně při teplotě varu reakční směsi.

Po doběhnutí reakce se reakční směs výhodně zpracovává odstraněním rozpouštědla a zbytek se podrobí reakci s destilovanou vodou nebo s 5 až 15% roztokem chloridu sodného. Tím se mohou oba izomery snadno separovat, tzn. precipitát bohatý na nežádoucí izomer vzorce (IVA) se izoluje filtrací z vodného roztoku, který je bohatý na požadovaný izomer vzorce (IV). Pokud je třeba, mohou se oba izomery podrobit dalšímu čištění. Izomer vzorce (IVA) může být čištěn rekrystalizací z alkoholu, zatímco sloučenina vzorce (IV) může být čištěna extrakcí prováděnou organickým rozpouštědlem (např. ethylacetátem nebo halogenovanými uhlovodíky, např. dichlorethanem nebo chloroformem), poté sušením a odpařením extraktu a rekrystalizací zbytku z diethyletheru.

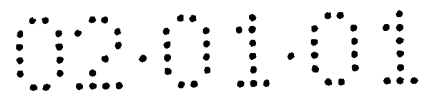
V druhém reakčním kroku varianty a) se takto obdržená sloučenina vzorce (IV) nechá reagovat s činidlem vhodným pro zavedení skupiny vzorce R, kde substituent R je nižší alkanoyl (např. acetyl, propionyl nebo butyryl), aroyl (např. benzoyl případně mající substituent vybraný ze skupiny sestávající se z halogenu, alkoxy skupiny a trifluormethylu) nebo aryl-(nižší alkanoylu). Výhodně mohou být připraveny a používány při syntéze sloučeniny obecného vzorce (III) obsahující acetylovou skupinu místo skupiny R.

Výchozí sloučenina vzorce (IV) používaná pro druhý krok syntézy může být buď čištěná anebo nečištěná. Kupodivu bylo zjištěno, že pokud sloučenina vzorce (IV) je nečištěná, pak sloučenina obecného vzorce (III)

se získá alespoň v tak vysoké čistotě a dobrém výtěžku než když se vychází z čištěné sloučeniny vzorce (IV). Pokud se připraví sloučenina obecného vzorce (III) obsahující acetyl místo skupiny R, pak se sloučenina vzorce (IV) nechá reagovat s kyselinou octovou za přítomnosti přebytku octanu sodného. Jako reakční prostředí se výhodně používá ledová kyselina octová a octan sodný se použije v 2,5 až 3 krát větším molárním přebytku. Reakce se může provádět při teplotě od 80°C do 120°C, výhodně při teplotě okolo 100°C. Reakční směs se může zpracovávat extrakcí prováděnou organickým rozpouštědlem (výhodně dichlormethan), poté sušením a odpařováním organické fáze. Produkt se čistí rekrystalizací z alkanolu (výhodně methanol).

Sloučenina vzorce (III) získaná v třetím reakčním kroku varianty a) se nechá reagovat s činidlem obsahujícím odstupující skupinu vzorce X, kde X označuje výhodně atom halogenu (např. chlor, brom) nebo alkylsulfonyloxy skupinu (např. benzensulfonyloxy skupinu, p-tolylsulfonyloxy skupinu nebo p-bromfenylsulfonyloxy skupinu).

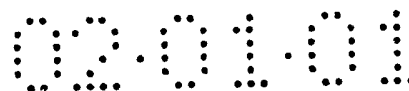
Je výhodné provádět reakci přes meziprodukt obecného vzorce (II), kde X znamená brom. V tomto případě se sloučenina obecného vzorce (III) nechá reagovat s vodným roztokem bromovodíku. Je výhodné použít 48% vodný roztok bromovodíku. Tím může být skupina vzorce R odstraněna z amino a hydroxy skupin ve výborných výtěžcích v jediném reakčním kroku a získá se 4-(3-brompropylamino)-5-chlor-3(2H)-pyridazinon vzorce (II). Reakce se provádí při teplotě od 80°C do 110°C, výhodně při teplotě okolo 98°C. Reakční směs se snadno zpracovává. Separovaný produkt se izoluje filtrací nebo odstředováním a případně krystalizací z alkoholu. Výhodnější meziprodukt je sloučenina obecného vzorce (II) mající atom bromu místo X, protože atom bromu jako odstupující skupina může být snadno odštěpen.



V dalším reakčním kroku varianty a) se sloučenina obecného vzorce (II) nechá reagovat s *N*-methyl-*N*-[2-(3,4-dimethylfenyl)-ethyl]-aminem (*N*-methyl-homoveratryl-amin). Reakce se provádí v rozpouštědle za přítomnosti prostředku poutajícího kyselinu. Jako reakční prostředí se výhodně mohou používat dipolární aprotická rozpouštědla (např. aceton, acetonitril nebo dimethylformamid). Jako prostředky poutající kyselinu mohou být používány buď anorganické sloučeniny (např. alkalické uhličitany, např. uhličitán sodný nebo uhličitán draselný nebo kyselé alkalické uhličitany, např. kyselý uhličitán sodný nebo kyselý uhličitán draselný) anebo organické sloučeniny (např. triethylamin nebo dipropylethylamin). Reakce se provádí při teplotě od 40°C do teploty varu reakční směsi. Lze také používat přebytek aminu vzorce (VI), který může sloužit jako prostředek poutající kyselinu.

Reakční směs se může zpracovávat známými způsoby, např. odpařením a nalitím zbytku do vody, extrahováním organickým rozpouštědlem (např. dichlormethanem nebo ethylacetátem), filtrováním organického extraktu, sušením a čištěním krystalizací.

V prvním kroku varianty b) způsobu podle vynálezu se sloučenina vzorce (IV) nechá reagovat s činidlem obsahujícím odstupující skupinu vzorce X. Pokud připravované sloučeniny obecného vzorce (VII) obsahují brom nebo chlor místo skupiny X, pak se sloučenina vzorce (IV) nechá reagovat s thionylbromidem nebo oxybromidem fosforečným. Reakce se provádí při teplotě od -10°C do 100°C v inertním organickém rozpouštědle. Jako rozpouštědlo se mohou použít halogenované uhlovodíky (např. dichlormethan, dichloethan, chloroform, trichlorethylen, chlorobenzen nebo tetrachlormethan), dipolární aprotická rozpouštědla (např. acetonitril) nebo aromatická rozpouštědla (např. benzen nebo toluen). Sloučenina obecného vzorce (VII), kde X znamená brom, může být připravena ze sloučenin vzorce (IV) s vodným bromovodíkem



v organických kyselinách (např. octové nebo mravenčí) při teplotě od 20°C do 150°C.

Sloučeniny obecného vzorce (VII), kde X znamená alkylsulfonyloxy skupinu nebo arylsulfonyloxy skupinu, mohou být připraveny reakcí sloučeniny vzorce (IV) s příslušným chloridem sulfonové kyseliny v inertním rozpouštědle za přítomnosti prostředku poutajícího kyselinu při teplotě od -20°C do 60°C. Jako reakční prostředí se mohou použít halogenované uhlovodíky (např. trichlormethan, dichlorethan, chloroform, trichlorethylen, chlorobenzen nebo tetrachlormethan) nebo aromatické uhlovodíky (např. benzen nebo toluen). Jako prostředek poutající kyselinu mohou být používány organické báze (např. triethylamin nebo pyridin).

V dalším reakčním kroku varianty b) se takto obdržená sloučenina obecného vzorce (VII) nechá reagovat s aminem vzorce (VI). Reakce se výhodně provádí v dipolárním aprotickém rozpouštědle (např. acetonu, acetonitrilu, dimethylformamidu) za přítomnosti prostředku poutajícího kyselinu. Jako prostředek poutající kyselinu se mohou používat anorganické sloučeniny (např. uhličitan draselný nebo kyselý uhličitan draselný) nebo organické sloučeniny (např. triethylamin). Přebytek aminu vzorce (VI) může také sloužit jako prostředek poutající kyselinu. Reakce se provádí při teplotě od 10°C do teploty varu reakční směsi. Reakční směs se může zpracovávat známými způsoby, např. odstraněním rozpouštědla, nalitím zbytku po odpaření do vody, extrahováním s organickým rozpouštědlem (např. dichlormethanem nebo diethylacetátem), filtrováním a sušením extraktu.

Takto obdržená sloučenina obecného vzorce (VIII) se pak nechá reagovat s činidlem vhodným pro zavedení skupiny vzorce R. Reakce se provádí výše uvedeným způsobem ve spojitosti s přeměnou sloučeniny vzorce (IV) na sloučeninu vzorce (III). Výhodné je připravit sloučeniny obecného vzorce (IX) obsahující acetylovou skupinu místo skupiny R. Pro

tento účel je výhodné provádět reakci sloučeniny vzorce (VIII) v ledové kyselině octové za přítomnosti bezvodého octanu sodného aplikovaného v 1 až 5 násobném molárním přebytku při teplotě od 40°C do 140°C, výhodně od 80°C do 120°C.

V posledním reakčním kroku varianty b) se skupina vzorce R odstraní ze sloučeniny obecného vzorce (IX). Reakce se výhodně provádí bromovodíkem, výhodně 48% vodným bromovodíkem.

Takto obdržená sloučenina obecného vzorce (I) se případně konvertuje na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou. Vytvoření soli se provádí způsoby známými z dosavadního stavu techniky kyselinami obecně používanými ve farmaceutickém průmyslu. Mohou být používány anorganické kyseliny (např. kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, apod.) i organické kyseliny (např. kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina citronová, kyselina jablečná, kyselina mléčná, kyselina jantarová, apod.). Je výhodnější připravit adiční sůl s kyselinou sloučeniny vzorce (I) vytvořenou s kyselinou chlorovodíkovou nebo fumarovou. Sloučenina vzorce (V) může být připravena reakcí 4,5-dichlor-3(2*H*)-pyridazinonu s oxychloridem fosforečným [T. Kuraishi: Pharm. Bull. (Tokyo) 4, 497 (1956)].

Výhody způsobu podle předloženého vynálezu v porovnání s doposud známými způsoby jsou následující:

- reakce je podstatně regioselektivnější než známé způsoby
- požadovaný izomer může být separován z obdrženého regioizomeru jednoduchou krystalizací, čímž se v průmyslovém měřítku dá vyhnout drahé a komplikované sloupcové chromatografii
- regioizomery jsou separovány v ranném stupni syntézy, následkem toho se v dalších krocích postupu používá pouze jeden regioizomer

- reakční kroky mohou být prováděny ve vysokých výtěžcích (např. příprava sloučenin vzorců (II) a (III))
- konečný produkt vzorce (I) se obdrží ve vysokém výtěžku a ve vysokém stupni čistoty

Vynález je dále ilustrován následujícími příklady, které nemají omezující charakter.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

4-(3-hydroxypropylamino)-3, 5-dichlorpyridazin (IV) a 5-(3-hydroxypropylamino)-3,4-dichlorpyridazin (IVA)

47,93 g (0,261 mol) 3,4,5-trichlorpyridazinu se rozpustí v ethanolu a za stálého míchání se přidá 49,7 ml 3-amino-1-propanolu ($r = 0,982 \text{ g/cm}^3$, 0,65 mol). Roztok se přivede k varu, vaří se 30 minut a odebere se vzorek pro TLC (eluent: 10:10:0,5 směs ethylacetát:aceton:triethylamin, hodnoty R_f : (XI) =0,90, (IV) =0,48, (IVA) =0,32, kontaminace o neznámé struktuře = 0,75). Reakce obvykle trvá 30 – 60 minut, spotřebuje se celé množství výchozí sloučeniny. Reakční směs se pak odpaří, 13 g chloridu se rozpustí v destilované vodě a takto získaný roztok se za stálého míchání přidá do odpařené směsi. Reakční směs se ponechá stát v chladničce přes noc při teplotě 5°C. Separované krystaly se promyjí 10 - 12 ml studené destilované vody, precipitát se suší, čímž se získá 27,7 g (47,7%) surového produktu (IV A). Teplota tání: 150 - 153°C. Po rekrystalizaci z methanolu se teplota tání zvýší na 157 - 158°C. Fyzikální vlastnosti budou specifikovány níže.

Vodný matečný roztok se 5 x extrahuje 200 cm³ ethylacetátu, suší nad horkým síranem hořečnatým, přefiltruje na aktivním uhlí a odpaří do sucha. Zbýlý surový produkt je sloučenina vzorce (IV).

Výtěžek surového produktu: 28,02 g (48,32 %) obsahuje podle HPLC analýzy 7 - 8 % (IV A) a 1 - 2 % kontaminace o neznámé struktuře. Surový produkt se přečistí rekrystalizací ze studeného diethyletheru následujícím způsobem: při pokojové teplotě se k olejovému produktu přidá 300 ml diethyletheru v pěti dávkách, vždy se použije čerstvý ether. Etherový roztok se pokaždé vyčeří, etherové roztoky se smíchají, odpaří na objem 100 ml a separované krystaly se zfiltrují. Tak se získá 15,6 g (26 %) sloučeniny o vzorci (IV), Teplota tání: 65 - 66°C. Podle analýzy HPLC provedené po přečištění je (IV A) < 3,0 % a (IV) > 97 %. Pro provedení metody HPLC byla použita malá množství standardů připravených sloupcovou chromatografií.

HPLC metoda:

Kolona: Ultrasfer SI 3 mm, 75 cm x 4,6 mm,

Eluent: cyklohexan: ethylacetát (1:1).

Průtok: 1,0 ml/min.

Detekce: UV 254 nm.

Nastříknuté množství: 20 ml (0,8 % ředění).

Retenční časy: 5,13 pro sloučeninu (IV) a 13,46 minut pro sloučeninu (IV A).

Fyzikálně-chemické vlastnosti 4-(3-hydroxypropyl-amino)-3,5-dichlorpyridazinu

(IV):

Teplota tání: 65 - 66°C ,

TLC: ethylacetát : triethylamin = 20 : 0,5

R_f = 0,36



Analýza vzorce $C_7H_9Cl_2NO_3$ (222,08):

	C	H	Cl	N
Vypočteno:	37,86%	4,09 %	31,93 %	18,92 %
Zjištěno:	37,62%	4,12 %	31,71 %	18,67 %

IR (KBr) cm^{-1} : 3249, 2947, 1591, 1454, 1390, 1353, 1212, 1177, 1124, 1075, 1037, 908, 683, 522, 460.

1H NMR (DMSO): δ 8,70 [s, (1H) pyridazin C-6], 6,8 [t, (1H) 4-NH], 4,7 [t, (1H) OH], 3,74 [qa, (2H) N-CH₂], 3,5 [qa, (2H) CH₂-O-], 1,73 [m, (2H) C-CH₂-C],

^{13}C NMR (DMSO) δ ppm: 150,8, 116,0, 140,1, 114,7 (uhlíkové atomy pyridazinu),
(60 C-OH), (43,6 NH-C), (31,9 C-CH₂-C),

Fyzikálně-chemické vlastnosti 5-(3-hydroxypropyl-amino)-3,4-dichlorpyridazinu
(IVA):

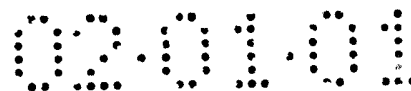
Teplota tání: 157 - 158°C ,

TLC: ethylacetát:triethylamin = 20 : 0,5

R_f = 0,16

Analýza vzorce $C_7H_9Cl_2N_3O$ (222,08):

	C	H	Cl	N
Vypočteno:	37,86%	4,09 %	31,93 %	18,92 %
Zjištěno:	37,68%	4,11 %	31,77%	18,73 %



IR (KBr) cm^{-1} : 3269, 2935, 1568, 1334, 1283, 1224, 1139, 1070, 1043, 861, 830, 795, 661, 540, 514.

^1H NMR (DMSO): δ ppm: 8,73 [s, (1H) pyridazin C-6], 7,59 [t, (1H) 5-NH], 4,66 [t, (1H) OH], 3,4-3,6 [m, (4H) $\text{CH}_2\text{-X}$ X=heteroatom], 1,73 [m, (2H) C- CH_2C],

Stereoskopická blízkost NH protonu na pozici 5 a protonu pyridazinu na pozici 6 byla dokázána DNOE experimentem.

^{13}C NMR (DMSO) δ ppm: 152,1, 143,7, 137,2, 114,4 (uhlíkové atomy pyridazinu), (58,4 C-OH), (39,9 C-NH), (31,4 C- $\text{CH}_2\text{-C}$),

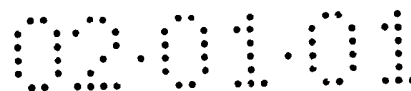
Příklad 2

Příprava 4-*N*-acetyl-4-*N*-(3-acetoxypropyl)-5-chlor-3(2*H*)-pyridazinonu (III)

Způsob A

Směs 3 g (13,5 mmol) 4-(3-hydroxypropylamino)-3,5-dichlorpyridazinu (IV) a 3 g (36,5 mmol) bezvodého octanu sodného se suspenduje v 30 cm^3 ledové kyseliny octové a směs se vaří po dobu 3 hodin (TLC ethylacetát:aceton:triethylamin = 10:10:0,5). Výchozí látka ($R_f=0,48$) se spotřebuje. Reakční směs se poté zchladí, přidá se 100 cm^3 destilované vody a směs se extrahuje 3x 50 cm^3 dichlormethanu. Organické fáze se smíchají, suší se nad síranem hořečnatým, zfiltrují pomocí aktivního uhlí a odpaří. Surový olejový zbytek se rozpustí v 5 cm^3 horkého methanolu. Při chlazení se začne separovat 4-*N*-acetyl-4-*N*-(3-acetoxypropyl)-5-chlor-3(2*H*)pyridazinon (III). Separované krystaly se zfiltrují a promyjí postupně methanolem a etherem.

Výtěžek: 2,0 g (51,6 %).



Způsob B

Směs 28 g (0,12 mol) surové sloučeniny o vzorci (IV) a 28 g (0,34 mol) bezvodého octanu sodného se suspenduje v 280 cm³ ledové kyseliny octové. Směs se přivede k varu a reakce probíhá výše specifikovaným způsobem. Směs se poté zchladí, acetát sodný se odfiltruje a promyje ledovou kyselinou octovou. Matečný roztok se odpaří ve vakuu. Pro kompletní odstranění kyseliny octové se přidá 2x 50 cm³ toluenu a znovu se odpaří. Zbytek se poté rozpustí v 100 cm³ destilované vody, vodný matečný roztok se extrahuje 3x 100 cm³ dichlormethanu, suší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje přes aktivní uhlí a odpaří. Zbylý surový produkt (29-30 g) se rozpustí v 15-20 cm³ horkého methanolu, přečistí aktivním uhlím a za horka zfiltruje. Chlazením se separuje produkt. Ten se zfiltruje a promyje postupně methanolem a studeným etherem. Výtěžek: 16 - 20 g (45-50 %).

Fyzikální a chemické vlastnosti sloučeniny o vzorci (III) připravené podle způsobů A a B byly zjištěny jako identické.

Fyzikální a chemické vlastnosti 4-*N*-acetyl-4-*N*-(3-acetoxypopyl)-5-chlor-3(2*H*)-pyridazinonu (III):

Teplota tání: 108 - 110°C .

TLC: acetonitril : methanol = 9 : 1

R_f = 0,75

Analýza vzorce C₁₁H₁₄ClN₃O₄:

	C	H	Cl	N
Vypočteno:	45,92 %	4,91%	12,32 %	14,61 %
Zjištěno:	45,63 %	5,01%	12,36 %	14,40 %

IR (KBr) cm^{-1} : 3400-2800 [pyridazinonový kruh (NH-CO)], 1729,1676 (amidy), 1593, 1445, 1406, 1362, 1321, 1256, 1205, 1172, 1128, 1099, 1083, 1032, 971, 945, 888, 845, 831, 777, 741, 637, 610, 569, 448, 427.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 12,8 [s, (1H) pyridazinon-NH], 7,97 [s, (1H) pyridazinon C- 6H], 4,12 [t, (2H) $J=6,5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}$], {3,8 [m, (1H) a 3,7 [m, (1H), $-\text{N}-\text{CH}_2$], 2,03 [s, (3H), CH_3], 1,97 [s, (3H) CH_3], 1,89 [m, (2H), C- CH_2 -C].

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 171,07, 169,68, (uhlíkové atomy acetylkarbonylu), 159,87 (CO-pyridazinon), 138,2, 138,4, 139,9 (uhlíkové atomy pyridazinonového kruhu), 62,0 $\text{CH}_2\text{-O}$), 44,2 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 27,4 (CH_2), 21,7 a 20,9 (uhlíkové atomy CH_3).

Výhoda způsobu B spočívá v eliminaci ztráty sloučeniny během rekrystalizace z diethyletheru.

Příklad 3

4-(3-brompropylamino)-5-chlor-3(2H)pyridazinon (II)

30,5 g (0,106 mol) 4-*N*-acetyl-4-*N*-(3- acetoxypropyl)-5-chlor-3(2H)-pyridazinonu (III) se suspenduje v 136 cm^3 48 % vodného roztoku bromovodíku v baňce , která by měla být uzavřena šroubovací zátkou Du Pont. Reakční směs se udržuje při teplotě mezi 96°C a 98°C po dobu 24 hodin za stálého míchání [TLC ethylacetát:acetone:triethylamin = 10:10:0,5 (III) $R_f=0,73$]. Během této doby se spotřebuje počáteční sloučenina . Poté se reakční směs zchladí, separované krystaly se zfiltrují a promyjí studeným dichlormethanem.Výtěžek: 27,3 g (95 %). Surový

produkt se rekrystalizuje z 100 až 110 cm³ izopropanolu. Výtěžek: 20,2 g (73 %).

Fyzikální a chemické vlastnosti 4-(3-brom-propylamino)-5-chlor-3(2*H*)pyridazinonu:

Teplota tání: 116 - 118°C ,

TLC: ethylacetát-acetone-triethylamin = 10 : 10 : 0,5

R_f = 0,73

Analýza vzorce C₇H₉BrClN₃O₄ (266,53):

	C	H	Cl	N
Vypočteno:	31,55 %	3,40 %	13,30 %	15,77 %
Zjištěno:	31,74 %	3,45%	13,15 %	15,70 %

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3183, 2800, 2400, 1545, 1423, 1374, 1324, 1269, 1239, 1214, 1163, 1107, 1037, 936, 819, 750, 572.

¹H-NMR (DMSO) δ ppm: 12,45 [s, (1H) NH-pyridazin], 7,65 [s, (1H)-pyridazin], 6,4 [s, (1H) 4NH], 3,78 [t, (2H), N-CH₂], 3,58 [t, (2H), [qa,(2H), Br-CH₂], 2,13 [qa, (2H), CH₂].

¹³CNMR (DMSO) δ ppm: 156,93 (CO-pyridazinon), 139,8, 105,9 (uhlíkové atomy pyridazinonového kruhu), 34,16 (C-NH), 41,88 (C-Br), 31,95 (CH₂).

Příklad 4

5-chlor-4-{3-[N-[2-(3, 4-dimethoxyfenyl)ethyl]-N-methyl-amino]-propylamino}-3(2*H*)-pyridazinon (I)

Směs 10,66 g (0,04 mol) 4-(3-brompropylamino)-5-chlor-3(2*H*)-pyridazinonu (II), 10,0 g (0,05 mol) *N*-methylhomoveratryl aminu (VI) a 8 g hydrogenuhličitanu draselného se rozpustí v 80 cm³ acetonu. Reakční směs se refluxuje po dobu 8 až 12 hodin. Po reakci následuje TLC (eluent: ethylacetát : acetone : triethylamin = 10 : 10 : 0,5 (II R_f=0,76), (VI R_f=0,14), (I R_f=0,47)).

Směs se za horka zfiltruje, promyje acetonem a matečný roztok se odpaří ve vakuu. Do zbytku se přidá 50 cm³ ethylacetátu. Případná oddělená anorganická sloučenina se odfiltruje a filtrát se znovu odpaří. Zbytek, viskózní olejový produkt (14 až 15 g) se dvakrát rozmělní s 50 cm³ horké vody, aby se odstranila výchozí nezreagovaná sloučenina o vzorci (VI). Horký vodný roztok se dekantuje. Olejový zbytek se rozpustí v methanolu a suší nad síranem hořečnatým. Přidáním malého množství diizopropyletheru a zchlazením směsi se oddělí bílá porézní sloučenina, čímž se získá 9 g (59,0 %) surového produktu. Teplota tání: 89-90°C.

Po rekrystalizaci z diizopropyletheru 7,0 g (46,0, %) získáme požadovanou sloučeninu.

Fyzikální a chemické vlastnosti 5-chlor-4-{3-[*N*-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethyl]-*N*-methylamino]-propyl-amino}-3(2*H*)-pyridazinonu:

Teplota tání: 90 - 92°C ,

TLC: ethylacetát-acetone-triethylamin = 10 : 10 : 0,5

R_f= 0,45

Analýza vzorce C₁₈H₂₅ClN₄O₃ (380,88):

	C	H	Cl	N
Vypočteno:	56,76 %	6,62 %	9,31 %	14,71 %

Zjištěno:

56,46 % 6,68 % 9,26 % 14,85 %

IR (KBr) v cm^{-1} : 3290, 3111, 2940, 2860, 2830, 2780, 2700, 1640, 1610, 1570, 1520, 1445, 1350, 1260, 1240, 1140, 1100, 950, 900, 800, 600.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1,7 [s, (1H) pyridazinon-NH], 7,52 [s, (1H) pyridazinon-CH], 6,75 [m, (3H) Ar-H], 6,62 [t, (1H), NH], 3,84 a 3,86 [s, (6H), CH_3O], 3,85 [m, (2H), propyl- CH_2], 2,72 a 2,65 [m, (4H) ethyl- CH_2], 2,56 [m, (2H), propyl- CH_2], 2,33 [s, (3H), NCH_3], 1,80 [m, (2H), propyl- CH_2],

^{13}C NMR (200 MHz CDCl_3) δ ppm: 157,69 (pyridazinon C3), 148,46, 146,94, 132,64, 120,20, 111,73, 110,93 (CH_3O -fenyl- aromatické uhlíkové atomy), 140,41 (pyridazinon C6), 139,85 (pyridazinon C5), 106,8 (pyridazinon C4), 59,43 (C1-propyl), 55,54 a 55,49 (O- CH_3), 54,83 (C2-ethyl), 42,82 (N- CH_3), 41,67 (C3-propyl), 32,87 (CH_2 -Ar), 27,66 (C2-propyl).

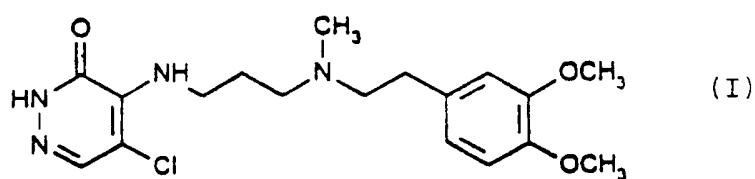
Příklad 5

Příprava výchozí sloučeniny

200 g komerčně dostupného 4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinonu se refluxuje v 1500 cm^3 oxychloridu fosforečného po dobu 5 hodin. Poté se přebytek oxychloridu fosforečného oddestiluje ve vakuu. Zbytek se přelije ledovou vodou, krystalický produkt se zfiltruje a usuší. Výtěžek: 200 g (89 %) 3,4,5-trichlorpyridazinu. Teplota tání: 58 - 60°C.

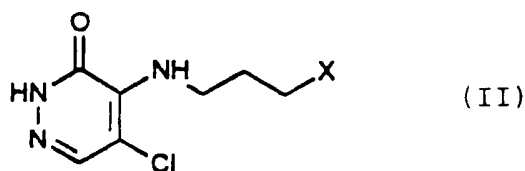
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy 5-chlor-4-{3-[N-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethyl]-N-methyl-amino]-propylamino}-3(2H)-pyridazinonu vzorce (I)

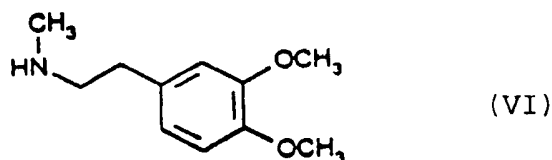


a jeho farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou,
vyznačující se tím, že zahrnuje

- a₁) reakci sloučeniny obecného vzorce (II),

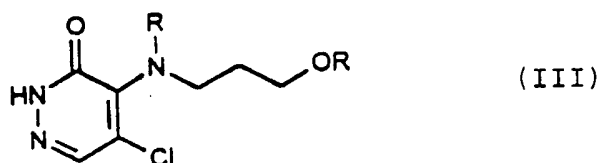


kde X označuje odstupující skupinu s N-methyl-homoveratrylamínem vzorce (VI);



nebo

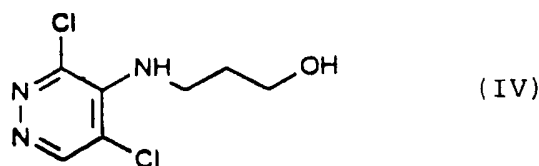
- a₂) reakci sloučeniny obecného vzorce (III),



kde substituent R označuje nižšíalkanoyl, aroyl nebo aryl–(nižší alkanoyl), s činidlem obsahujícím odstupující skupinu vzorce X a reakci takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (II) se sloučeninou vzorce (VI);

nebo

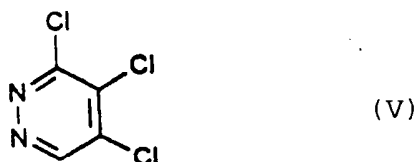
- a₃) reakci 4-(3-hydroxypropylamino)-3,5-dichlor-pyridazinu vzorce (IV)



s činidlem vhodným pro zavedení skupiny vzorce R, reakci takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (III) s činidlem obsahujícím odstupující skupinu vzorce X a reakci takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (II) se sloučeninou vzorce (VI);

nebo

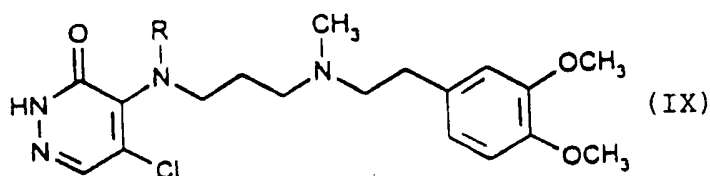
- a₄) reakci 3,4,5-trichlorpyridazinu vzorce (V)



s 3-amino-1-propanolem, reakci takto obdržené sloučeniny vzorce (IV) s činidlem vhodným pro zavedení skupiny vzorce R, reakci takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (III) s činidlem

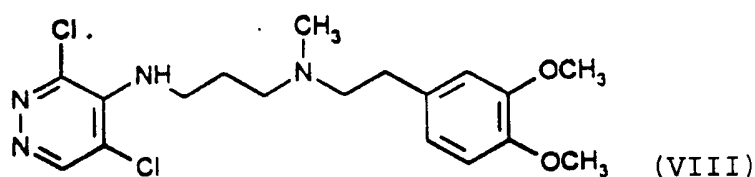
obsahující odstupující skupinu vzorce X a reakci takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (II) se sloučeninou vzorce (VI);
nebo

- b₁) odstranění skupiny vzorce R (kde R je uvedeno výše) ze sloučeniny obecného vzorce (IX);



nebo

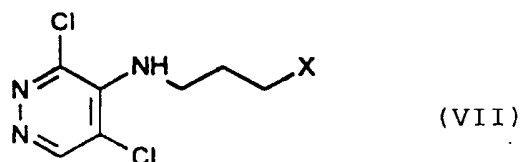
- b₂) reakci sloučeniny vzorce (VIII)



s činidlem vhodným pro zavedení skupiny vzorce R a odstranění skupiny vzorce R z takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (IX);

nebo

- b₃) reakci sloučeniny obecného vzorce (VII),



kde X je uvedeno výše, se sloučeninou vzorce (VI), reakci takto obdržené sloučeniny vzorce (VIII) s činidlem vhodným pro zavedení

skupiny vzorce R a odstranění skupiny vzorce R z takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (IX);

nebo

- b₄) reakci sloučeniny vzorce (IV) s činidlem obsahujícím odstupující skupinu vzorce X, reakci takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (VII) se sloučeninou vzorce (VI), reakci takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (VIII) s agens vhodným pro zavedení skupiny vzorce R a odstranění skupiny vzorce R z takto obdržené sloučeniny obecného vzorce (IX);
a pokud je požadováno, převedení takto obdržené sloučeniny vzorce (I) na její adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle varianty a₃) nebo a₄) nároku 1, **vyznačující se tím, že** zahrnuje reakci sloučeniny vzorce (IV) s činidlem vhodným pro zavedení acetylové skupiny.

3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím, že** zahrnuje provedení reakce se směsí kyseliny octové a octanu sodného.

4. Způsob podle nároku 3 **vyznačující se tím, že** zahrnuje provedení reakce při teplotě od 80°C do 110°C.

5. Způsob podle jakékoliv z variant a₂) až a₄) nároku 1, **vyznačující se tím, že** zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (III) s činidlem obsahujícím atom halogenu, alkylsulfonyloxy skupinu nebo arylsulfonyloxy skupinu, výhodně atom chloru nebo bromu nebo methansulfonyloxy skupinu, benzylsulfonyloxy skupinu, p-toluensulfonyloxy skupinu nebo p-bromfenylsulfonyloxy skupinu.

6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím, že** zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (III) s bromovodíkem.

7. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím, že** zahrnuje provedení reakce při teplotě od 80°C do 110°C.
8. Způsob podle varianty a₃) nebo a₄) nároku 1, **vyznačující se tím, že** zahrnuje reakci sloučeniny vzorce (IV) bez čištění s činidlem vhodným pro zavedení skupiny vzorce R.
9. Způsob podle jakékoliv z variant a₁) až a₄) nároku 1, **vyznačující se tím, že** zahrnuje provedení reakce sloučeniny vzorců (II) a (VI) v dipolárním aprotickém rozpouštědle za přítomnosti prostředku poutajícího kyselinu.
10. Způsob podle nároku 9, **vyznačující se tím, že** zahrnuje použití acetonu, acetonitrilu nebo dimethylformamidu jako rozpouštědla a alkalického uhličitanu, kyselého alkalického uhličitanu nebo aminu jako prostředku poutajícího kyselinu, výhodně triethylaminu nebo přebytku činidla vzorce (VI).
11. Způsob podle varianty a₄) podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** zahrnuje provedení reakce sloučeniny vzorce (V) s 3-amino-1-propanolem v nižším alkoholu nebo dipolárním aprotickém rozpouštědle za přítomnosti prostředku poutajícího kyselinu.
12. Způsob podle nároku 11, **vyznačující se tím, že** zahrnuje použití ethanolu, acetonitrilu nebo dimethylformamidu jako rozpouštědla a alkalického uhličitanu, kyselého alkalického uhličitanu, organického aminu, jako prostředku poutajícího kyselinu, výhodně triethylaminu nebo přebytku 3-amino-1-propanolu.
13. Způsob podle nároku 12, **vyznačující se tím, že** zahrnuje provedení reakce při teplotě od 50°C do 100°C.

14. Sloučenina vzorce (IV).
15. Sloučeniny obecného vzorce (III), kde skupina R znamená nižší alkanoyl, aroyl nebo aryl-(nižší alkanoyl).
16. Sloučenina obecného vzorce (III) podle nároku 15, kde substituent R znamená acetyl.
17. Sloučenina obecného vzorce (II), kde X znamená odstupující skupinu.
18. Sloučenina obecného vzorce (II) podle nároku 17, kde X znamená brom.