

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201059 B

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 403/12

C 07 D 403/14

C 07 D 401/14

A 61 K 31/50

(22) Bejelentés napja: 1989.04.24. (21) 1969/89

(30) Bejelentés elsőbbsége:
(P 38 14 057.8) 1988.04.26. DE

(40) Közzététel napja: 1989.11.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.09.28.

(72) Feltalálók:

dr. MÖRSDORF Peter, Langenzenn,
dr. HERTER Rolf, Schwabach,
dr. ENGLER Heidrun, Cadolzburg,
dr. PFAHLERT Volker, München,
dr. WEIDNER Reinhold, Nürnberg,
dr. AHRENS Kurt Henning, Nürnberg,
(DE)

(73) Szabadalmas:

Heumann Pharma GmbH & Co.,
Nürnberg, (DE)

(54) ELJÁRÁS 6-OXO-PIRIDAZIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ AZOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új, pozitív inotróp hatású (I) általános képletű 6-oxo-piridazin-származékok, valamint ezek fiziológiailag elfogadható sóinak előállítására, a képletben

A jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil-metil-csoport,

B jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport,

X jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport vagy $-NH(CH_2)_mNH-$, vagy $-(CH_2)_nNH-$ általános képletű csoport, a képletben

k értéke 1, 2 vagy 3,

m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6, és

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és

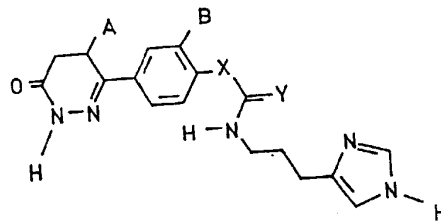
Y jelentése oxigénatom, $=NH$, $=N-C-R^3$ vagy

$=N-C-OR^4$ csoport, a képletekben

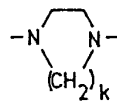


R³ jelentése fenilcsoport,

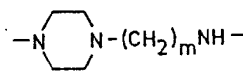
R⁴ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.



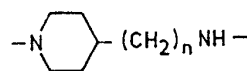
(1)



(a)



(b)



(c)

HU 201059 B

A leírás terjedelme: 19 oldal, 8 rajz, 29 ábra

A szívbetegegy gyógyászatban már több mint 200 éve ismert a digitális glikozid, így a digoxin és a digitoxin. Ezek mellett még másik gyógyászati lehetőség a szimpatomimetikák alkalmazása. Azonban mindkét vegyületcsoportnak több hátránya is van: így a kis mértékű gyógyászati hatásspektrum, a tachifilaxia vagy hogy ezeket a vegyületeket orálisan nem lehet alkalmazni.

Ezenkívül elméleti okokból bizonyos betegség kórokozói esetében a szimpatomimetikák hatásossága korlátozott, mivel például a szívinfarktusnál vagy kongesztív kardiomiopátia esetében a β -adrenerg rendszer nagymértékben károsodik a receptorok csökkentett mértékű szabályozása miatt.

A hisztamin-H₂-agonisták, így például az impromidin [G. J. Durant és munkatársai, J. Med. Chem. 28, 1414 (1985)], a kardioton anyagok új csoportját képezik, amelyek az előzőekben említett megbetegedések kezelésében egyéb hatásmechanizmussal működnek, érdekes alternatívot jelentenek. Ezenkívül ismert, hogy a piridazinon-származékok, így például a pimobendan (INN) (2 837 161. számú német szövetségi köztársaságbeli közrebecsátási irat, 4 361 563. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás), és az impromidin pozitív inotróp hatásúak. A találmány célja új pozitív inotróp hatású vegyületek előállítása, amelyek jelentősebb és szelektívebb, inotrópfokozó hatásúak.

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 6-oxo-piridazin-származékok, valamint ezek fiziológiailag elfogadható sóinak előállítására - a képletben

A jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil-metil-csoport,

B jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport,

X jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, vagy $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ általános képletű csoport, a képletekben

k értéke 1, 2 vagy 3,
m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6, és
n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és

Y jelentése oxigénatom, $=\text{NH}$, $=\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}^3$ vagy

$=\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}^4$ csoport, a képletekben



R³ jelentése fenilcsoport,

R⁴ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Az (I) általános képletben

A jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil-metil-csoport.

Az 1-3 szénatomos alkilcsoportra példaként megemlítjük a metil-, etil-, n-propil- és izopropil-csoportot, amelyek közül a metilcsoport előnyös.

B jelentése hidrogénatom, halogénatom, például fluoratom, klóratom vagy

brómatom, cianocsoport vagy nitrocsoport.

Halogénatomok közül előnyös a fluoratom és a klóratom. Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében

B jelentése nitrocsoport.

X jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport,

$-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ képletű csoport, a képletekben

k értéke 1, 2 vagy 3, amelyek közül előnyös a 2.

m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6, amelyek közül előnyös a 2, 3 vagy 4;

n értéke 0-4 egész szám.

Y jelentése oxigénatom vagy $=\text{NH}$, $=\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}^3$,

vagy $=\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}^4$ csoport, a képletekben



R³ jelentése fenilcsoport,

R⁴ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Y előnyös jelentése $=\text{NH}$ vagy $=\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}^4$, amikor is

különösen előnyös az $=\text{NH}$ csoport.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek közül előnyös vegyületcsoportra jellemző, hogy az (I) általános képletben A jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, különösen metilcsoport vagy hidroxil-metil-csoport, B jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport - amikor is előnyös a nitrocsoport, X jelentése (a) általános képletű csoport, a képletben k értéke 1, 2 vagy 3, előnyösen 2, és Y jelentése oxigénatom, különösen $=\text{NH}$ csoport.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek másik előnyös csoportjára jellemző, hogy az (I) általános képletben A jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport vagy hidroxil-metil-csoport, B jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport, X jelentése (b) általános képletű csoport, a képletben m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6, és Y jelentése oxigénatom vagy $=\text{NH}$ csoport.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek további előnyös vegyületcsoportjára jellemző, hogy az (I) általános képletben A jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport vagy hidroxil-metil-csoport és B jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport, X jelentése (c) általános képletű csoport, a képletben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és Y jelentése oxigénatom vagy $=\text{NH}$ csoport.

A találmány szerinti eljárással kapott vegyületek további előnyös csoportjára jellemző, hogy az (I) általános képletben A jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-

csoport, különösen metilcsoport, vagy hidroximetilcsoport, B jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport, X jelentése $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ csoport, a képletben m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6, és Y jelentése oxigénatom vagy $=\text{NH}$ csoport.

A találmány szerinti eljárással kapott vegyületek további előnyös csoportjára jellemző, hogy az (I) általános képletben A jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy hidroximetilcsoport, és B jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport, X jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$, vagy $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ csoport, a képletekben k értéke 1, 2 vagy 3, m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6 és n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és Y jelentése $=\text{NH}-\text{C}-\text{OR}^4$ csoport, a képletben



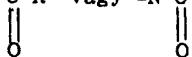
R⁴ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport. Különösen előnyösen R⁴ jelentése metil-, etil- vagy terc-butilcsoport.

Előnyös vegyületek a következők:

6-[4-[4-(3-1H-imidazol-4-il)-propil-amino-imino-metilén]-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinon, N¹-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-N³-[3-[4-(4-4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-piperazin-1-il]-propil]-guanidin, N¹-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-N³-[2-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-etil]-guanidin.

A találmány leírásaiban felsorolt vegyületeket több eljárással állíthatjuk elő.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására - a képletben A, B és X jelentése a már megadott és Y jelentése $=\text{NH}$, $=\text{N}-\text{C}-\text{R}^3$ vagy $=\text{N}-\text{C}-\text{OR}^4$



csoport - a képletben R³ és R⁴ jelentése a már megadott, oly módon, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben A, B, X és Y jelentése a már megadott és L jelentése 1-4 szénatomos alkil-tio-, fenil-tio-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy fenoxics csoport - egy (III) képletű vegyülettel egy (I) általános képletű vegyületté reagáltatunk.

A (II) általános képletű vegyületekben L kilépő csoportként szerepelhet 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport, különösen metil-tio-csoport és fenoxics csoport. A (II) általános képletű vegyületeket előnyösen 1:1-0,8:1 arányban, különösen előnyösen ekvimoláris mennyiségben alkalmazzuk a (III) általános képletű vegyületekre vonatkoztatva.

A reakciót poláris oldószerben, így acetónitrilben, piridinben, dimetil-formamidban vagy alkoholban, előnyösen szekunder vagy terciér alkoholban, így például izopropanolban vagy ezek elegyében 20 °C és az alkal-

mazott oldószer visszafolyási hőmérséklete között folytatjuk le.

Az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében A, B és X jelentése a már megadott és Y jelentése >NH csoport, úgy is előállíthatjuk, hogy egy kapott (Ia) általános képletű vegyületet - a képletben

A, B és X jelentése a már megadott és Y' jelentése $=\text{N}-\text{C}-\text{R}^3$ vagy $=\text{N}-\text{C}-\text{OR}^4$ csoport



- a képletben

R³ és R⁴ jelentése a már megadott - savasan vagy bázisosan egy olyan (I) általános képletű vegyülettel hidrolizálunk, majd adott esetben dekarboxilezünk amely képletben

Y jelentése $=\text{NH}$ csoport.

A savas hidrolízist például vizes ásványi savban, így például sósavban vagy hidrogén-bromidban vagy kénsavban 20-100 °C hőmérsékleten, előnyösen 30-80 °C-on végezzük. Adott esetben azonban kedvező például, ha

Y' jelentése $=\text{N}-\text{C}-\text{OR}^4$ csoport -



ha nemvizes reakciókörülményt alkalmazunk. Ilyen kémelő módszer például a trifluor-ecetsavval, klór-szénhidrogénben, így például diklór-metánban vagy kloroformban végzett szolvólízis, vagy az átalakítást végezhetjük hidrogén-bromiddal jégecetben.

A bázikus hidrolízist alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonát illetve alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid hígított vizes oldatában, kis szénatomszámú alkoholban vagy ezek elegyében végezhetjük szobahőmérséklet - oldószer visszafolytatási hőmérséklete között.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Y, B és X jelentése a már megadott és

Y jelentése oxigénatom - előállíthatjuk, ha egy (VI) általános képletű vegyületet - a képletben

Z jelentése a halogénatom vagy az ötös gyűrűben legalább két nitrogénatomot tartalmazó azol- vagy benzazol-csoport nitrogénatomján keresztül kapcsolódó maradék -

egymás után egy (V) általános képletű vegyülettel - a képletben A, B és X jelentése a már megadott - és egy (III) képletű vegyülettel reagáltatunk. A reakcióban a (VI) általános képletű vegyületnek az (V) általános képletű és (III) képletű vegyülettel történő reakciójában a sorrend tetszés szerinti, előnyösen azonban a (VI) általános képletű vegyületet először a (V) általános képletű vegyülettel reagáltatni, majd az átalakítást (III) általános képletű vegyülettel folytatni. A reakciót szokásos módon egy reakcióberendezésben végezzük, vagyis a reakció során ka-

pott közbenső termékeket nem izoláljuk, nem tisztítjuk.

A Z szubsztituensre megadott azol- illetve benzazol-csoportokra példa az imidazol-, 1,2,4-triazol-, tetrazol-, benzimidazol- vagy benzotriazol-gyűrű. A (VI) általános képletű vegyületre előnyös az N,N'-karbonil-dimidazol. Az átalakítást közömbös oldószerben, például halogénezett szénhidrogénben, így diklór-etánban, éterben, például tetrahidrofuránban vagy poláris oldószerben, így acetonitrilben vagy dimetil-formamidban végezzük. A reakció hőmérsékletet -20 °C és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten tarthatjuk. Ha a (VI) általános képletben

Z jelentése halogénatom, akkor pótlólagosan még savmegkötőt is, így például tercier-amint, így trietil-amint vagy piridint célszerű alkalmazni.

Az egyes eljárásokkal kapott vegyületeket szokásos módon izoláljuk, és tisztítjuk, például átkristályosítást, kromatográfiás feldolgozást végzünk. Az egyes eljárásokban kapott vegyületeket kívánt esetben fiziológiailag elfogadható sókká alakíthatjuk. Ezeket a sókat képezhetjük ásványsavakkal, így sósavval, hidrogén-bromiddal, hidrogén-jodiddal, foszforsavval, metafoszforsavval, salétromsavval vagy kénsavval, vagy szerves savakkal, így hangyasavval, ecetsavval, propionsavval, fenil-ecetsavval, borkósavval, citromsavval, fumársavval, metán-szulfonsavval, embonsavval.

A találmány szerinti eljárásokkal kapott (I) általános képletű vegyületeket mind tautomer formában, mint több sztereoizomerként előállíthatjuk.

A (I) általános képletű vegyületeket tetzés szerinti módon, különböző adagolási formákká alakíthatjuk. A találmány magába foglalja azoknak a gyógyszerkészítményeknek az előállítását is, amelyek humán- vagy állatgyógyászati adagolásra legalább egy találmány szerinti eljárással kapott vegyületet tartalmaznak. Ezeket a gyógyszerkészítményeket szokásos módon egy vagy több gyógyászati elfogadható hordozó- vagy hígítószerrel állítjuk elő.

A találmány szerinti eljárással kapott vegyületeket ily módon orális, bukkális, topikus, parenterális, vagy rektális adagolási formává alakíthatjuk.

Orális adagolásra megfelelő gyógyszerkészítmény például a tableta, kapszula, por, oldat, szirup vagy szuszpenzió, amelyeket gyógyászati elfogadható hígítószer alkalmazásával szokásos módon állítunk elő.

Bukkális adagolásra megfelelő gyógyszerkészítmény a tableta vagy ostyalapos készítmény, amelyeket szokásos módon állítunk elő.

Ha a találmány szerinti eljárással kapott vegyületeket parenterálisan adagoljuk, akkor injekciót vagy folytonos infúziót alkalma-

zunk. Az injekció formázás ampullás dózisegységben vagy konzerválószer tartalmazó többszörös dózis kiszerezésben történik. A gyógyszerkészítmények bevezetők szuszpenzióként, oldatként vagy emulzióként, amelyekben olajos vagy vizes hordozót alkalmazunk. Ezek a gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak formálást segítő szereket, így szuszpendálószer, stabilizálószer és/vagy diszpergálószer. Alternatívként a hatóanyag lehet por formájában is felhasználás előtt, amelyet megfelelő hordozóval, például steril pirogénmentes vízzel felújítunk.

A találmány szerinti eljárással kapott vegyületekből rektális adagolásra alkalmas készítményeket is előállíthatunk, például kúpot, vagy beöntésre alkalmas oldatot. A kúpok szokásos alapanyagot, így például kakaóvaját vagy egyéb gliceridet tartalmaznak.

Topikus alkalmazásra a találmány szerinti eljárással kapott vegyületeket kenőccsé, krémmé, zselévé, porrá, spray-vé formázzuk.

A találmány szerinti eljárással kapott vegyületekből orális alkalmazásra megfelelő napi dózis az 1-4 dózis, ami egy napra számítva 5 mg - 1 g. A dózis függ a beteg állapotától. Néhány esetben, amennyiben ez szükséges, az említett mennyiségtől eltérhetünk, és az adott dózis függ a beteg szervezetének reakciójától a hatóanyagra, illetve függ a hatóanyag formázásától és az adagolás időpontjától, illetve intervallumától. Ennek megfelelően például előfordulhat, hogy az említett minimális mennyiségnél kevesebb is elegendő a gyógyításhoz, azonban lehetséges, hogy az említett felső határt túl kell lépni.

A találmány szerinti eljárással kapott (I) általános képletű 6-oxo-piridazin-származékok jelentős értágító hatásúak, különösen kardioton hatásúak, így alkalmasak szív- és érrendszeri megbetegedések kezelésére és megelőzésére.

In vitro és in vivo standard kísérletekben például izolált, perfundált Langendorff-szíven és narkotizált tengerimalacon intravenás alkalmazás után jelentős pozitív inotróp hatás figyelhető meg.

1. Izolált, perfundált Langendorff-szíven (tengerimalac) tapasztalt pozitív inotróp hatás

a) Módszer

Izolált, perfundált tengerimalac szíven végzett kísérletben a találmány szerinti eljárással kapott vegyületek hemodinamikus hatásának meghatározására P. R. Beckett [J. Pharm. Pharmacol 22 818 (1970)] szerint módosítottuk a Langendorff előírást. A spontán verő tengerimalac szíveket a bal szívkamrában katétereztük, és a vizsgálati anyagból oldatot készítettünk 9:1 arányú fiziológiás

konyhasó/etanol oldatot, amelynek koncentrációja 10^{-4} - 10^{-8} mól/liter volt. A perfundálást ezzel az oldattal állandó 60 Hgmm perfúziós nyomásnál végeztük.

b) Mérés értékek

Példa száma	Koncentráció (mól/l)	A kimenő jelet tekintve tapasztalt összehúzóási növekedés LV dp/dt
1.	10^{-6}	+ 90%
	10^{-5}	+100%
3.	10^{-6}	+ 50%
	10^{-5}	+100%
5.	10^{-5}	+200%
6.	10^{-7}	+ 67%
	10^{-6}	+220%

2. Narkotizált tengerimalacoknál tapasztalt hemodinamikus hatás (i. v. alkalmazás)

a) Módszer

1,5 g/kg koncentrációban uretánt alkalmaztunk tengerimalacok narkotizálására. A légcsőbe kanült helyeztünk a légzési térfogat ellenőrzésére. Mindkét karotidot sebészeti úton szabaddá tettük, majd a jobb oldali karotison keresztül tip-katétert (3F) bevezettünk, amelyet folytonos nyomásregisztrálás közben az aorta aszcendensen keresztül a bal oldali szívkamrába vezettünk. Az aorta billentyűn történő sikeres áthatolás felismerhető a jellegzetes baloldali szívkamra nyomásgörbéről. A baloldali karotison keresztül az aorta ívbe egy termostor érzékelőt (3F, F. Edwards) toltunk, hogy a termodilúciót mérjük. A termostor érzékelőnek egyidejűleg van egy kimenete az artériális vérnyomásregisztrálóhoz. Hideg injektáló oldat adagolásához (0,2 ml, 0,9%-os nátrium-klorid, 15 °C) a jobb oldali Vena jugularis-on keresztül a jobb oldali pitvar elé katétert helyeztünk. Minden anyagot fiziológiás konyhasó oldatban feloldottunk, és azokat a baloldali Vena jugularis-on keresztül 0,02 ml/perc infúziós áramlási sebességgel adagoltunk, az adagolás hemodinamikus stabilizálás után és β -blokádd (metoprolol 2 mg/kg i. m.) alkalmazása közben történik. Az összes keringési paramétert folytonosan regisztráljuk. Az összehúzóást (dp/dt) térfogatgörbéről számoljuk.

b) Mérés értékek

Példa száma	Adag $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$	Az összehúzóási maximum növekedése LV dp/dt
1.	5	+100%
2.	10	+ 90%
6.	5	+200%

A találmányt a következő példákkal szemléltetjük.

A közbelső termékeket rutinszerűen, vékonyréteg-kromatográfiásan ellenőriztük (tisztaság megállapítása), amelynek során kimutatáshoz UV-fényt, valamint porlasztó reagenst, így például B kéksó/nátronlúgot alkalmaztunk.

A preparatív kromatográfiához szilikagél alkalmaztunk (Merck termék, 7734 és 7749 cikkszámú szilikagél).

A vékonyréteg-kromatográfiát szilikagél fólián Polygram SYL G/UV254 (Machery-Nagel) végeztük.

Eluálószerként a következő oldószer elegyet alkalmaztuk:

A	diklór-metán/metanol	95:5
B	diklór-metán/metanol/ /tömény ammónia	90:7:3
C	diklór-metán/metanol/ /tömény ammónia	95:13:2
D	etil-acetát/puffer*	50:50
E	etil-acetát/puffer*	60:40
F	etil-acetát/metanol/ /tömény ammónia	80:18:2
G	etil-acetát/puffer*	70:30
H	diklór-metán/metanol	90:10

* Puffer: metanol/ammónium-kloriddal telített tömény ammónia 95:5

1. Példa

N^1 -[3-(1H-Imidazol-4-il)-propil]- N^2 -(2-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-etil)-guanidin

(1) képletű vegyület

a) N^1 -Benzoil- N^2 -(2-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-etil)-tiokarbamid

50 ml acetonitrilben szuszpendálunk 5,0 g (17,1 mmól) N-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-etilén-diamint, és a szuszpenzióhoz adunk 2,8 g (17,1 mmól) benzoil-izotiocianátot, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A kiváló szilárd anyagot leszivatjuk, acetonitrillel mossuk, és 100 ml etanollal felforraljuk. A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, majd leszivatjuk, ily módon

6,4 g (82%) narancssárga szilárd anyagot kapunk. Op.: 177 °C
 $C_{21}H_{22}N_6O_4S$ (454,50)
 Rf=0,73 (futtatószer: H)

b) *N*-{2-[4-(4-Metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-etil}-tio-karbamid

2,00 g (4,4 mmól) *N*¹-benzoi-*N*²-{2-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-etil}-tiokarbamidot 1,20 g (8,7 mmól) kálium-karbonáttal 75 ml metanolban és 15 ml vízben 1 órán keresztül forraljuk. A kiváló szilárd anyagot leszívjuk és metanolból átkristályosítjuk. Ily módon 1,37 g (89%) narancssárga színű anyagot kapunk.

Op.: 231-233 °C.
 $C_{14}H_{18}N_6O_3S$ (350,39)
 Rf=0,43 (H futtatószer)

c) *N*-{2-[4-(4-Metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-etil}-*S*-metil-izotiorónium-jodid

1,35 g (3,85 mmól) b) lépésben kapott tiokarbamidot 0,26 ml (4,2 mmól) metil-jodiddal 20 ml dimetil-formamidban szobahőmérsékleten 2,5 órán keresztül keverjük. Az oldatot leszűrjük, a szűrletet 70 °C hőmérsékleten vákuumban betöményítjük. A maradékot 20 ml etanollal átkristályosítjuk, így 1,33 g (70%) narancssárga kristályokat kapunk.

Op.: 145-147 °C.
 $C_{15}H_{21}N_6O_3S$ (492,33)
 Rf=0,18 (H futtatószer)

d) *N*¹-[3-(1*H*-imidazol-4-il)-propil]-*N*²-{2-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-etil}-guanidin

1,00 g (2,03 mmól) *N*-{2-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-etil}-*S*-metil-izotiorónium-jodidot és 0,28 g (2,23 mmól) 3-(1*H*-imidazol-4-il)-propil-amint 20 ml piridinben 3 órán keresztül forralunk. Az elegyet hagyjuk lehűlni, majd a piros oldatot vákuumban betöményítjük, és a maradékot szilikagélen etil-acetát/metanol/ammónium-kloriddal telített tömény ammónia (50:47,5:2,5) eleggyel kromatografáljuk. A fő frakciót vákuumban betöményítjük, a maradékot 10 ml telített kálium-karbonát oldattal szuszpendáljuk, és a vizes fázist 3x10 ml izopropanollal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk, így narancssárga habot kapunk, amelyet etanolból átkristályosítunk. Ily módon 0,40 g (45%) gyengén olvadó szilárd anyagot kapunk.

$C_{20}H_{27}N_9O_3$ (441,49)
 Rf=0,38 (D futtatószer)

¹H-NMR adatok (DMSO-*d*₆, belső standardként TMS)= 1,05 (d) 3H
 1,72 (kvin) 2H
 2,15-2,80 (m) 2H
 3,10 (t) 2H
 5 3,2-3,6 (m) 5H
 6,75 (s) 1H
 7,23 (d) 1H
 7,50 (s) 1H
 7,95 (dd) 1H
 10 8,38 (d) 1H
 8,6 (széles) 6H
 D₂O-val kicserélhető ppm

15 2. Példa

6-{4-[4-(3-/1*H*-imidazol-4-il/-propil-amino-imino-metilén)-piperazin-1-il]-fenil}-4,5-dihidro-5-metil-3(2*H*)-piridazinon

(2) képletű vegyület előállítása

2,00 g (4,2 mmól) 6-{4-[4-(metil-tio-imino-metilén)-piperazin-1-il]-fenil}-4,5-dihidro-5-metil-3(2*H*)-piridazinon-hidrojodidot és 0,58 g (4,7 mmól) 3-(1*H*-imidazol-4-il)-propil-amint 3 órán keresztül 50 ml acetonitrillel forralunk visszafolyató hűtő alatt. Az oldatot vákuumban betöményítjük, így olajat kapunk, amelyet etil-acetát/metanol/ammónium-kloriddal telített tömény ammónia eleggyel (70:28,5:1,5) szilikagélen kromatografálunk. A fő frakciót vákuumban betöményítjük, a maradékot 10 ml telített kálium-karbonát oldatban szuszpendáljuk, és 2x10 ml izopropanollal extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk és betöményítjük, az így visszamaradó amorf szilárd anyagot kevés izopropanollal elegyítjük, így izopropanolát kristályosodik ki.

$C_{22}H_{30}N_8O_3$ (482,61)

Rf=0,55 (D futtatószer)
¹H-NMR adatok (DMSO-*d*₆, belső standardként)

45 TMS= 1,02-1,14 (2d) 9H
 1,76 (kvin) 2H
 2,4-3,9 (m) 16H
 6,70 (s) 1H
 6,98 (d) 2H
 50 7,49 (s) 1H
 7,63 (d) 2H
 10,85 (széles) 1H
 D₂O-val kicserélhető

55 3. Példa

6-{4-[4-(3-/1*H*-imidazol-4-il/-propil-amino-imino-metilén)-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil}-4,5-dihidro-5-metil-3(2*H*)-piridazinon

(3) képletű vegyület előállítása

65

a) 6-[4-[4-(Benzoil-amino-tiokarbonil)-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinon

52,4 g (0,165 mól) 6-[4-(1-piperazinil)-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinont 1200 ml 1,4-dioxánban szobahőmérsékleten 27,0 g (0,165 mól) benzoil-izotiocianáttal elegyítünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, majd a reakcióelegyet 700 ml-re vákuumban betöményítjük, és hagyjuk kikristályosodni. A reakcióelegyet leszivatjuk, ily módon 76,05 g (96% kitermelés) narancssárga kristályt kapunk.
Op.: 174,5-177 °C
C₂₃H₂₄N₆O₄S (480,55)
Rf=0,58 (B futtatószer)

b) 6-[4-[4-(Amino-tiokarbonil)-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinon

66,6 g (0,139 mól), az a) lépésben kapott vegyületet 1200 ml metanolban és 150 ml vízben 20,6 g (0,158 mól) kállum-karbonát jelenlétében visszafolyató hűtő alatt forralunk. 12 óra múlva a reakcióelegyről 500 ml metanolt ledesztillálunk, és hagyjuk a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűlni. 35,5 g (68% kitermelés) termék kristályosodik ki. A vöröses narancssárga kristályok olvadáspontja 238,0-239,5 °C.
C₁₆H₂₀N₆O₃S (376,44)
Rf=0,62 (F futtatószer)

c) 6-[4-[4-(Metil-tio-imino-metilén)-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinon-hidrojodid

42,4 g (0,113 mól) b) lépésben kapott vegyületet szuszpendálunk 300 ml dimetil-formamidban, és cseppenként hozzáadunk 20 ml dimetil-formamidban oldott 8,0 ml (0,127 mól) metil-jodidot. A tiszta oldatot 4 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Vákuumban a dimetil-formamidot ledesztilláljuk, így vörös olaj marad vissza. Az olajból 200 ml etanol hozzáadása után 52,7 g (90%) narancssárga szilárd anyag kristályosodik ki.
Op.: 179,8-181,3 °C
C₁₇H₂₁INO₃S (518,37)
Rf=0,58 (F futtatószer)

d) 6-[4-[4-(3-(1H-Imidazol-4-il)-propil-amino-imino-metilén)-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinon

2,07 g (4 mmól) c) lépésben kapott vegyületet 0,50 g (4 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-

-propil-aminnal és 10 ml piridinnel 15 órán keresztül szobahőmérsékleten keverünk.

A reakcióelegyhez adunk 10 ml 10%-os vizes kálium-karbonát oldatot, majd 50 ml kloroform/metanol (80/20 térfogat/térfogat) eleggyel extraháljuk. A szerves oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékhoz adunk 20 ml etanolt. A cím szerinti vegyület sárga porként kristályosodik ki.

Kitermelés: 1,4 g (75%)

Op.: 225-226 °C.

C₂₂H₂₃N₉O₃ (467,54)

Rf=0,38 (D futtatószer)

¹H-NMR adatok

(DMSO-d ₆ belső standardként TMS)			
=1,06	(d)	3H	
1,83	(q)	2H	
2,25	(d)	1H	
2,56	(t)	2H	
2,71	(dd)	1H	
3,24	(m)	6H	
3,42	(m)	1H	
3,58	(m)	4H	
6,63	(s)	1H	
7,37	(d)	1H	
7,59	(s)	1H	
7,4-8,4	(széles)	2H,	(D ₂ O-val kicserélhető)
7,99	(dd)	1H	
8,21	(d)	1H	
11,05	(s)	1H	
11,8	(széles)	1H	(D ₂ O-val kicserélhető,
		ppm)	

4. Példa

N¹-[3-(1H-Imidazol-4-il)-propil]-N³-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-guanidin

(4) képletű vegyület

a) N¹-Benzoil-N²-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-tiokarbonamid

10,0 g (40,3 mmól) 6-(4-amino-3-nitro-fenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinont 7,2 g (44,3 mmól) benzoil-izotiocianáttal 300 ml dioxánban 10 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralunk. Az oldószert vákuumban leszivatjuk, és a maradékot 200 ml etanollal 30 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd leszivatjuk, és ily módon 14,0 g (84%) narancssárga port kapunk.

Op.: 204,9-205,4 °C.

C₁₉H₁₇N₅O₄S (411,44)

Rf=0,69 (A futtatószer)

b) 6-(4-Cián-amino-3-nitro-fenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinon

10,0 g (24,3 mmól) a) lépésben kapott vegyületet 200 ml metanolban és 35 ml vízben 3,4 g (24,3 mmól) kálium-karbonáttal 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralunk. A sötétvörös oldatot hagyjuk lehűlni, a kiváló szilárd anyagot leszivatjuk, és kevés metanollal mossuk. A szűrletpogácsát 70 ml forró vízben feloldjuk, és jégcettel 5 pH-ra savanyítjuk.

A reakcióelegyet ismét hidegen leszivatjuk, így 3,4 g (51%) halványsárga kristályt kapunk.

Op.: 234,5-235,9 °C

C₁₂H₁₁N₅O₃ (273,29)

Rf=0,41 (A futtatószer)

c) N³-[3-(1H-Imidazol-4-il)-propil]-N⁹-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-guanidin

1,8 g (6,6 mmól) b) lépésben kapott szilárd anyagot, és 1,2 g (9,9 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propilamint feloldunk 40 ml metoxi-etanolban, és hozzáadunk 1,0 g 33%-os izopropanolos sósavat.

A reakcióelegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, lehűtjük, hozzáadunk 10 ml telített, vizes kálium-karbonát oldatot, és tetrahidrofuránnal extraháljuk.

Az oldószert csökkentett nyomáson leszivatjuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (E futtatószer).

A fő frakciót betöményítjük, a maradékot vizes kálium-karbonát oldattal és tetrahidrofuránnal extraháljuk, az így kapott szerves fázist betöményítjük.

A maradékot etanollal kezeljük, így módon 1,1 g (42%) narancssárga port kapunk. A por 155 °C-tól olvad, és 1/3 mól ekvivalens etanol tartalmaz.

C₁₅H₂₂N₈O₃x1/3 C₂H₆O (413,78)

Rf=0,65 (D futtatószer)

¹H-NMR adatok

(DMSO-d ₆ , TMS belső standardként)	=1,07 (d)	3H
	1,75 (q)	2H
	2,23 (d)	1H
	2,56 (m)	2H
	3,13 (q)	2H
	3,43 (m)	1H
	5,54 (s)	2H
D ₂ O-val kicserélhető		
	6,09 (t)	1H
D ₂ O-val kicserélhető		
	6,74 (s)	1H
	7,02 (d)	1H
	7,49 (s)	1H
	7,80 (dd)	1H
	8,06 (d)	1H
	10,94 (s)	1H
	11,79 (széles)	1H
D ₂ O-val kicserélhető		ppm

5. Példa

6-[4-[4-(3-/1H-Imidazol-4-il)-propil-amino-imino-metilén]-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon

(5) képletű vegyület előállítás

a) 6-[4-[4-(Benzoil-amino-tiokarbonil)-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon

8,8 g (29 mmól) 6-[4-(1-piperazinil)-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinont 300 ml kloroformban szuszpendálunk, majd a szuszpenzióhoz csepegtetünk szobahőmérsékleten 20 ml kloroformban oldott 5,2 g (32 mmól) benzoil-izotiocianátot.

A reakcióelegyet 2 órán keresztül 32 °C hőmérsékleten keverjük, jeges fürdőn leszűrjük, a kivált szilárd anyagot leszivatjuk. Szárítás után 12,5 g (93%) narancsszínű kristályt kapunk.

Op.: 140-141,5 °C.

C₂₂H₂₂N₈O₄S (466,52)

Rf=0,72 (F futtatószer)

b) 6-[4-[4-(Amino-tiokarbonil)-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon

12,0 g (25,7 mmól) a) lépésben kapott benzoil-vegyületet 5,4 g (39 mmól) kálium-karbonáttal 210 ml metanolban és 35 ml vízben visszafolyató hűtő alatt forralunk.

22 óra múlva az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, miközben a szilárd anyag kikristályosodik.

A terméket leszivatjuk, metanollal mossuk, így 7,19 g (76%) narancsszínű szilárd anyagot kapunk.

Op.: 222,5-223,8 °C

C₁₅H₁₅N₈O₃S (362,41)

Rf=0,51 (F futtatószer)

c) 6-[4-[4-(Metil-tio-imino-metilén)-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon-hidrojodid

6,7 g (18,5 mmól) b) lépésben kapott tiokarbamidot 500 ml kloroformban és 120 ml metanolban szuszpendálunk, majd 7,5 ml metil-joddal elegyítjük.

A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 5 órán keresztül forraljuk, hagyjuk a reakcióelegyet lehűlni, leszivatjuk és kevés kloroformmal mossuk.

Ily módon 6,8 g (73%) sárga kristályt kapunk.

Op.: 209-212 °C

C₁₅H₂₁N₈O₃S (504,34)

Rf=0,65 (B futtatószer)

d) 6-[4-[4-(3-/1H-Imidazol-4-il)-propil-amino-imino-metilén]-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon

3,0 g (5,9 mmól) 6-[4-[4-(metil-tio-imino-metilén)-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinont 1,1 g (8,9 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-aminnal 100 ml acetonitrilben 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralunk.

A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, majd 40 ml telített vizes kálium-karbonát oldattal elegyítjük, a szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist 50 ml kloroform/metanol (80/2 térf./térf.) extraháljuk. A szerves fázisokat összeöntjük, betöményítjük, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (F futtatószer).

A főfrakciókat összeöntjük és betöményítjük. A maradékot telített kálium-karbonát-oldattal elegyítjük, és kloroform/metanol 80:20 térf./térf. arányú elegyével extraháljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a visszamaradó olajat kevés izopropanolból kikristályosítjuk. Ily módon 0,56 (21%) narancsvörös színű port kapunk.

Op.: 204,8-205,4 °C.

$C_{21}H_{27}N_9O_3$ (453,51)

Rf=0,40 (D futtatószer)

¹ H-NMR-adatok	=1,73 (m)	2H	
(DMSO-d ₆ , TMS belső standardként)	2,4-2,6 (m)	6H	30
	2,9 (m)	2H	
	3,0 (m)	4H	
	3,3 (m)	4H	
	3,0-3,8 (széles)	3H	35
	(D ₂ O-val kicserélhető)		
	6,69 (s)	1H	
	7,34 (d)	1H	
	7,48 (s)	1H	
	7,92 (dd)	1H	40
	8,13 (s)	1H	
	10,95 (széles)	1H	
	D ₂ O-val kicserélhető		
	ppm		

6. Példa

N-[3-(1H-Imidazol-4-il)-propil]-N-[3-[4-(4-/4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-piperazin-1-il]-propil]-guanidin

(6) képletű vegyület előállítása

a) 6-[3-Nitro-4-[4-(3-ftálimido-propil)-piperazin-1-il]-fenil]-5-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon

31,63 g (0,1 mól) 6-[4-(1-piperazinil)-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinont és 26,81 g (0,1 mól) N-(3-bróm-propil)-ftálimidet 500 ml DMF-ben 13,8 g (0,1 mól) kálium-karbonát jelenlétében és 0,4 g kálium-jodiddal 24 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten keverjük.

10

A reakcióelegyet 40 °C-ra hagyjuk lehűlni, és 1,6 liter jeges vizre öntjük. 1 óra múlva a kiváló szilárd anyagot leszívjuk, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk.

5 Etanolból történő átkristályosítással 26 g (52%) narancssárga színű kristályt kapunk.

Op.: 179,5-180 °C

$C_{26}H_{28}N_6O_5$ (504,55)

10 Rf=0,28 (A futtatószer)

b) 6-[4-[4-(3-Amino-propil)-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil]-5-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon

32,0 g (64 mmól) a) lépésben kapott ftálimido-vegyületet 30 ml hidrazin-hidráttal (80% vizes oldat) 700 ml etanolban 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk.

Az etanolt a lehető legnagyobb mértékben vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 200 ml vízzel elegyítjük, és tömény sósavval pH=2-re savanyítjuk.

25 A szilárd anyagot leszívjuk, a szürletet lúgosítjuk (pH=12), és diklór-metánnal extraháljuk.

A szerves fázist betöményítjük, és a maradékot izopropanolból átkristályosítjuk.

A kitermelés 16,0 g (67%) narancsvörös színű por.

Op.: 110-111 °C.

$C_{18}H_{26}N_6O_3$ (374,45)

Rf=0,27 (C futtatószer)

c) S-Metil-N-[3-[4-(4-/4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-piperazin-1-il]-propil]-izotiokarbamid-hidrojodid

11,23 g (30 mmól) b) lépésben kapott amint 8,22 g (33 mmól) ditio-imido-szénsav-S,S-dimetil-észter-hidrojodiddal 240 ml acetonitrilben 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralunk. A reakcióelegyet vákuumban betöményítjük, és a maradékot 200 ml etil-acetáttal összekeverjük. A reakcióelegyet leszívjuk, így módon 17,2 g (100%) vörös amorf port kapunk. A termék megfelelően tiszta, és további feldolgozásra alkalmas.

$C_{20}H_{30}IN_7O_3S$ (575,37)

Rf=0,4 (C futtatószer)

55 d) N-[3-(1H-Imidazol-4-il)-propil]-N-[3-[4-(4-/4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-piperazin-1-il]-propil]-guanidin

2,88 g (5 mmól) c) lépésben kapott izotioúrónium-sót 0,63 g (5 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-aminnal 10 ml DMF-ben 12 órán keresztül szobahőmérsékleten keverünk.

A reakcióelegyhez adunk 5 ml telített vizes kálium-karbonát oldatot, majd diklór-metán/metanol (80:20 térf./térf.) eleggyel extraháljuk. A szerves fázist betöményítjük, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (D futtatószer).

A fő frakciókat összegyűjtjük és betöményítjük, a maradékot vizes kálium-karbonát oldattal elegyítjük és kloroform/metanol (80/20 térf./térf.) extraháljuk.

A szerves fázisokat betöményítjük, így 0,32 g (12%) narancsvörös habot kapunk, amelynek lágyulási tartománya 117-119 °C.

$C_{25}H_{36}N_{10}O_3$ (524,63)
Rf=0,32 (D futtatószer)

1H -NMR-adatok	=1,05 (d)	3H
(DMSO- d_6 , TMS	1,70 (m)	4H
belső standardként)	2,1-2,9 (m)	6H
	3,08 (m)	9H
	3,36 (m)	4H
	6,78 (s)	1H
	7,31 (d)	1H
	7,53 (s)	1H
	7,4-8,3 (széles)	1H
	D_2O -val kicserélhető	
	8,05 (dd)	1H
	8,14 (d)	1H
	9,2 (széles)	1H
és	11,8 (széles)	1H
	D_2O -val kicserélhető	
	11,03 (s)	1H
		ppm

7. Példa

6-[4-[4-(3- 1H -imidazol-4-il)-propil-amino-karbonil]-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinon

(7) képletű vegyület előállítása

3,0 g (9,5 mmól) 6-[4-(1-piperazinil)-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinont 1,7 g (10,5 mmól) N,N' -karbonil-dimidazollal 30 ml DMF-ben 2 órán keresztül szobahőmérsékleten keverünk. Ezután 1,88 g (15 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-aminnal elegyítjük, és 8 órán keresztül 70 °C hőmérsékleten hevítjük. A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, majd 10 ml telített vizes kálium-karbonát-oldatot adunk hozzá. Ezután az elegyet kloroformmal extraháljuk.

A szerves fázist vákuumban betöményítjük, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (F futtatószer). A főfrakciókat betöményítjük, és a maradékot kikristályosítjuk. Ily módon 2,3 g (52%) narancssárga kristályokat kapunk.

Op.: 182 °C

$C_{22}H_{22}N_8O_4$ (468,52)

Rf=0,36 (F futtatószer)

5	1H -NMR-adatok	=1,06 (d)	3H
	(DMSO- d_6 , TMS	1,70 (q)	2H
	belső standardként)	2,24 (d)	1H
		2,45 (m)	2H
		2,69 (dd)	1H
10		3,06 (m)	4H
		3,4 (m)	7H
		6,68 (t)	1H
		D_2O -val kicserélhető	
		6,74 (s)	1H
15		7,36 (d)	1H
		7,50 (s)	1H
		7,96 (dd)	1H
		11,04 (s)	1H
		11,8 (széles)	1H
20		D_2O -val kicserélhető	
		ppm	

8. Példa

6-[4-[4-(3- 1H -imidazol-4-il)-propil-amino- 1 -etoxi-karbonil]-imino-metilén]-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinon

(8) képletű vegyület előállítása

2,7 g (9,5 mmól) N-etoxi-karbonil-imido-szénsav-difenilésztert adunk 3,0 g (9,4 mmól) 6-[3-nitro-4-(1-piperazinil)-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinonból és 30 ml tetrahidrofuranból készített szuszpenzióba. A reakcióelegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, az oldatot szűrjük, és a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot 40 ml acetonitrilben szuszpendáljuk. Az elegyhez adunk 1,2 g (9,6 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-amint, és az elegyet 3,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldatot vákuumban betöményítjük, és a kapott maradékot szilikagélen G futtatószerrel kromatografáljuk. A narancsszínű poláris frakciót vákuumban betöményítjük, a maradékot 10 ml telített kálium-karbonát-oldatban szuszpendáljuk, és a vizes fázist 3x10 ml izopropanollal extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat kálium-karbonáttal víztelenítjük, szűrjük és vákuumban betöményítjük, így 3,83 g (75%) narancssárga amorf szilárd anyagot kapunk.

C₂₅H₃₃N₉P₅ (539,60)
Rf=0,34 (D futtatószer)

¹H-NMR-adatok (DMSO-d₆, =1,04 (d) 3H
TMS belső standard-
ként)

1,14 (t)	3H
1,78 (m)	2H
2,20-2,72 (m)	2H
2,49 (t)	2H
3,0-3,6 (m)	10H
3,78 (kvin)	1H
3,91 (q)	2H
6,74 (s)	1H
7,34 (d)	1H
7,52 (s)	1H
7,96 (dd)	1H
8,19 (d)	1H

ppm

9. Példa

*N*¹-[3-(1*H*-imidazol-4-il)-propil]-*N*³-[3-[4-(4-
-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-
-2-nitro-anilino]-propil]-guanidin

(9) képletű vegyület előállítása

a) *N*¹-Benzoil-*N*²-[3-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-
-tetrahidropiridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-
-propil]-tiokarbamid

7,00 g (22,9 mmól) N-[4-(4-metil-6-oxo-
-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fe-
nil]-1,3-propán-diamint és 3,75 g (23 mmól)
benzoiil-izotiocianátot az 1a) példa szerinti
módon reagáltatunk, így módon 7,51 g (70%)
narancssárga színű szilárd anyagot kapunk.
Op.: 118-120 °C
C₂₂H₂₄N₆O₄ (468,54)
Rf=0,93 (F futtatószer)

b) *N*-[3-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-
-piridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-propil]-tio-
-karbamid

7,5 g (16,0 mmól), az a) lépésben előállí-
tott benzoiil-tiokarbamidot az 1b) példa sze-
rinti módon átalakítunk, így 4,0 g (69%) na-
rancssárga szilárd anyagot kapunk.
Op.: 199-203 °C
C₁₅H₂₀N₆O₃S (364,43)
Rf=0,53 (F futtatószer)

c) *N*-[3-[4-(4-Metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-
-piridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-propil]-*S*-me-
-til-izotiuurónium-jodid

2,00 g (5,5 mmól) b) lépésben kapott
tiokarbamidot az 1c) példa szerinti módon,
0,40 ml (6,4 mmól) metil-jodiddal metilezünk.

A nyersterméket etil-acetát/metanol 7:3 ará-
nyú elegyből átkristályosítjuk. Így módon
0,70 g (25%) narancssárga színű szilárd
anyagot kapunk.

Op.: 152-154 °C
5 C₁₆H₂₃N₆O₃S (506,37)
Rf=0,34 (G futtatószer)

10 *d*) *N*¹-[3-(1*H*-imidazol-4-il)-propil]-*N*³-[3-[4-
-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-
-il)-2-nitro-anilino]-propil]-guanidin

0,60 g (1,18 mmól) c) lépésben kapott
izotiuurónium-jodidot 0,15 g (1,19 mmól) 3-
-(1*H*-imidazol-4-il)-propil-amminal 20 ml di-
oxánban 4 órán keresztül visszafolyató hűtő
alatt forralunk. A reakcióelegyet vákuumban
betöményítjük. Az így kapott maradékot D
futtatószerrel szilikagélen kromatografáljuk.
20 A terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük,
vákuumban betöményítjük, és a maradékot
10 ml telített kálium-karbonát oldatban
szuszpendáljuk. A szuszpenziót 3x10 ml izo-
propanollal extraháljuk, az összeöntött szer-
ves fázisokat szárítjuk, és vákuumban betö-
ményítjük. Így módon 0,16 g (30%) narancs-
sárga amorf szilárd anyagot kapunk.

C₂₁H₂₅N₉O₃ (455,52)
Rf=0,42 (D futtatószer)

¹H-NMR-adatok (DMSO-d₆, =1,05 (d) 3H
TMS belső standardként) 1,6-1,95 (m) 4H
2,1-3,6 (m) 11H
35 6,75 (s) 1H
7,18 (d) 1H
7,53 (s) 1H
7,95 (dd) 1H
8,38 (d) 1H
40 8,0 és 8,5 6H
(széles)
D₂O-val kicserél-
hető

10. Példa

*N*¹-[3-(1*H*-imidazol-4-il)-propil]-*N*³-[1-[4-(4-
-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-
-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il]-guanidin

(10) képletű vegyület előállítása

55 (a) *N*¹-Benzoil-*N*²-[1-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-
-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-pi-
-peridin-4-il]-tiokarbamid

1,20 g (3,62 mmól) 6-[4-(4-amino-piperi-
din-1-il)-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-
60 -3(2H)-piridazinont 30 ml acetonitrilben
szuszpendálunk, és hozzácepegtetünk 5 ml
acetonitrilben oldott 0,60 g (3,67 mmól) ben-
zoiil-izotiocianátot. A reakcióelegyet 2 órán
65 keresztül szobahőmérsékleten keverjük, és
az így kivált szilárd anyagot leszívátjuk,

10 ml acetonitrillel mossuk és vákuumban szárítjuk. így 1,09 g (61%) sárga szilárd anyagot kapunk.

Op.: 192-194 °C.

C₂₄H₂₆N₆O₄S (494,58)

Rf=0,68 (H futtatószer)

b) N-{1-[4-(4-Metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il}-tiokarbamid

1,00 g (2,02 mmól) a) lépésben előállított benzoil-tiokarbamidot az 1b) példa szerinti módon hidrolizálunk, így 0,73 g (93%) sárga szilárd anyagot kapunk.

Op.: 222-224 °C

C₁₇H₂₂N₆O₃S (390,47)

Rf=0,58 (F futtatószer)

c) N-{1-[4-(4-Metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il}-S-metil-izotiuurónium-jodid

0,60 g (1,53 mmól) b) lépésben kapott tiokarbamidot 0,11 ml (1,76 mmól) metil-jodid-dal 30 ml metanolban 20 órán keresztül szobahőmérsékleten keverünk. Az oldószert vákuumban betöményítjük, így 0,85 g habot kapunk, amelyet vékonyréteg-kromatográfián tisztítunk, és további feldolgozás nélkül a következő reakciólépéshez alkalmazzuk.

C₁₈H₂₅N₆O₃S (532,41)

Rf=0,51 (F futtatószer)

d) N³-[3-(1H-Imidazol-4-il)-propil]-N⁸-{1-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il}-guanidin

0,75 g (1,41 mmól) N-{1-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il}-S-metil-izotiuurónium-jodidot és 0,20 g (1,59 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-amint 30 ml acetonitrillel 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralunk. A reakcióelegyről az oldószert vákuumban eltávolítjuk, az így kapott maradékot a 9 d) példa szerinti módon kromatográfián tisztítjuk. így 0,57 g (84%) narancssárga amorf szilárd anyagot kapunk.

C₂₃H₃₁N₉O₃ (481,56)

Rf=0,57 (D futtatószer)

¹H-NMR-adatok (DMSO-d₆, =1,05 (d) 3H

belső standardként TMS) 1,4-3,7 (m) 18H

6,77 (s) 1H

7,34 (d) 1H

7,54 (s) 1H

7,93 (dd) 1H

8,15 (d) 1H

8,4 (széles) 5H

D₂O-val kicserél-

hető

ppm.

11. Példa

6-{4-[4-(3-/1H-Imidazol-4-il/-propil-amino-imino-metilén)-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil]-5-hidroxi-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon

(11) képletű vegyület előállítása

1,60 g (3 mmól) 6-{4-[4-(metil-tio-imino-metilén)-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil}-4,5-dihidro-5-hidroxi-metil-3(2H)-piridazinon-hidrodidből és 0,40 g (3,4 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-aminból és 8 ml dimetil-formamidból előállítjuk a 3d) példa szerinti módon a cím szerinti vegyületet.

A nyersterméket szilikagélen E futtatószerrel kromatográfián tisztítjuk és etanolból átkristályosítjuk. Ily módon 0,22 g (15%) narancssárga kristályt kapunk.

Op.: 196,7-197,3 °C.

C₂₂H₂₉N₉O₄ (483,53)

Rf=0,22 (D futtatószer)

¹H-NMR-adatok (DMSO-d₆, =1,73 (kvin) 2H

TMS belső standardként) 2,43-2,75 (m) 4H

2,96 (t) 4H

3,0-3,4 (m) 12H

1H kicserélhető

D₂O-val,

6,69 (s) 1H

7,33 (d) 1H

7,48 (s) 1H

7,95 (dd) 1H

8,17 (d) 1H

ppm.

12. Példa

6-{3-Fluor-4-[4-(3-/1H-imidazol-4-il/-propil-amino-imino-metilén)-piperazin-1-il]-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinon

(12) képletű vegyület előállítása

0,90 g (1,83 mmól) 6-{3-fluor-4-[4-(metil-tio-imino-metilén)-piperazin-1-il]-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinon-hidrodidből és 0,23 g (1,83 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-aminból a 3d) példa szerinti módon D futtatószerrel szilikagélen történő kromatográfiás tisztítással 0,54 g (67%) halványsárga, amorf, szilárd anyagot kapunk.

55

60

65

C₂₂H₂₉N₉O (440,53)

R_f=0,50 (D futtatószer)

¹H-NMR-adatok (DMSO-d₆, =1,11 (d) 3H
TMS belső standardként) 1,78 (kvín) 2H
2,33-2,67 (m) 4H
2,9-3,5 (m) 11H
6,75 (s) 1H
7,06 (t) 1H
7,40-7,58 (m) 4H
1H kicserélhető
D₂O-val
7,9 (széles) 2H
D₂O-val kicserélhető
10,8 (széles) 1H
D₂O-val kicserélhető
ppm.

13. Példa

6-{3-Ciano-4-[4-(3-/1H-imidazol-4-il/-propil-amino-imino-metilén)-piperazin-1-il]-fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon

(13) képletű vegyület előállítása

1,00 g (2,1 mmól) 6-{3-ciano-4-[4-(metil-tio-imino-metilén)-piperazin-1-il]-fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon-hidrojodidot és 0,36 g (2,88 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-amint 20 ml acetonitrilben és 10 ml dimetil-formamidban 11 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralunk.

A reakcióelegyről az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot G futtatószerrel szilikagélen kromatografáljuk. A főfrakciót betöményítjük, és az így kapott maradékot 10 ml tellített kálium-karbonát oldattal szuszpendáljuk.

0,52 g (57%) szintelen szilárd anyag kristályosodik ki.

Op.: 263,8-265,6 °C (bomlik).

C₂₂H₂₇N₉O (433,52)

R_f=0,25 (E futtatószer)

¹H-NMR-adatok (DMSO-d₆, =1,85 (m) 2H
TMS belső standardként) 2,31-2,63 (m) 4H
2,95 (t) 2H
3,0-3,8 (m) 10H
6,83 (s) 1H
7,23 (d) 1H
7,59 (s) 1H
7,95-8,04 (s+d) 2H
8,7 (széles) 2H
D₂O-val kicserélhető
11,0 (s) 1H
D₂O-val kicserélhető
ppm.

14. Példa

6-{3-Ciano-4-[4-(3-/1H-imidazol-4-il/-propil-amino-imino-metilén)-piperazin-1-il]-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinon

(14) képletű vegyület előállítása

1,80 g (5 mmól) 6-{3-ciano-4-[4-(amino-tiokarbonil)-piperazin-1-il]-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinont feloldunk 30 ml dimetil-formamidban és 0,47 ml (7,5 mmól) metil-jodidot adunk hozzá, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük.

16 óra múlva a reakcióelegyhez adunk 0,69 g (5,5 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-amint, és az oldatot 2 napig keverjük. A reakcióelegyhez adunk 20 ml 10%-os vizes kálium-karbonát-oldatot, és 3x20 ml kloroform/metanol (80/20 térf./térf.) eleggyel extraháljuk.

A szerves fázist szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot E futtatószerrel szilikagélen kromatografáljuk. A betöményített főfrakciót etil-acetáttal kikeresztályosítjuk.

1,12 g (50%) szintelen szilárd anyagot kapunk, amely NMR-spektrum szerint körülbelül 1/3 mól etil-acetátot tartalmaz, és 140 °C hőmérsékleten gyengén olvad.

C₂₂H₂₉N₉O (447,55)

R_f=0,37 (D futtatószer)

¹H-NMR adatok (DMSO-d₆, =1,05 (d) 3H
TMS belső standardként) 1,80 (kvín) 2H
2,11-2,78 (m) 4H
3,0-3,7 (m) 11H
6,73 (s) 1H
7,21 (d) 1H
7,50 (s) 1H
7,96-8,06 (m) 2H
9,1 (széles) 2H
D₂O-val kicserélhető
11,1 (széles) 1H
D₂O-val kicserélhető
ppm.

15. Példa

N¹-[3-(1H-Imidazol-4-il)-propil]-N⁸-[1-[4-(4-hidroxi-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il]-guanidin

(15) képletű vegyület előállítása

2,11 g (4,1 mmól) N-[1-[4-(4-Hidroxi-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il]-S-metil-izotiorónium-jodidot és 0,57 g (4,5 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-amint 50 ml dimetil-formamidban keverünk 90 °C hőmérsékleten 9 órán keresztül.

A reakcióelegyet vákuumban nagymértékben betöményítjük, 70 ml diklór-metán/metanol (80/20 térf./térf.) elegyben szuszpendáljuk, és 20 ml 50%-os kálium-karbonát-oldattal extraháljuk.

A szerves fázist nátrium-szulfáttal viztelenítjük, szűrjük és vákuumban betöményítjük. A nyersterméket E futtatószerrel szilikagélen kromatografiásan tisztítjuk, az így kapott szilárd anyagot acetonitrilből kikristályosítjuk. így 0,52 g (25%) narancsszínű port kapunk.

Op.: 135-137 °C.

C₂₃H₃₁N₉O₄ (497,56)

Rf=0,28 (E futtatószer)

¹H-NMR-adatok (DMSO-d₆, =1,45-2,0 (m) 6H

TMS belső standardként) 2,2-2,8 (m) 4H

2,93 (t) 2H

3,05-3,72 (m) 9H

1H kicserélhető

D₂O-val

6,78 (s) 1H

7,32 (d) 1H

7,54 (s) 1H

7,8 (széles) 3H

(D₂O-val kicserélhető)

7,94 (dd) 1H

8,16 (d) 1H

ppm.

16. Példa

N^a-[3-(1H-Imidazol-4-il)-propil]-N^b-[1-(4-/4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)/-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il]-metil]-guanidin

(16) képletű vegyület előállítása

1,20 g (2,2 mmól) S-metil-N-([1-(4-/4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)/-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il)-metil]-izotioronium-jodidot és 0,30 g (2,4 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-amin 30 ml piridinben 3 órán keresztül visszafolyatás mellett forralunk.

Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, az így kapott maradékot a 9 d) példa szerinti módon kromatografiásan tisztítjuk. így 0,57 g (53%) narancssárga színű anyagot kapunk.

C₂₄H₃₃N₉O₃ (495,59)

Rf=0,57 (D futtatószer)

¹H-NMR-adatok (DMSO-d₆, =1,04 (d) 3H

TMS belső standardként) 1,2-3,5 (m) 20H

6,76 (s) 1H

7,31 (d) 1H

7,53 (s) 1H

7,92 (dd) 1H

8,12 (d) 1H

8,4 (széles) 5H,

D₂O-val kicserélhető

ppm.

17. Példa

N^a-[3-(1H-Imidazol-4-il)-propil]-N^b-[1-(4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-ciano-fenil]-piperidin-4-il]-guanidin

(17) képletű vegyület előállítása

1,00 g (2,0 mmól) N-([1-(2-ciano-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-fenil]-piperidin-4-il)-S-metil-izotioronium-jodidból és 0,25 g (2,0 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-aminból a 13. példa szerinti módon G futtatószerrel szilikagélen történő kromatografiás tisztítással és izopropanol/etil-acetát elegyből történő kikristályosítással 0,36 g (40%) halványbézs színű szilárd anyagot kapunk.

Op.: 144-148 °C.

C₂₃N₂₃N₉O (447,55)

Rf=0,33 (E futtatószer)

¹H-NMR-adatok (DMSO-d₆, =1,4-2,1 (m) 6H

TMS belső standardként) 2,28-2,6 (m) 4H

2,8-3,8 (m) 9H

6,77 (s) 1H

7,20 (d) 1H

7,53 (s) 1H

7,85-7,98 (m) 2H

8,6 (széles) 4H,

D₂O-val kicserélhető

ppm.

18. Példa

N^a-[3-(1H-Imidazol-4-il)-propil]-N^b-[4-(4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-butil]-guanidin

(18) képletű vegyület előállítása

1,40 g (2,7 mmól) N-([4-(4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-butil)-S-metil-izotioronium-jodidból és 0,34 g (2,7 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-aminból az 1d) példa szerinti módon 0,50 g (39%) cím szerinti vegyületet kapunk, amely narancssárga színű amorf szilárd anyag.

¹H-NMR-adatok (DMSO-d₆, =1,06 (d) 3H

TMS belső standardként) 1,4-1,9 (m) 6H

2,15-2,80 (m) 4H

2,95-3,53 (m) 7H

6,76 (s) 1H

7,14 (d) 1H

7,54 (s) 1H

7,95 (dd) 1H

8,37 (d) 1H

8,5 (széles) 5H,

D₂O-val kicserélhető

ppm.

19. Példa

N^A -[3-(1H-Imidazol-4-il)-propil]- N^B -[3-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-propil]-guanidin

(19) képletű vegyület előállítása

2,0 g (4 mmól) N-[3-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-propil]-S-metil-izotiuurónium-jodidot és 0,5 g (4 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-amint 15 ml dimetil-formamidban 2 napon keresztül szobahőmérsékleten keverünk.

A reakcióelegyről az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 10 ml telített kálium-karbonát-oldattal elegyítjük, és 3x x20 ml kloroform/metanol (80/20 térf./térf.) eleggyel extraháljuk.

Az oldószert vákuumban lehajtjuk, a maradékot D futtatószerrel szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk.

A feldolgozás az 1d) példa szerinti módon történik. Ily módon 0,46 g (26%) sárgásbézs színű port kapunk.

Op.: 96-99 °C, amely $^1\text{H-NMR}$ spektrum szerint 1/3 mól kristályos etanolt tartalmaz.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_3 \times 1/3\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ (440,51)

Rf=0,36 (D futtatószer)

$^1\text{H-NMR}$ -adatok (DMSO- d_6 , =1,03-1,23 (m) 3H 30
TMS belső standardként +3H (EtOH)

1,60-1,90 (m) 4H

2,4-2,75 (m) 4H

2,87 (t) 2H

3,03-3,3 (m) 5H

3,38 (s) 2H

(EtOH)

6,76 (s) 1H

7,52 (s) 1H

7,59 (d) 1H

8,00 (dd) 1H

8,23 (d) 1H

8,6 (széles) 4H,

D $_2$ O-val kicserélhető

ppm.

20. Példa

N^A -[3-(1H-Imidazol-4-il)-propil]- N^B -[3-[4-(4-hidroxi-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-propil]-guanidin

(20) képletű vegyület előállítása

1,93 g (6 mmól) N-[4-(4-hidroxi-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-1,3-propán-diamint 10 ml dimetil-formamidban feloldunk és hozzáadunk 1,50 g (6 mmól) ditio-imido-szénsav-S,S-dimetil-észter-hidrojodidot.

A reakcióelegyet 2 napon keresztül szobahőmérsékleten keverjük, és 1,12 g (9 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-amint adunk hozzá, és a reakcióelegyet 12 órán keresztül keverjük.

A 19. példa szerint feldolgozzuk a termékét (G futtatószer), így 1,10 g (39%) narancssárga, amorf port kapunk.

Op.: 113-116 °C.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_4$ (471,52)

Rf=0,24 (G futtatószer)

$^1\text{H-NMR}$ -adatok (DMSO- d_6 , =1,6-2,0 (m) 4H

TMS belső standardként) 2,4-2,7 (m) 4H

3,1-3,6 (m) 10H

1H kicserélhető

D $_2$ O-val

6,79 (s) 1H

7,21 (d) 1H

7,55 (s) 1H

7,98 (dd) 1H

8,43 (d) 1H

8,5 (széles) 5H,

D $_2$ O-val kicserélhető

ppm.

21. Példa

N^A -[3-(1H-Imidazol-4-il)-propil]- N^B -[2-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-etil]-karbamid

(21) képletű vegyület előállítása

1,98 g (6,8 mmól) N-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-etilén-diamint 40 ml dioxánban 1,11 g (6,84 mmól) karbonil-diimidazollal elegyítünk, és 5 órán keresztül szobahőmérsékleten keverünk.

0,85 g (6,8 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-amint adunk a reakcióelegyhez és az így kapott szuszpenziót 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, majd 30 ml vizet adunk hozzá. A kiváló szilárd anyagot leszivatjuk, és a szűrletet 3x30 ml diklór-metán/metanol (90/10 térf./térf.) eleggyel extraháljuk.

Az összeöntött szerves fázisokat vákuumban betöményítjük. Az így kapott szilárd anyagot metanolból kétszer átkristályosítjuk. Így 0,35 g (12%) narancssárga kristályt kapunk.

Op.: 177-178 °C.

C₂₀H₂₆N₈O₄ (442,48)

Rf=0,64 (F futtatószer)

¹ H-NMR-adatok (DMSO-d ₆ , TMS belső standardként)	=1,06 (d)	3H	
	1,65 (kvin)	2H	5
	2,16-2,82 (m)	4H	
	2,9-3,6 (m)	7H	
	6,08 (t)	1H,	
	D ₂ O-val kicserélhető		
	6,17 (széles)	1H,	10
	D ₂ O-val kicserélhető		
	6,73 (s)	1H	
	7,22 (d)	1H	15
	7,51 (s)	1H	
	6,95 (dd)	1H	
	8,39 (d)	1H	
	8,51 (t)	1H,	
	D ₂ O-val kicserélhető		20
	10,96 (s)	1H,	
	D ₂ O-val kicserélhető		
	11,7 (széles)	1H,	25
	D ₂ O-val kicserélhető		
			ppm.

22. Példa

N²-[3-(1H-Imidazol-4-il)-propil]-N⁶-[3-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-propil]-karbamid

(22) képletű vegyület előállítása

2,0 g (6,5 mmól) N-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-1,3-propán-diamint, 1,06 g (6,5 mmól) karbonil-diimidazol és 0,82 g (6,5 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-amint a 21. példa szerinti módon reagáltatunk, és a kapott nyersterméket diklór-metán/metanol/tömény ammónia (90:9:1) eleggyel szilikagélen kromatográfiásan tisztítunk. A terméket metanolból átkristályosítjuk, így 0,51 g (17%) narancssárga szilárd anyagot kapunk.

Op.: 177-179 °C.

C₂₁H₂₄N₈O₄ (456,51)

Rf=0,30 (diklór-metán:metanol:tömény ammónia 90:9:1)

¹ H-NMR-adatok (DMSO-d ₆ , TMS belső standardként)	=1,07 (d)	3H	
	1,56-1,82 (m)	4H	55
	2,17-2,76 (m)	4H	
	2,9-3,5 (m)	7H	
	5,95 (t)	1H,	
	D ₂ O-val kicserélhető		60
	6,01 (t)	1H,	
	D ₂ O-val kicserélhető		
	6,73 (s)	1H	
	7,13 (d)	1H	65

	7,50 (s)	1H
	7,97 (dd)	1H
	8,39 (d)	1H
	9,47 (t)	1H,
	D ₂ O-val kicserélhető	
	10,94 (s)	1H,
	D ₂ O-val kicserélhető	
	11,8 (széles)	1H,
	D ₂ O-val kicserélhető	
		ppm.

23. Példa

N²-Benzoil-N1-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-N⁶-[1-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il]-guanidin

(23) képletű vegyület előállítása

1,70 g (5,13 mmól) 6-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinont, 1,60 g (5,04 mmól) N-benzoil-imido-szénsav-difenil-észtert és 0,65 g (5,2 mmól) 3-(1H-imidazol-4-il)-propil-amint a 8. példa szerinti módon reagáltatjuk.

A nyersterméket 15 ml metoxi-etanolban forráspont hőmérsékleten feloldunk, és hagyjuk az oldatot szobahőmérsékletre hűlni, miközben 20 ml metanolt adunk hozzá. Így a termék kiválik.

A termék 0,58 g (20%) narancssárga kristály. Op.: 192-193 °C.

C₃₀H₃₅N₉O₄ (585,67)

Rf=0,43 (diklór-metán:metanol:tömény ammónia 90:10:1)

¹ H-NMR-adatok (CD ₃ OD, TMS belső standardként)	=1,17 (d)	3H
	1,67-2,10 (m)	6H
	2,32-2,86 (m)	4H
	3,06 (t)	2H
	3,1-3,7 (m)	6H
	4,9 (széles)	4H,
	D ₂ O-val kicserélhető	
	6,83 (s)	1H
	7,28-7,53 (m)	4H
	7,57 (s)	1H
	7,96 (dd)	1H
	8,02-8,17 (m)	2H
	8,20 (d)	1H
		ppm.

24. Példa

N²-Etoxi-karbonil-N¹-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-N⁶-[1-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il]-guanidin

(24) képletű vegyület előállítása

a) *N*¹-Etoxi-karbonil-*N*²-{1-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)]-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il}-*S*-metil-izotiokarbamid

5

0,90 g (1,69 mmól) *N*-{1-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)]-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il}-*S*-metil-izotiuronium-jodidot 20 ml diklór-metánban szuszpendálunk, és lassan 1,18 ml (8,46 mmól) trietil-aminnal elegyítjük, és 10 percig keverjük.

A keletkezett oldathoz 10 ml diklór-metánban oldott 0,20 ml (2,09 mmól) klór-han-gyasav-etil-észtert csepegtetünk. Az oldatot szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, majd kétszer 10 ml vízzel mossuk.

A szerves fázist víztelenítjük és vákuumban betöményítjük. így narancssárga szilárd anyagot kapunk, amelyet 15 ml etil-acetátból átkristályosítunk.

Op.: 193-195 °C.

Kitermelés: 0,70 g (87%).

C₂₁H₂₈N₆O₅S (476,56)

Rf=0,64 (H futtatószer)

b) *N*²-Etoxi-karbonil-*N*¹-{3-(1*H*-imidazol-4-il)-propil}-*N*³-{1-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)]-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il}-guanidin

0,65 g (1,36 mmól) a) lépésben kapott vegyületet és 0,38 g (3,04 mmól) 3-(1*H*-imidazol-4-il)-propil-amin és 20 ml acetonitrilt 8 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralunk.

Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, az így kapott maradékot diklór-metán/metanol/tömény ammónia (90:10:1) futtatószerrel szilikagélén kromatografáljuk.

A poláris, narancsos színű főfrakciót vákuumban betöményítjük. így 0,19 g (26%) narancssárga, amorf szilárd anyagot kapunk. C₂₅H₃₅N₉O₅ (553,63)
Rf=0,36 (diklór-metán:metanol:tömény ammónia 90:10:1)

¹ H-NMR- adatok (CDCl ₃),	=1,24 (d)	3H
TMS belső standardként)	1,31 (t)	3H
	1,7-2,2 (m)	6H
	2,40-2,81 (m)	4H
	2,94-3,10 (m)	2H
	3,2-3,5 (m)	6H
	4,12 (q)	2H
	4,2 (széles)	1H,
	D ₂ O-val kicserélhető	
	6,81 (s)	1H
	7,11 (d)	1H
	7,68 (s, széles)	1H
	7,87 (dd)	1H
	8,17 (d)	1H
	9,00 (s)	1H,

D₂O-val kicserélhető

9,2 (széles) 1H,

D₂O-val kicserélhető

ppm.

25. példa

*N*¹-{3-(1*H*-imidazol-4-il)-propil}-*N*³-{1-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)]-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il}-guanidin

4,3 g (7,39 mól) *N*²-terc-butoxi-karbonil-*N*¹-{3-(1*H*-imidazol-4-il)-propil}-*N*³-{1-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)]-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il}-guanidint (előállítható 6-[4-(4-amino-piperidin-1-il)]-3-nitro-fenil]-4,5-dihidro-5-metil-3(2*H*)-piridazinonból, *N*-terc-butoxi-karbonil-imido-szénsav-difenil-észterből és 3-(1*H*-imidazol-4-il)-propil-aminból a 23. példában leírt módon) 6,0 ml trifluor-ecetsavval 50 ml diklór-metánban 3 napon keresztül szobahőmérsékleten keverünk. Ezután az oldószert vákuumban bepároljuk, és a maradékot 50 ml izopropanolban felvesszük. A szerves fázist kétszer 30 ml telített kálium-karbonát oldattal extraháljuk, kálium-karbonáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot Kieselgélén etil-acetát/etanol/koncentrált ammónia 65:30:5 eleggyel kromatografáljuk. A narancssárga főfrakcióból vákuumban végzett bepárlással 3,52 g (99%) narancssárga amorf szilárd anyagot nyerünk, amely DC és ¹H-NMR vizsgálatok szerint azonos a 10. példában előállított vegyülettel.

26. példa

*N*¹-{3-(1*H*-imidazol-4-il)-propil}-*N*³-{1-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)]-2-nitro-fenil]-piperidin-4-il}-guanidin-dihidroklorid

3,50 g (7,27 mól) *N*²-terc-butoxi-karbonil-*N*¹-{3-(1*H*-imidazol-4-il)-propil}-*N*³-{1-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)]-nitro-fenil]-piperidin-4-il}-guanidint 20 ml abszolút etanolban oldunk és 2 ml izopropanolos hidrogén-kloriddal (11,8 mól/l) elegyítjük. Az oldatot felforraljuk, és lassan hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. 16 óra elteltével a kiváló kristályokat szűrjük, kétszer 5 ml etanollal mossuk, és 50 °C hőmérsékleten nagy vákuumban szárítjuk. így 2,13 g (53%) narancssárga szilárd anyagot kapunk, olvadáspont 170 °C.
C₂₃H₃₃Cl₂N₉O₃ (554,48), Rf=0,57 (D futtatószer).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű 6-oxo-piridazin-származékok, valamint ezek fiziológiailag elfogadható sóinak előállítására - a képletben

A jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil-metil-csoport,

B jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport,

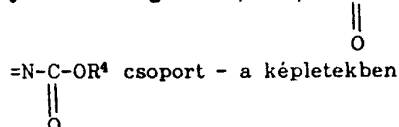
X jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, vagy $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ általános képletű csoport, a képletekben

k értéke 1, 2 vagy 3,

m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6, és

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és

Y jelentése oxigénatom, $=\text{NH}$, $=\text{N}-\text{C}-\text{R}^3$ vagy

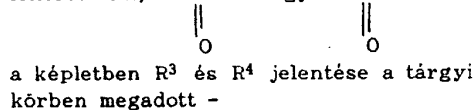


R^3 jelentése fenilcsoport,

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

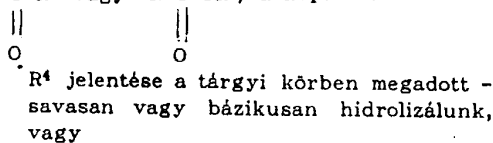
azzal jellemezve, hogy

a) az (I) általános képletű vegyületek előállításához - a képletben A, B és X jelentése a tárgyi körben megadott, Y jelentése $=\text{NH}$, $=\text{N}-\text{C}-\text{R}^3$ vagy $=\text{N}-\text{C}-\text{OR}^4$ -



egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben A, B, X és Y jelentése az ezen eljárásnál megadott és L jelentése 1-4 szénatomos alkil-tio-, fenil-tio-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy fenoxycsoport - egy (III) képletű vegyülettel reagáltatunk

és kívánt esetben azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítására, amelyeknek képletében A, B és X jelentése a tárgyi körben megadott és Y jelentése $=\text{NH}$ csoport, egy kapott (Ia) általános képletű vegyületet - a képletben A, B és X jelentése a tárgyi körben megadott és Y' jelentése $=\text{N}-\text{C}-\text{R}^3$ vagy $=\text{N}-\text{C}-\text{OR}^4$, a képletekben R^3 és



b) azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítására, amelyek képletében A, B és X jelentése a tárgyi körben megadott és Y jelentése oxigénatom, egy (VI) általános képletű vegyületet - a képletben Z jelentése halogénatom vagy az ötös gyűrűben legalább két nitrogénatomot tartalmazó azol- vagy benzazol nitrogénatomon keresztül kapcsolódó maradéka -

egymás után egy (V) általános képletű vegyülettel - a képletben A, B és X jelentése a tárgyi körben megadott - majd egy (III) képletű vegyülettel reagáltatunk,

5 és kívánt esetben a fenti eljárás bármelyikében kapott (I) általános képletű vegyületet ismert módon fiziológiailag elfogadható sóvá alakítjuk.

10 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítására, amelyek képletében

A jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil-metil-csoport,

15 B jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport,

X jelentése (a) általános képletű csoport - a képletben

k értéke 1, 2 vagy 3 -

20 és

Y jelentése oxigénatom vagy $=\text{NH}$ csoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

25 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítására, amelyek képletében

A jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil-metil-csoport,

B jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport,

30 X jelentése (b) általános képletű csoport - a képletben m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6 - és

Y jelentése oxigénatom vagy $=\text{NH}$ csoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítására, amelyek képletében

40 A jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil-metil-csoport,

B jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport,

X jelentése (c) általános képletű csoport - a képletben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 - és

45 Y jelentése oxigénatom vagy $=\text{NH}$ csoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

50 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítására, amelyek képletében

A jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil-metil-csoport,

55 B jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport,

X jelentése $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ általános képletű csoport - a képletben m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6 - és

60 Y jelentése oxigénatom vagy $=\text{NH}$ csoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

65 6. Az 1. igénypont szerinti eljárás azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítására, amelyek képletében

- A jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil-metil-csoport,
 B jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport,
 X jelentése (a), (b), (c) általános képletű csoport, vagy $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$, vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ általános képletű csoport - a képletekben
 k értéke 1, 2 vagy 3,
 m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6, és
 n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és
 Y jelentése $=\text{N}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OR}^4$ csoport - a képletben

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport -
 azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 6-{4-[4-(3-/1H-imidazol-4-il/-propilamino-imino-metilén)-piperazin-1-il]-3-nitro-fenil}-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinon előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

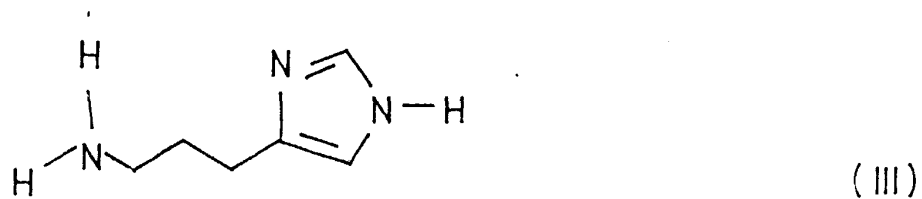
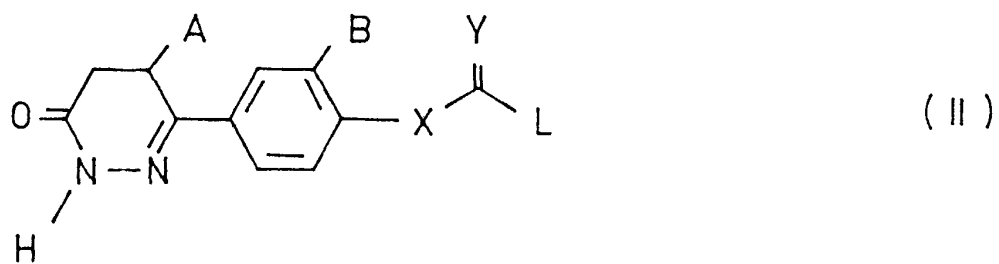
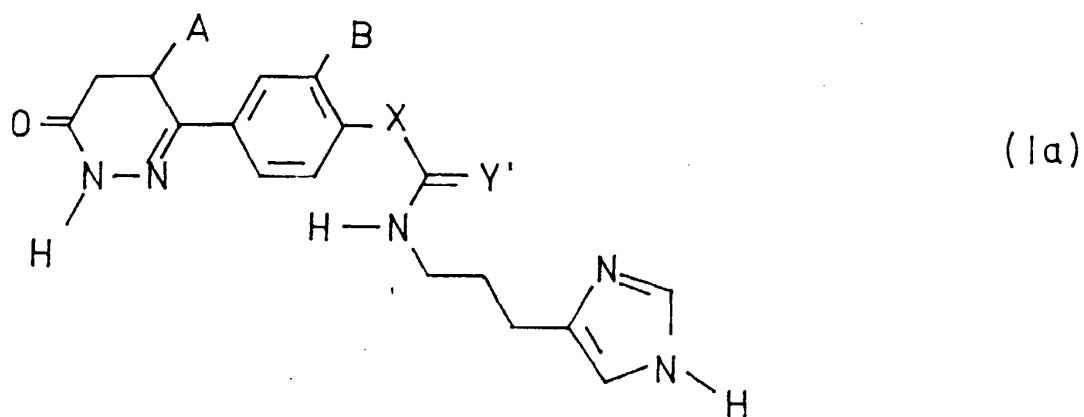
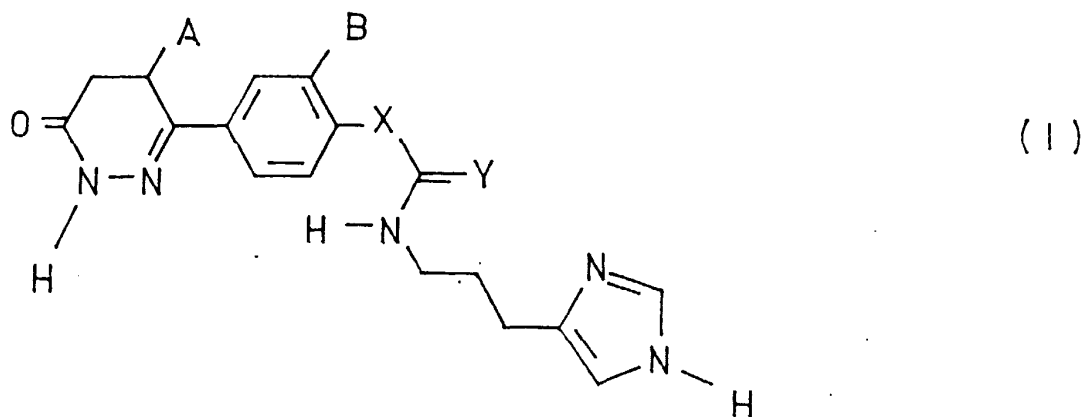
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás az N^1 -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]- N^3 -{3-[4-(4-/4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il/-2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-guanidin előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás az N^1 -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]- N^3 -{2-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-2-nitro-anilino]-etil}-guanidin előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

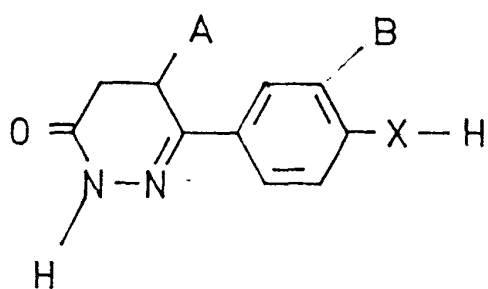
10. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű 6-oxo-piridazin-származékot vagy annak fiziológiailag elfogadható sóját, a képletben A, B, X és Y az 1. igénypontban megadott jelentésű, egy vagy több gyógyszerészeti célra alkalmas vivőanyaggal és/vagy egyéb gyógyszerészeti segédanyaggal keverünk össze és a keveréket adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest -
 A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
 R 4956 - KJK

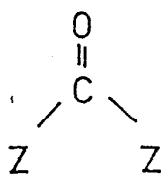
90.3342.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató



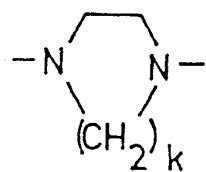
HU 201059 B
Int Cl⁵ C 07 D 403/12
C 07 D 403/14
C 07 D 401/14
A 61 K 31/50



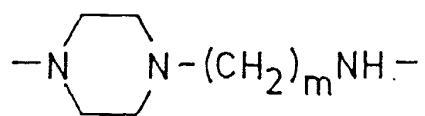
(V)



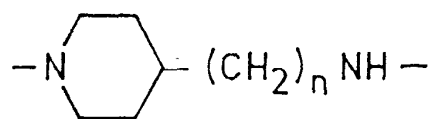
(VI)



(a)



(b)



(c)

