

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

195293
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 05 06 75
(21) (PV 2470-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 10 06 74
(P 24 27 943.4) a od 12 04 75
(P 25 16 040.1)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 23 04 79
(45) Vydáno 15 12 82

(51) Int. Cl.³
C 07 D 403/04

(72)
Autor vynálezu

AUSTEL VOLKHARD dr., KUTTER EBERHARD dr., BIBERACH,
HEIDER JOACHIM dr., WARTHAUSEN, EBERLEIN WOLFGANG dr.,
KADATZ RUDOLF prof. dr., BIBERACH (NSR) a
DIEDEREN WILLI dr., RISSEGG (Nizozemsko)

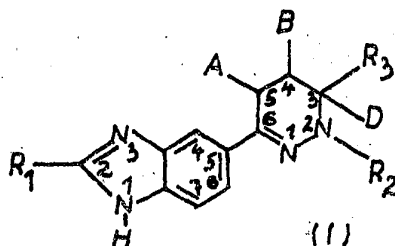
(73)
Majitel patentu

Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG, BIBERACH (NSR)

(54) Způsob výroby nových derivátů pyridazinu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových
derivátů pyridazinu obecného vzorce



kde

R₁ značí atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku, volnou merkaptoskupinu nebo alkylmerkaptoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek, popřípadě substituovaný atomem fluoru, methylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, methylmerkaptoskupinou, methylsulfinylovou, methylsufonylovou nebo dimethylaminovou skupinou nebo jednou až třemi methoxyskupinami,

A znamená atom vodíku,

B znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo

A spolu s B společně tvoří další vazbu, R₂ představuje atom vodíku nebo nižší

2

alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo

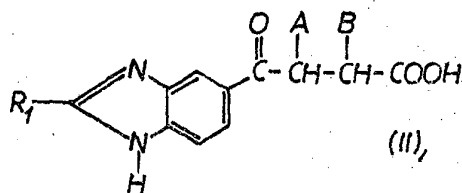
R₂ společně s D tvoří další vazbu, a

R₃ znamená atom chloru, methylaminovou, morfolinovou nebo 4-methylpiperazinovou skupinu, nebo v případě, že R₂ značí atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku,

R₃ společně s D značí atom kyslíku, jakož i jejich fyziologicky snášenlivých solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

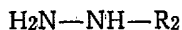
Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky snášenlivé adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami mají cenné farmakologické vlastnosti, zvláště účinky snižující krevní tlak, antithrombotické a kardiotonické účinky.

Deriváty 3-oxypyridazinu obecného vzorce I se vyrábějí způsobem podle vynálezu tak, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

A, B a R₁ mají výše uvedené významy, nebo její ester, uvádí v reakci se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

kde

R₂ má výše uvedený význam.

Reakce se provádí účelně v rozpouštědle, jako v ledové kyselině octové, ethanolu, isopropanolu nebo přebytku použité sloučeniny obecného vzorce III za zvýšených teplot, například za teplot mezi 50 a 150 °C. Reakce se však také může provádět bez rozpouštědel.

Sloučenina obecného vzorce I, získaná podle vynálezu, kde D a R₃ společně značí atom kyslíku, se pak popřípadě, například zahříváním s příslušným oxyhalogenidem fosforečným, halogenidem fosforečným nebo thionylchloridem na teploty mezi 80 a 150 °C, převede na odpovídající halogenovou sloučeninu a takto získaná halogenová sloučenina se pak může například zahříváním s odpovídajícím aminem na teploty mezi 100 a 250 °C, popřípadě v rozpouštědle jako v ethanolu, isopropanolu, glykolu, dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu převést na odpovídající aminosloučeninu, nebo se pomocí hydrolýzy, například za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové, převede na odpovídající 3-oxosloučeninu.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde A a B značí atomy vodíku, se popřípadě mohou dodatečně dehydrogenací převést na sloučeninu obecného vzorce I, kde A a B společně tvoří vazbu uhlík-uhlík. Dehydrogenace se může provádět bromem v ledové kyselině octové, chloridem fosforečným, sodnou solí kyseliny 3-nitrobenzensulfonové, kyslíkem chromitým, brómsukcinimidem, peroxidem vodíku nebo dusitanem sodným za použití známých postupů. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R₁ značí fenylový zbytek substituovaný methylsulfinylovou nebo methylsulfonylovou skupinou, se mohou získat z odpovídajících methylmerkaptofenylových sloučenin oxidací známým způsobem. Methylsulfinylové zbytky se získají například oxidací peroxidem vodíku za teploty místnosti, methylsulfonylová sloučenina se získá oxidací peroxidem vodíku za teplot okolo 70 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R₁ znamená fenylový zbytek substituovaný hydroxylovou skupinou, se pak mohou methylovat. Methylování se účelně provádí v rozpouštědle jako ethanolu, methyljodidem nebo dimethylsulfátem za přítomnosti anorganické báze nebo diazomethanem, s výhodou za teplot mezi 0 a 25 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R₁ znamená merkaptoskupinu, se mohou převádět alkylačními činidly, jako methyljodidem, dimethylsulfátem, isopropylbromidem, popří-

padě za přítomnosti bází, jako kyselého uhličitanu sodného, terc.butylalkoholátu draselného, amidu sodního nebo hydridu sodného, popřípadě v rozpouštědle jako dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, ethanolu, isopropanolu nebo glykoldimethyletheru, na odpovídající alkylmerkaptosloučeniny.

Získané sloučeniny obecného vzorce I se mohou, pokud je to žádoucí, převádět na své fyziologicky snášitelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Jako kyseliny se zde ukázaly jako vhodné například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, fumarová, jantarová, mléčná, citronová, vinná nebo maleinová.

Sloučeniny používané jako výchozí látky obecných vzorců II a III jsou z části známé z literatury nebo se získají postupy známými z literatury. Výroba výchozích sloučenin obecného vzorce II je popsána v příkladech.

Jak již bylo uvedeno, mají nové sloučeniny obecného vzorce I cenné farmakologické vlastnosti, zvláště účinky snižující krevní tlak, antithrombotické a kardiotonické. Jako příklad byly zkoumány biologické účinky těchto sloučenin:

A = hydrochlorid 2-methyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu,

B = hydrochlorid 2-methyl-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

C = 2-(2,4-dimethoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol,

D = 2-methyl-5(6)-(3-morfolino-6-pyridazinyl)benzimidazol,

E = hydrochlorid 2-(2-fluorfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu,

F = 2-trifluormethyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol,

G = hydrochlorid 2-methyl-5(6)-(2-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu,

H = 5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol,

I = 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol a

K = methansulfonát 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu.

1. Zjišťování agregace trombocytů podle Born a Crosse [J. Physiol. **170**, 397, (1964)]

Agregace trombocytů se měřila v plasmatu bohatém na krevní destičky zdravých

osob podrobených pokusu. Přitom se zjišťoval průběh poklesu optické hustoty po přidání průmyslového kolagenu, vyráběného z dodávaného firmou Sigma, St. Louis (Spojené státy americké), který obsahuje na ml 1 mg fibril kolagenu a pokles optické hustoty se měřil fotometricky a registroval. Podle úhlu sklonu křivky hustoty se činí závěr na rychlost agregace (V_{max}). Bod křivky, na kterém nastávala největší propustnost pro světlo, sloužil k výpočtu optické hustoty (O. H.). K vyvolání maximální agregace se přidávalo přibližně 0,01 ml roztoku kolagenu na 1 ml plasmatu bohatého na krevní destičky.

Následující tabulka obsahuje zjištěné hodnoty.

Tabulka

Sloučenina	Útlum po přidání 10 ⁻⁴ mól/l O.H.
A	100 %
B	100 %
D	89 %
F	100 %
H	100 %
I	100 %

2. Stanovení účinku snižujícího krevní tlak

Stanovení účinku snižujícího krevní tlak se provádělo na psech smíšené rasy oběho pohlaví s tělesnou hmotností mezi 19 a 26 kg, kteří byli narkotizováni jednak prostředkem chloralosa/urethan (54 + 270 mg/kg nitrožilně) a prostředkem Nembutal (10 mg/kg nitrožilně). Zvířata dostala po tracheotomii uměle vzduch přes respirátor (Harvard). Arteriální tlak krve se zjišťoval v Arteria femoralis snímačem tlaku (Stat-ham P 23 De) a registroval se polygrafem (Grass). Přitom se zkoumané látky vstříkávaly do žil ve vodném roztoku do Vena saphena.

Následující tabulka vyjadřuje průměrné hodnoty ze 3 pokusů.

Tabulka

Látka	Dávka mg/kg nitrožilně	Snížení krevního tlaku Pa
A	0,25	933/1200
	1,00	3466/5066
B	0,5	2400/3333
	1,0	4400/4266
C	0,25	2266/1867
	1,0	4400/5866

3. Určování pozitivně inotropního účinku

Určování pozitivně inotropního účinku se provádělo jako působení na kontraktilitu izolovaných, spontánně bijících předstříní morčat. Za tímto účelem se čerstvě vyňaté předstříně srdce morčat převáděly do organové lázně o 100 ml, která byla naplněna Tyrodovým roztokem o teplotě 30 °C. Lázně se pak probublávala směs (95 % kyslíku a 5 % kysličníku uhličitého). Spontánní kontrakce se registrovaly isometricky na polygrafu (Grass přes zařízení Grass-Force-Displacement-Transducer FT 03 C). Protážení předstříní činilo 1 g. Po uplynutí vyrovnávací doby 20 až 30 minut se zkoumané látky přidávaly v koncentraci 10⁻⁵ g/ml.

Následující tabulka obsahuje střední hodnoty zjištěné alespoň z pěti různých předstříní.

Tabulka

Látka	Vystupňování kontraktility v %
A	30
B	20
C	12
E	15
G	13
K	33

4. Akutní toxicita

Akutní toxicita zkoumaných látek se zjišťovala na bílých myších po orálním podávání jednotlivé dávky orientačně podávané (doba pozorování 14 dní):

Akutní toxicita u látky uvedené pod D

činí 250 mg/kg per os (žádné z 5 zvířat neuhynulo).

Nové sloučeniny obecného vzorce I se mohou při farmaceutickém podávání zpracovat v kombinaci s jinými účinnými látkami na obvyklé přípravkové formy jako tablety, dražé, čípky, ampulky nebo kapky. Jednotlivá dávka činí 25 až 200 mg, s výhodou však 50 až 150 mg.

Poněvadž sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyskytovat v tautomerních formách 1 H, popřípadě 3 H, označuje se místo substituce na benzimidazolovém jádru číslicemi 5(6).

Vynález blíže osvětlují následující příklady.

Příklad 1

2-Isopropyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

a) Methylester kyseliny 4-(3-amino-4-isobutyrylamino)fenyl-4-oxomásečné

15,5 g methylesteru kyseliny 4-(3-nitro-4-isobutyrylamino)fenyl-4-oxomásečné se redukuje v 480 ml ethanolu za teploty místnosti a tlaku vodíku 500 kPa na 4 g palladia na uhlí. Odsaje se, vyjme horkým ethanolom, filtruje a nechá vykřystalovat.

Teplota tání 178 °C.

b) Hydrochlorid 2-isopropyl-5(6)-(3-ethoxykarbonyl-1-oxo-1-propyl)benzimidazolu

7 g methylesteru kyseliny 4-(3-amino-4-isobutyrylamino)fenyl-4-oxomásečné se zahřívá v 100 ml ethanolického roztoku kyseliny chlorovodíkové 1 hodinu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se produkt vysráží etherem a bez dalšího čištění se použije v dalším stupni.

c) 2-Isopropyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

2 g hydrochloridu 2-isopropyl-5(6)-(3-ethoxykarbonyl-1-oxo-1-propyl)benzimidazolu a 10 g hydrazinhydrátu se zahřívá v 10 ml isopropanolu 1/2 hodiny pod zpětným chladičem. Po oddestilování isopropanolu se vyvaří vodou, nerozpustný podíl odfiltruje a po ochlazení získaný produkt se vyvaří acetone.

Teplota tání 230 °C.

Příklad 2

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

a) Hydrochlorid 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-ethoxykarbonyl-1-oxo-1-propyl)benzimidazolu

22 g methylesteru kyseliny 4-/3-nitro-4-(4-methoxybenzoylamino)fenyl-4-oxomásečné se v 500 ml ethanolu redukuje při teplotě místnosti a tlaku 600 kPa za přítomnosti 5 g palladia na uhlí 1 3/4 hodiny. Vysrážená směs tvořená katalyzátorem a methylesterem kyseliny 4-/3-amino-4-(4-methoxybenzoylamino)fenyl-4-oxomásečné se suspenduje v 1600 ml ethanolu a za přivádění plynného chlorovodíku se zahřívá 1 hodinu pod zpětným chladičem. Katalyzátor se odfiltruje a produkt se z filtrátu vysráží etherem.

Teplota tání 240 °C.

b) 2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

12,6 g hydrochloridu 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-ethoxykarbonyl-1-oxo-1-propyl)benzimidazolu se zahřívá ve směsi tvořené 50 ml isopropanolu a 25 g 80% hydrazinhydrátu 1/2 hodiny pod zpětným chladičem. Po oddestilování isopropanolu zbývající krystalická sraženina se promyje chladným isopropanolem a ještě jednou vyvaří s vodou.

Teplota tání 174 °C.

Příklad 3

2-Fenyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

2,5 g hydrochloridu 2-fenyl-5(6)-(3-ethoxykarbonyl-1-oxo-1-propyl)benzimidazolu se rozpustí v 70 ml ethanolu, smíchá s 40 ml 80% hydrazinhydrátu a 1/2 hodiny zahřívá pod zpětným chladičem. Po ochlazení se nalije do 400 ml vody, vysrážený produkt se odsaje a z methanolu a malého množství vody překrystaluje.

Teplota tání 265 °C.

Příklad 4

2-(4-Methylfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se analogicky jako v příkladu 3 z hydrochloridu 2-(4-methylfenyl)-5(6)-(3-ethoxykarbonyl-1-oxo-1-propyl)benzimidazolu.

Teplota tání 266 °C (z octanu ethylanátého).

Příklad 5

2-(4-Methylmerkaptopenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

a) Hydrochlorid 2-(4-methylmerkaptopenyl)-5(6)-(3-methoxykarbonyl-1-oxo-1-propyl)benzimidazolu

2,5 g 6-/3-nitro-4-(4-methylmerkaptobenzoylamino)fenyl/-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinonu se ve 200 ml methanolickeho roztoku kyseliny chlorovodikove za teploty mistnosti a pri tlaku 500 kPa redukuje vodikem za přítomnosti 2,5 g palladia na uhlí na 6-/3-amino-4-(4-methylmerkaptobenzoylamino)fenyl/-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon. Produkt se částečně vysráží a společně s katalyzátorem odsaje, další část se získá zahuštěním matečných louhů. Obě frakce se spojí bez oddělování katalyzátoru, suspendují ve 100 ml methanolu a za přivádění chlorovodíku se zahřívají 1 1/2 hodiny pod zpětným chladičem. Zfiltruje se zahorka, při ochlazení se vykrytalovaný produkt odsaje, promyje ethanolem a etherem a dále se po vysušení přímo zpracuje.

b) 2-(4-Methylmerkaptofenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

6,8 g hydrochloridu 2-(4-methylmerkaptofenyl)-5(6)-(3-methoxykarbonyl-1-oxo-1-propyl)benzimidazolu se ve směsi tvořené 80 ml ledové kyseliny octové a 10 ml hydratinhydrátu zahřívá 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem. Nalije se na led a vysrážený produkt se čistí na silikagelu (eluční činidlo: směs chloroformu a methanolu v poměru 19 : 1).

Teplota tání 248 °C.

Příklad 6

2-(4-Dimethylaminofenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se analogicky jako v příkladu 5 z 6-/3-nitro-4-(4-dimethylaminobenzoylamino)fenyl/-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinonu. Surový produkt se vysráží z methanolickeho roztoku amoniaku vodou.

Teplota tání 246 až 249 °C.

Příklad 7

2-(3,4,5-Trimethoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se obdobně jako v příkladu 2b z hydrochloridu 2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-5(6)-(3-ethoxykarbonyl-1-oxo-1-propyl)benzimidazolu.

Teplota tání 310 °C.

Příklad 8

Hydrochlorid 2-(2-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

Vyrobí se analogicky jako v příkladu 3 z hydrochloridu 2-(2-methoxyfenyl)-5(6)-(3-ethoxykarbonyl-1-oxo-1-propyl)benzimidazolu. Hydrochlorid se vysráží z ethanolu etherickým roztokem kyseliny chlorovodikové.

Teplota tání 263 °C.

Příklad 9

2-(3,4-Dimethoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se analogicky jako v příkladu 2b z hydrochloridu 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-5(6)-(3-ethoxykarbonyl-1-oxo-1-propyl)benzimidazolu.

Teplota tání 167 °C.

Příklad 10

2-(3-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-pyridazinyl)benzimidazol

2,0 g hydrochloridu 2-(3-methoxyfenyl)-5(6)-(3-ethoxykarbonyl-1-oxo-1-propyl)benzimidazolu se zahřívá s 10 ml 80% hydratinhydrátu 10 minut pod zpětným chladičem. Nato se pak smíchá s vodou a sraženina překrystaluje z acetonu.

Teplota tání 260 °C.

Příklad 11

Hydrochlorid 2-(2,4-dimethoxyfenyl)-5(6)-(4-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

Vyrobí se obdobně jako v příkladu 3 z hydrochloridu 2-(2,4-dimethoxyfenyl)-5(6)-(3-ethoxykarbonyl-1-oxo-1-butyl)benzimidazolu. Hydrochlorid se vysráží ze směsi chloroformu a methanolu v poměru 1 : 1 pomocí etherického roztoku kyseliny chlorovodikové.

Teplota tání 257 až 260 °C.

Příklad 12

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(4-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se analogicky jako v příkladu 5b z hydrochloridu 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-methoxykarbonyl-1-oxo-1-butyl)benzimidazolu. Produkt se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, směs chloroformu a methanolu v poměru 50 : 1 až 19 : 1), vyjme do ethanolu a vysráží vodou.

Teplota tání 140 až 150 °C.

Příklad 13.

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(2-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se analogicky jako v příkladu 2b z hydrochloridu 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-ethoxykarbonyl-1-oxo-1-propyl)benzimidazolu a methylhydrazinu.

Teplota tání 90 °C (ze směsi isopropanolu a cyklohexanu v poměru 2 : 1).

Příklad 14

Hydrochlorid 2-(2-methoxyfenyl)-5(6)-(2-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

Vyrobí se obdobně jako v příkladu 13 z hydrochloridu 2-(2-methoxyfenyl)-5(6)-(3-ethoxykarbonyl-1-oxo-1-propyl)benzimidazolu. Hydrochlorid se vysráží z isopropanolu pomocí etherického roztoku kyseliny chlorovodíkové.

Teplota tání 282 až 284 °C.

Příklad 15

Hydrochlorid 2-(2-fluorfenyl)-5(6)-(2-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

Vyrobí se analogicky jako v příkladu 13 z hydrochloridu 2-(2-fluorfenyl)-5(6)-(3-ethoxykarbonyl-1-oxo-1-propyl)benzimidazolu. Hydrochlorid se vysráží z methanolu pomocí etherického roztoku kyseliny chlorovodíkové.

Teplota tání 322 °C.

Příklad 16

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(2,4-dimethyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se analogicky jako v příkladu 5b z hydrochloridu 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-methoxykarbonyl-1-oxo-1-butyl)benzimidazolu a methylhydrazinu.

Teplota tání 120 až 130 °C (z ethanolu a vody).

Příklad 17

2-(4-Methylsulfinylfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

0,6 g 2-(4-methylmerkaptofenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se rozpustí ve 100 ml ledové kyseliny

liny octové, smísí s 0,4 g 30% peroxidu vodíku a nechá stát 2 dny při teplotě místnosti. Nalije se na 100 ml ledové vody, zakalzuje amoniakem, extrahuje octanem ethylnatým a čistí chromatografií na silikagelu (eluční činidlo: octan ethylnatý).

Teplota tání 291 °C.

Příklad 18

2-(4-Methylsulfonylfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

1 g 2-(4-methylmerkaptofenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se rozpustí ve 200 ml ledové kyseliny octové, smíchá s 0,6 g 30% peroxidu vodíku a zahřívá 6 hodin na 70 °C.

Teplota tání 280 až 284 °C.

Příklad 19

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-methyl-amino-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se obdobně jako v příkladu 11. Jako eluční činidlo se použije směs chloroformu a methanolu v poměru 19 : 1 až 1 : 1.

Teplota tání 87 °C.

Příklad 20

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

100 mg 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se smíchá ve 2 ml vroucí ledové kyselině octové po dávkách s 300 mg kysličníku chromového. Pak se nalije na vodu, extrahuje octanem ethylnatým a čistí se na sloupci silikagelu (eluční činidlo: směs chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1).

Teplota tání 281 °C.

Příklad 21

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

100 mg 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se suspenduje v 2 ml chlorbenzenu a po přidání 100 mg N-bromsukcinimidu se 30 minut zahřívá pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se pak odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu (eluční činidlo: směs chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1).

Teplota tání 281 °C.

Příklad 22

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

100 mg 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se rozpustí v 2 ml ledové kyseliny octové, přidá se 0,2 ml 30% peroxidu vodíku a zahřívá k varu 30 minut pod zpětným chladičem. Nalije se na vodu, extrahuje s octanem ethylnatým, odpaří a překrystaluje z ethanolu.

Teplota tání 281 °C.

Příklad 23

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

100 mg 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-pyridazinyl)benzimidazolu se rozpustí v 2 ml ledové kyseliny octové a přikape do roztoku 100 mg dusitanu sodného ve 2 ml vody. Pak se zahřívá ještě 15 minut při 60 °C zředí vodou o obvyklým způsobem zpracuje.

Teplota tání 281 °C.

Příklad 24

2-(4-Hydroxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se obdobně jako v příkladu 2b z hydrochloridu 2-(4-hydroxyfenyl)-5(6)-(3-ethoxykarbonyl-1-oxo-1-propyl)benzimidazolu.

Teplota tání 338 °C.

Příklad 25

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

0,05 g 2-(4-hydroxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se přidá do roztoku 0,025 g sodíku v 2 ml ethanolu. Pak se přidá 0,2 ml methyljodidu a míchá se 0,5 hodiny za teploty místnosti. Po zahuštění se přidá voda, extrahuje octanem ethylnatým a čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční činidlo: směs chloroformu a methanolu v poměru 19 : 1).

Bod tání: 281 °C.

Příklad 26

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se obdobně jako v příkladu 25

z 2-(4-hydroxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu a dime-thylsulfátu.

Teplota tání 174 °C.

Příklad 27

Hydrochlorid 2-methylmerkapt-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

4,93 g 2-merkapt-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se rozpustí v 250 ml dimethylformamidu, přidá se 1,7 g kyselého uhličitanu sodného a 2,8 g methyljodidu a míchá se 1 hodinu za teploty místnosti. Po přidání dalších 2,8 g methyljodidu se ještě míchá 1 hodinu při 40 až 50 °C. Odpaří se přibližně na polovinu, nalije do vody a získaný produkt se rozpustí ve vřoucí ethanolu. Hydrochlorid se vyraží přidáním ethanolického roztoku kyseliny chlorovodíkové a překrystaluje ze směsi ethanolu a vody.

Teplota tání nad 300 °C.

Příklad 28

2-Isopropylmerkapt-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se obdobně jako v příkladu 27 z isopropylbromidu a hydridu sodného, jako báze. Po nalití do vody se zalkalizuje amoniakem.

Teplota tání 224 až 227 °C (z ethanolu).

Příklad 29

2-Methyl-5(6)-(3-chlor-6-pyridazinyl)-benzimidazol

5 g 2-methyl-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se vnáší po částech do 250 ml vřoucího oxychloridu fosforečného a potom vaří ještě další 2,5 hodiny. Po oddestilování oxychloridu fosforečného a roztoku zbytku ledovou vodou se odsaje nerozpustný hydrochlorid a digerací se 100 ml koncentrovaného amoniaku se převede na volnou bázi, která se překrystaluje ze směsi isopropanolu a ethanolu v poměru 10 : 1.

Teplota tání 253 až 255 °C.

Příklad 30

2-Methyl-5(6)-(3-morfolino-6-pyridazinyl)benzimidazol

1,7 g 2-methyl-5(6)-(3-chlor-6-pyridazinyl)benzimidazolu se zahřívá s 13,1 g morfolinu v tlakové láhvi 16 hodin na 190 až 200 °C. Přebytný morfolin se oddestiluje

ve vakuu, zbytek rozetře s vodou, odfiltruje, vyvaří s vodou a překrystaluje ze směsi cyklohexanu a isopropanolu v poměru 2 : 1. Produkt obsahuje ještě půl molu krystalové vody a taje při 148 až 151 °C.

Příklad 31

2-Methyl-5(6)-(3-[4-methyl-1-piperazinyl]-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se analogicky jako v příkladu 30 z 2-methyl-5(6)-(3-chlor-6-pyridazinyl)-benzimidazolu a 1-methylpiperazinu. Teplota tání 145 až 148 °C.

Příklad 32

2-Methyl-5(6)-(3-chlor-6-pyridazinyl)-benzimidazol

1,32 g hydrochloridu 2-methyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se míchá s roztokem 4,2 g chloridu fosforečného v 15 ml oxychloridu fosforečného a zahřívá pod zpětným chladičem 7 hodin. Oxychlorid fosforečný se odfiltruje, zbytek zpracuje s ledovou vodou, zalkalizuje amoniakem, odsaje a čistí na sloupci silikagelu (eluční činidlo: směs chloroformu a methanolu v poměru 9:1). Teplota tání 253 až 255 °C.

Příklad 33

Hydrochlorid 2-methyl-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

0,25 g 2-methyl-5(6)-(3-chlor-6-pyridazinyl)benzimidazolu se zahřívá v 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové v uzavřené trubici 3 hodiny na 120 °C, potom zalkalizuje amoniakem a vysrážená báze se převede na hydrochlorid, jako v příkladě 2. Teplota tání nad 350 °C.

Příklad 34

Hydrochlorid 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-chlor-6-pyridazinyl)benzimidazolu

5,6 g 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se zahřívá v 400 ml oxychloridu fosforečného 2 hodiny pod zpětným chladičem. Přebytečný oxychlorid fosforečný se oddestiluje, zbytek rozloží ledovou vodou a vysrážený produkt se odfiltruje.

Teplota tání 232 °C.

Příklad 35

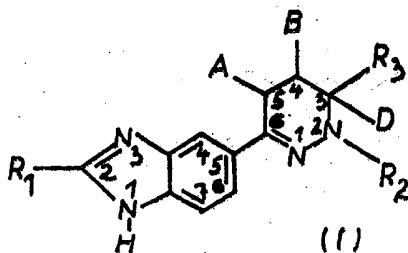
2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-morfolino-6-pyridazinyl)benzimidazol

1 g 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-chlor-6-pyridazinyl)benzimidazolu a 100 ml morfolinu se zahřívá v 10 ml isopropanolu v tlakové láhvi 5 hodin na 180 °C. Po oddestilování rozpouštědla se zbytek vyvaří vodou, odsaje se a čistí na sloupci silikagelu (eluční činidlo: směs chloroformu a methanolu v poměru 19:1 až 9:1).

Teplota tání 197 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů pyridazinu obecného vzorce I



kde

R₁ značí atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku, volnou merkaptoskupinu nebo alkylmerkaptoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek, popřípadě substituova-

ný atomem fluoru, methylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, methylmerkaptoskupinou, methylsulfinylovou, methylsulfonylovou nebo dimethylaminovou skupinou nebo jednou až třemi methoxyskupinami.

A znamená atom vodíku,

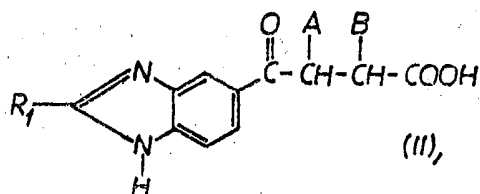
B znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo

A spolu s B společně tvoří další vazbu,

R₂ představuje atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo

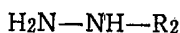
R₂ společně s D tvoří další vazbu, a

R₃ znamená atom chloru, methylaminovou, morfolinovou nebo 4-methylpiperazinovou skupinu, nebo v případě, že R₂ značí atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku, R₃ společně s D značí atom kyslíku, jakož i jejich fyziologicky snášenlivých solí s anorganickými nebo organickými kyselinami vyznačující se tím, že se pro výrobu derivátů 3-oxopyridazinu obecného vzorce I, kde R₃ a D společně tvoří atom kyslíku, sloučenina obecného vzorce II



kde

A, B a R_1 mají výše uvedené významy, nebo její ester, nechá v rozpouštědle reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

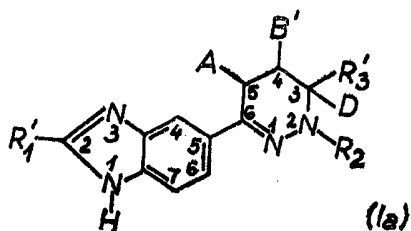


(III),

kde

R_2 má výše uvedený význam a popřípadě se získaná sloučenina obecného vzorce I, kde D a R_3 společně značí atom kyslíku, převede na odpovídající halogenovanou sloučeninu pomocí oxyhalogenidu fosforečného, halogenidu fosforečného nebo thionylchloridu a takto získaná halogenovaná sloučenina se popřípadě potom reakcí s aminem převede na odpovídající aminosloučeninu nebo pomocí hydrolýzy převede na odpovídající oxosloučeninu a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, kde A a B představují atomy vodíku, dehydrogenuje a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 znamená methylmerkaptofenylskupinu, převede oxidací na sloučeninu obecného vzorce I, kde R_1 značí fenyl substituovaný methylsulfinylovou nebo methylsulfonylovou skupinou a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 značí hydroxyfenylovou skupinu nebo merkaptoskupinu, popřípadě dále methyluje, popřípadě alkyluje a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I převede na své fyziologicky snášenlivé soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

2. Způsob podle bodu 1, pro výrobu nových derivátů pyridazinu obecného vzorce Ia



kde

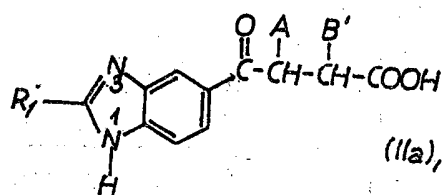
R_2 , A a D mají význam uvedený v bodě 1, B' znamená atom vodíku, nebo spolu s A tvoří další vazbu,

R_1' představuje atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo fenylový zbytek popřípadě substituovaný atomem fluoru nebo jednou či dvěma methoxyskupinami a

R_3 znamená atom chloru, morfolinoskupinu nebo 4-methylpiperazinoskupinu, nebo ještěže R_2 značí atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku,

R_3 představuje společně s D atom kyslíku,

jakož i jejich fyziologicky snášenlivých solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se pro výrobu derivátů 3-oxopyridazinu obecného vzorce Ia, kde R_3 a D představují dohromady atom kyslíku, sloučenina obecného vzorce IIa

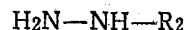


kde

A má význam uvedený v bodě 1 a

B' a R_1' mají význam uvedený v tomto bodě,

nechá reagovat v rozpouštědle se sloučeninou obecného vzorce III

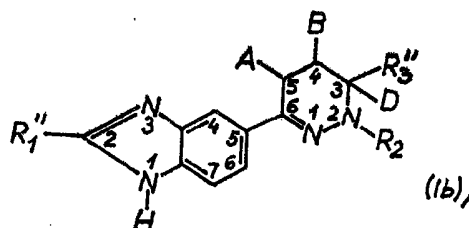


(III),

kde

R_2 má význam uvedený v bodě 1, a popřípadě se získaná sloučenina obecného vzorce I, kde D a R_3 společně značí atom kyslíku, převede na odpovídající halogenovanou sloučeninu pomocí oxyhalogenidu fosforečného, halogenidu fosforečného nebo thionylchloridu a takto získaná halogenovaná sloučenina se popřípadě potom reakcí s aminem převede na odpovídající aminosloučeninu nebo pomocí hydrolýzy převede na odpovídající oxosloučeninu a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce Ia, kde A a B' představují atomy vodíku, dehydrogenuje a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce Ia převede na své fyziologicky snášenlivé soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

3. Způsob podle bodu 1, pro výrobu nových derivátů pyridazinu obecného vzorce Ib



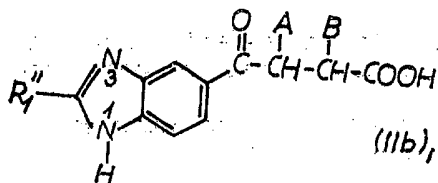
kde

R_2 , A, B a D mají význam uvedený v bodě 1,

R_1 představuje atom vodíku, alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, volnou merkaptoskupinu nebo alkylmerkaptoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek, popřípadě substituovaný atomem fluoru, methylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, methylmerkaptoskupinou, methylsulfinylovou, methylsulfonylovou nebo dimethylaminovou skupinou nebo jednou až třemi methoxyskupinami,

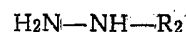
R_3 značí atom chloru, methylaminoskupinu, morfolinoskupinu nebo 4-methylpiperazinoskupinu, nebo v případě, že R_2 znamená atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku,

R_3 společně s D znamená atom kyslíku, jakož i jejich fyziologicky snášenlivých solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se pro výrobu derivátů 3-oxopyridazinu obecného vzorce Ib, kde R_3 a D dohromady znamenají atom kyslíku, sloučenina obecného vzorce Ib



kde

A, B a R_1 mají význam uvedený výše, nebo její ester, nechá reagovat v rozpouštědle se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

kde

R_2 má význam uvedený v bodě 1, a popřípadě se získaná sloučenina obecného vzorce Ib, kde D a R_3 společně značí atom kyslíku, převede na odpovídající halogenovanou sloučeninu pomocí oxyhalogenidu fosforečného, halogenidu fosforečného nebo thionylchloridu a takto získaná halogenovaná sloučenina se popřípadě potom reakcí s aminem převede na odpovídající aminosloučeninu nebo pomocí hydrolýzy převede na odpovídající oxosloučeninu a/nebo se A a B představují atomy vodíku, dehydrogenuje a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce Ib, kde R_1 znamená hydroxyfenylový zbytek methylací převede na odpovídající methoxysloučeninu a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce Ib, kde R_1 znamená methylmerkaptofenylskupinu, převede oxidací peroxidem vodíku na methylsulfinylovou nebo methylsulfonylovou sloučeninu a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce Ib, kde R_1 značí merkaptoskupinu, alkyluje na odpovídající alkylmerkaptosloučeninu, a/nebo získaná sloučenina obecného vzorce Ib, převede na své fyziologicky snášenlivé soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.