



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 140010

(51) Int. Cl.² C 07 D 237/20

(21) Patentsøknad nr. 740779

(22) Inngitt 06.03.74

(23) Løpedag 06.03.74

(41) Alment tilgjengelig fra 10.09.74

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 12.03.79

(30) Prioritet begjært 07.03.73, Italia, nr. 21297 A/73

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk virksomme 6-substituerte 3-karbetoksyhydrazinopyridaziner.

(71)(73) Søker/Patenthaver I.S.F. S.P.A.,
Via Leonardo da Vinci 1,
I-20090 Trezzano sul Naviglio, (Milano,)
Italia.

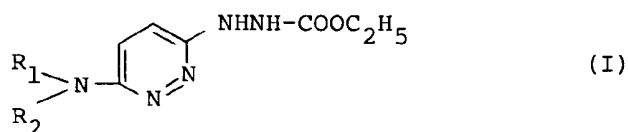
(72) Oppfinner CARLO CARPI, v. Grisendi S. Polo d'Enza
(Reggio Emilia),
LUCIANO DORIGOTTI, Milano,
GIORGIO PIFFERI, Milano,
Italia.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner B.R.D. (DE) off. skrift nr. 2154245

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av nye derivater av pyridazin som har verdifulle farmakodynamiske egenskaper.

De nye pyridazinderivater som fremstilles ifølge oppfinnelsen er 6-substituerte 3-karbetoksyhydrazinopyridaziner med den generelle formel:



hvor R₁ og R₂ kan være like og forskjellige og er alkylradikaler inneholdende opptil 6 karbonatomer, allylradikaler, 2-hydroksyetylradikaler eller 2-hydroksypropylradikaler, samt farmasøytisk akseptable salter derav med uorganiske syrer, f.eks. saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre og lignende, og med organiske syrer, f.eks. eddiksyre, ravsyre, benzosyre, p-toluen-sulfonsyre og lignende.

Det er kjent at noen derivater av 6-substituerte 3-hydrazinopyridaziner har god anti-hypertensiv aktivitet. Den terapeutiske anvendelse av disse kjente forbindelser er imidlertid begrenset på grunn av at de bevirker takykardia, hodepine, svimmelhet og lignende, på grunn av at den hypotensive effekt utvikler seg så hurtig; dessuten er gjentatte daglige administrasjoner nødvendig for å opprettholde den ønskede effekt.

Det er nå oppdaget at man med forbindelsene med den generelle formel I, som inneholder et 2-karbetoksyhydrazinradikal

140010

2

i molekylet, får en gradvis utvikling av den anti-hypertensive effekt og denne effekt varer betydelig lenger enn det som er tilfelle med lignende kjente legemidler, slik som "Hydralazine" og "Binazin", som er varebetegnelser for 1-hydrazinoftalazin og N'-(ftalazynil)-hydrazino-karboksylysreetyler, respektivt.

I nedenstående tabell er det angitt noen sammenligningsresultater oppnådd med nyre-hypertensiv, våken rotte ifølge metoden til A. Grollman (Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 57, 102/1944). De aktive forbindelser ble administrert oralt til grupper på 4 rotter ved hvert doseringsnivå. Arterietrykket ble målt ved "blodløs" metode umiddelbart før og 1,3,5,7,12,24, 36,48 og 60 timer etter administrasjon av de aktive forbindelser. I det foretatte sammenligningsforsøk ble det benyttet forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse og oppnådd i eksemplene 1,3,5 og 6, samt følgende tidligere kjente forbindelser: (1) 3-hydrazino-6-[bis-(2-hydroksyetyl)amino]pyridazin (eks. 2 i tysk utlegningsskrift nr. 1.595.910), (2) 3-hydrazino-6-[bis-(2-hydroksypropyl)amino]pyridazin (eks. 2b i tysk utlegningsskrift nr. 2.154.245), og (3) 3-hydrazino-6-(N-metyl-2-hydroksypropylamino)pyridazin (eks. 3 i tysk utlegningsskrift nr. 2.154.245).

Undersøkelsen av den akutte toksisitet ble foretatt på mus ved administrasjon av de aktive forbindelser intraperitonealt ved 6 forskjellige doseringsnivåer, idet den omtrentlige LD₅₀-verdi ble bestemt. Resultatene for akutt toksisitet er også gitt i nedenstående tabell.

Forbindelse	Mus, LD ₅₀ mg/kg i.p.	Nyre-hypertensiv våken rotte		
		ED ₂₀ * mg/kg, oralt	Tid for maks effekt (timer)	Tid for halv effekt (timer)
3-(2-karbetoksyhydrazino)-6-[N-(2-hydroksypropyl)metylamin]pyridazin (eks. 3)	700	1	5	36
3-(2-karbetoksyhydrazino)-6-diallylaminopyridazin (eks. 5)	300	1	5	48
3-(2-karbetoksyhydrazino)-6-[N-(2-hydroksypropyl)etylamin]pyridazin (eks. 6)	700	1	5	36
3-(2-karbetoksyhydrazino)-6-dimetylaminopyridazin (eks. 1)	150	1	1	6
3-hydrazino-6-[bis-(2-hydroksyetyl)amin]pyridazin (1)	300	20	1	7
3-hydrazino-6-[bis-(2-hydroksypropyl)amin]pyridazin (2)	>1000	15	1	7
3-hydrazino-6-(N-metyl-2-hydroksypropylamino)pyridazin (3)	600	1	3	7
Binazin	500	7	3	20
Hydralazin	100	3	1	5

* ED₂₀ = dose som gir et 20% fall i blodtrykk sammenlignet med grunnverdien. For hvert produkt ble det testet tre dosenivåer. Den midlere grunntrykkverdi hos dyrene var mmHg 182 ± 5,5 s.d. (standard avvik).

De i ovenstående tabell angitte resultater viser at de nye forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen har fordelaktige egenskaper i forhold til kjente forbindelser, dvs. de har en lav toksisitet og en høy aktivitet. De er også kjenntegnet ved en mer gradvis utvikling av den hypotensive effekt, hvilket indikeres ved tidspunktet for maksimal effekt. De høyere verdier for halv effekt illustrerer også en meget gunstig varighet av den hypotensive effekt som ble oppnådd hos hypertensive forsøksdyr.

De nye pyridazinderivater med formel I fremstilles ifølge oppfinnelsen ved å omsette en forbindelse med den generelle formel:



hvor R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning, og X er et klor- eller bromatom, med monokarbetoksyhydrazin med formelen:



hvoretter, om ønsket, en således erholdt forbindelse omdannes til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Forbindelser med formel II, som anvendes som utgangsmaterialer, samt monokarbetoksyhydrazin (III), er kjente.

For utførelse av fremgangsmåten blir forbindelser med formel II oppvarmet med to ekvivalenter monokarbetoksyhydrazin, fortrinnsvis i fravær av oppløsningsmidler, ved en temperatur mellom 100 og 180°C og fortrinnsvis mellom 140 og 160°C. Overskuddet av monokarbetoksyhydrazin fremmer reaksjonen ved å nøytralisere saltsyren eller hydrobromsyren som dannes under kondensasjonen med forbindelse II. Varigheten av reaksjonen er ikke avgjørende, men reaksjonen utføres fortrinnsvis i løpet av en halv til en time. Deretter opptas reaksjonsblandingen i et protonisk oppløsningsmiddel, som fortrinnsvis er vandig eller alkoholisk, og den ønskede base (I) frigjøres ved å gjøre mediet alkalisk med en egnet base, f.eks. et alkalimetallbikarbonat, -karbonat eller alkoholat. Isoleringen av sluttproduktet kan utføres f.eks. ved utfelling, konsentrasjon eller ekstraksjon på vanlig måte. Deretter kan det erholdte produkt renses ved f.eks. krystallisering eller kromatografi.

De fremstilte nye forbindelser kan anvendes i farmasøytiske preparater som inneholder minst en av nevnte nye forbindelser blandet med en fast eller flytende farmasøytisk bærer eller fortynningsmiddel.

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 13-(2-karbetoksyhydrazino)-6-dimetylaminopyridazin-hydroklorid

En blanding av 1,57 g (0,01 mol) 3-klor-6-dimetylaminopyridazin og 2,08 g (0,02 mol) monokarbetoksyhydrazin oppvarmes i en halv time ved 160°C. Den resulterende blanding avkjøles deretter, vann tilsettes og det faste stoff som utfelles frafiltreres, hvorefter filtratet nøytraliseres med natriumbikarbonat til en sluttlig pH-verdi på 7. Blandingen ekstraheres deretter med kloroform og kloroformekstraktet tørkes over vannfritt natriumsulfat og oppløsningsmidlet inndampes. Den resterende olje som derved oppnås renses ved kromatografi og silisiumdioksydgel ved eluering med en blanding av kloroform og metanol (8,5:1,5). De individuelle fraksjoner som oppnås ved tynnsjikt-kromatografi og som har samme R_f-verdi kombineres, inndampes og resten kokes i dietyleter, hvorefter resten frafiltreres. Ved tilsetning av hydrogenklorid til filtratet utfelles 3-(2-karbetoksyhydrazino)-6-dimetylaminopyridazin hydroklorid med godt utbytte, smp. 215-217°C (dek.), IR-spektrum (mineralolje): 3200 cm⁻¹ (NH), 1715 cm⁻¹ (C=O karbamat), 1595 cm⁻¹ (pyridazinring) og 840 cm⁻¹ (to ortoaromatiske hydrogenatomer).

Analyse:

Beregnet for C₉H₁₅N₅O₂·HCl:

C 41,30%; H 6,16%; N 26,76%; Cl 13,55%

Funnet: 41,59%; 6,20%; 26,77%; 13,29%

Eksempel 23-(2-karbetoksyhydrazino)-6-[N-(2-hydroksyetyl)metylamino]-pyridazin

En blanding av 1,87 g (0,01 mol) 3-klor-6-[N-(2-hydroksyetyl)-metylamino]-pyridazin og 2,08 g (0,02 mol) monokarbetoksyhydrazin ble oppvarmet til 155°C og holdt ved denne temperatur i en halv time. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt og oppløst i vann, gjort alkalisk ved tilsetning av fast kaliumkarbonat og den vandige oppløsning ble mettet med natriumklorid. Et flokkulerende bunnfall som skilte seg ut, ble frafiltrert og krystallisert fra etanol, hvilket ga et godt utbytte av 3-(2-karbetoksyhydrazino)-6-[N-(2-hydroksyetyl)-metylamino]-pyridazin, smp. 131-133°C, IR-spektrum (mineralolje): 3320-3080 cm⁻¹ (OH og NH), 1715 cm⁻¹ (C=O karbamat), 1500 cm⁻¹ (pyridazinring) og 840 cm⁻¹ (to ortoaromatiske hydrogenatomer).

140010

6

Analyse:Beregnet for $C_{10}H_{17}N_5O_3$: C 47,05%; H 6,71%; N 27,43%

Funnet: 46,89%; 6,81%; 27,74%

Eksempel 33-(2-karbetoksyhydrazino)-6-[N-(2-hydroksypropyl)-metylaminol-pyridazin

En blanding av 6 g (0,029 mol) 3-klor-6-[N-(2-hydroksypropyl)-metylaminol-pyridazin og 6,2 g (0,069 mol) monokarbetoksyhydrazin ble oppvarmet til 145°C og holdt ved denne temperatur i en time. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen opptatt i vann og oppløsningen ekstrahert med kloroform. Den kalde vandige fase ble behandlet med kaliumkarbonat og det dannede bunnfall frafiltrert og krystallisert fra etanol, og dette ga et godt utbytte av 3-(2-karbetoksyhydrazino)-6-[N-(2-hydroksypropyl)-metylaminol-pyridazin, smp. 150-152°C, IR-spektrum (mineralolje): 3450-3150 cm^{-1} (OH og NH), 1735 cm^{-1} (C=O karbamat), 1500 cm^{-1} (pyridazinring) og 840 cm^{-1} (to ortoaromatiske hydrogenatomer).

Analyse:Beregnet for $C_{11}H_{19}N_5O_3$: C 49,06%; H 7,11%; N 26,00%

Funnet: 49,15%; 7,50%; 26,04%

Eksempel 43-(2-karbetoksyhydrazino)-6-[di-(2-hydroksyetyl)-amino]-pyridazinhydroklorid

En blanding av 4,34 g (0,02 mol) 3-klor-6-bis-(2-hydroksyetyl)-aminopyridazin og 4,16 g (0,04 mol) monokarbetoksyhydrazin ble oppvarmet til 140°C og holdt ved denne temperatur i en time. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt, metanol tilsatt og den således erholdte oppløsning nøytralisert med en metanolisk oppløsning av natriummetoksyd til pH 7. Oppløsningsmidlet ble deretter inndampet og den resterende olje renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel ved eluering med en blanding av kloroform og metanol, 8,5:1,5. Enkelfracsjonene oppnådd ved tynnsjikt-kromatografi og med samme Rf-verdi ble kombinert og inndampet og resten opptatt i aceton og surgjort med hydrogenklorid. Dette ga et godt utbytte av 3-(2-karbetoksyhydrazino)-6-[di-(2-hydroksyetyl)-amino]-pyridazin-hydroklorid, smp. 162-165°C (dek.), IR-spektrum (mineralolje): 3450-3200 cm^{-1} (OH og NH), 1710 cm^{-1} (C=O karbamat); 1595 cm^{-1} (pyridazinring) og 840 cm^{-1} (to ortoaromatiske hydrogenatomer).

Analyse:Beregnet for $C_{11}H_{19}N_5O_4 \cdot HCl$:

C 41,06%; H 6,26%; Cl 11,01%; N 21,76%

Funnet: 40,90%; 5,90%; 10,50%; 22,41%

Eksempel 53-(2-karbetoksyhydrazino)-6-diallylaminopyridazin

En blanding av 4,18 g (0,02 mol) 3-klor-6-diallylamino-pyridazin og 4,16 g (0,04 mol) monokarbetoksyhydrazin ble oppvarmet til 140°C og holdt ved denne temperatur i en time.

Reaksjonsblandingen ble deretter opptatt i kaldt vann og natriumkarbonat tilsatt inntil en nøytral pH-verdi ble oppnådd. Blandingen ble deretter ekstrahert med metylenklorid og de organiske ekstrakter kombinert, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert. Den således oppnådde olje ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel ved eluering med en blanding av kloroform og metanol, 9,5:0,5. Enkeltfraksjonene oppnådd ved tynnssjiktskromatografi og med samme R_f-verdi ble kombinert og oppløsningsmidlet inndampet, hvilket ga 3-(2-karbetoksyhydrazino)-6-diallylaminopyridazin i form av en gul olje; IR-spektrum (mineralolje): 3350-3100 cm⁻¹ (NH), 1715 cm⁻¹ (C=O karbamat), 1645 cm⁻¹ (-CH=CH₂) og 830-825 cm⁻¹ (to orto-aromatiske hydrogenatomer).

Analyse:Beregnet for $C_{13}H_{19}N_5O_2$: C 56,30%; H 6,90%; N 25,25%

Funnet: 56,01%; 6,80%; 25,48%

Eksempel 63-(2-karbetoksyhydrazino)-6-[N-(2-hydroksypropyl)etylamin]-pyridazin

Metoden som angitt i eksempel 3 benyttes, idet man utgår fra 3-klor-6-[N-(2-hydroksypropyl)-etylamin]-pyridazin. Dette gir 3-(2-karbetoksyhydrazino)-6-[N-(2-hydroksypropyl)-etylamin]-pyridazin som smelter ved 160-162°C.

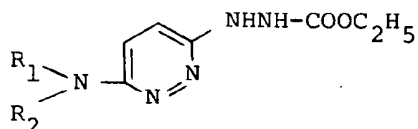
Analyse for $C_{12}H_{21}N_5O_3$

Beregnet: C 50,87%; H 7,47%; N 24,72%

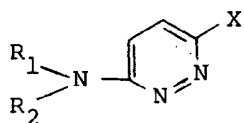
Funnet: 50,95%; 7,57%; 24,81%

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk virksomme 6-substituerte 3-karbetoksyhydrazinopyridaziner med den generelle formel:



hvor R_1 og R_2 er like eller forskjellige og er alkylradikaler inneholdende opptil 6 karbonatomer, allylradikaler, 2-hydroksyetylradikaler eller 2-hydroksypropylradikaler, samt farmasøytisk akseptable salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at en pyridazinformbindelse med den generelle formel:



hvor R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning og X er et klor- eller bromatom, omsettes med monokarbetoksyhydrazin, hvorefter, om ønsket, en således erholdt forbindelse omdannes til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.