

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 26091

(54) 6-(Pyridinyl)-pyridazines, leur préparation et leur utilisation thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 401/04; A 61 K 31/50.

(22) Date de dépôt..... 9 décembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *EUA, 13 décembre 1979, n° 103 192; 28 juillet 1980, n° 173 004.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 25 du 19-6-1981.

(71) Déposant : STERLING DRUG INC., société constituée sous les lois de Delaware, résidant aux
EUA.

(72) Invention de : George Yohe Leshner et William Borden Dickinson.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Langner-Parry,
7, rue de la Paix, 75002 Paris.

Cette invention concerne la 3-hydrazino-6-PY-pyridazine utilisable comme agent cardiotonique et sa préparation.

5 Haginiwa et al. [Yakugaku Zasshi 98 (1), 67-71 (1978); Chem. Abstrs. 88, 170, 096v (1978)] ont fait réagir la 3(2H)-pyridazinone avec le pyridine-1-oxyde et un catalyseur Pd-C traité au platine pour obtenir la 6-(2-pyridinyl)-3-(2H)-pyridazinone.

10 La demande de brevet japonais No. 19.987/79, publiée le 15 février 1979 et correspondant à la demande No. 85.192/77 déposée le 15 juillet 1977 décrit, entre autres, la préparation de la 4,5-dihydro-6-(4-pyridinyl)-3-(2H)-pyridazinone par chauffage à reflux pendant deux heures d'une solution éthanolique d'acide 3-isonicotinoyl)propa-
15 noïque [également appelé acide γ -oxo- γ -(4-pyridinyl)butyrique] et d'hydrate d'hydrazine. Il y est indiqué que la 4,5-dihydro-6-(4-pyridinyl)-3-(2H)-pyridazinone et les 4,5-dihydro-6-(4-ou 3- ou 2-pyridinyl)-5-R-3-(2H)-pyridazinones apparentées où R est H ou un groupement alkyle inférieur,
20 sont "utilisables non seulement comme médicaments comment agents hypotenseur et antithrombose parce qu'ils ont des actions pharmacologiques comme des actions hypotensives, des actions d'inhibition de la coagulation des plaquettes sanguines et des actions de stabilisation des membranes,
25 mais également comme intermédiaires pour la synthèse de tels médicaments".

L'invention concerne la 3-hydrazino-6-PY-pyridazine ou un de ses sels d'addition d'acide où PY est un groupement
30 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieurs. Ce composé est utilisable comme agent cardiotonique, tel que l'indiquent les modes opératoires d'essai pharmacologiques classiques. Un composé préféré est la 3-hydrazino-6-(4-pyridinyl)pyridazine ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement accepta-
35 bles.

Les produits de l'invention peuvent être préparés en faisant réagir le 6-PY-3-pyridazinol avec un agent de chloration ou de bromation pour obtenir la 3-chloro ou 3-bromo-

6-PY-pyridazine respectivement, et en faisant réagir le composé 3-chloro ou 3-bromo avec l'hydrazine.

5 L'invention concerne également la 3-chloro ou 3-bromo-6-PY-pyridazine ou un de ses sels d'addition d'acide, où PY est tel que défini précédemment, un mode de réalisation préféré étant le composé 3-chloro où PY est un groupement 4-pyridinyle.

10 L'invention concerne également une composition cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque, ladite composition comprenant un support pharmaceutiquement acceptable et, comme composant actif, les 3-hydrazino-6-PY-pyridazines cardiotoniques précédentes ou leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

15 On peut augmenter la contractilité cardiaque chez un patient nécessitant un tel traitement, en administrant par voie orale ou parentérale, sous forme posologique solide ou liquide, une quantité efficace de la 3-hydrazino-6-PY-pyridazine cardiotonique ou d'un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, un mode de réalisation
20 préféré utilisant l'agent cardiotonique où PY est un groupement 4-pyridinyle.

Le symbole PY tel qu'utilisé ici, comme substituant en position 6 de la 3-hydrazino-6-PY-pyridazine, désigne le
25 groupement 4-ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur, illustré par les groupements 2-méthyl-4-pyridinyle, 2,6-diméthyl-4-pyridinyle, 3-méthyl-4-pyridinyle, 2-méthyl-3-pyridinyle, 6-méthyl-3-pyridinyle (ou 2-méthyl-5-pyridinyle), 2,3-diméthyl-4-
30 pyridinyle, 2,6-diméthyl-4-pyridinyle, 2-éthyl-4-pyridinyle, 2-isopropyl-4-pyridinyle, 2-n-butyl-4-pyridinyle, 2-n-hexyl-4-pyridinyle, 2,6-diéthyl-4-pyridinyle, 2,6-diéthyl-3-pyridinyle, 2,6-diisopropyl-4-pyridinyle, 2,6-di-n-hexyl-4-pyridinyle, etc...

35 La 3-hydrazino-6-PY-pyridazine et la 3-chloro ou 3-bromo-6-PY-pyridazine sont toutes deux utilisables sous la forme de la base libre et sous la forme des sels d'addition d'acide, et les deux formes font partie du domaine de l'invention. Les sels d'addition d'acide sont simplement une

forme plus commode pour l'utilisation ; et en pratique, l'utilisation de la forme sel correspond de façon inhérente à l'utilisation de la forme base. Les acides que l'on peut
5 utiliser pour préparer les sels d'addition d'acide comprennent de préférence ceux qui produisent, quand ils sont combinés à la base libre, des sels pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire des sels dont les anions sont relativement inoffensifs vis-à-vis de l'organisme animal aux doses
10 pharmaceutiques des sels, de sorte que les propriétés cardiotoniques intéressantes inhérentes à la base libre de la 3-hydrazino-6-PY-pyridazine ne soient pas viciées par des effets secondaires attribuables aux anions. Dans la mise en oeuvre de l'invention, il est commode d'utiliser la forme
15 base libre ; cependant, des sels pharmaceutiquement acceptables appropriés faisant partie du domaine de l'invention sont ceux provenant d'acides minéraux comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique et l'acide sulfamique ; et de sels organiques comme l'acide acétique,
20 l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide tartrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide cyclohexylsulfamique, l'acide quinique, etc..., donnant respectivement le chlorhydrate, le sulfate, le phosphate, le
25 sulfamate, l'acétate, le citrate, le lactate, le tartrate, le méthanesulfonate, l'éthanesulfonate, le benzènesulfonate, le p-toluènesulfonate, le cyclohexylsulfamate et le quinate.

On prépare les sels d'addition d'acide du composé
30 basique en dissolvant la base libre dans une solution aqueuse ou aqueuse-alcoolique ou dans d'autres solvants appropriés contenant l'acide approprié et en isolant le sel par évaporation de la solution, ou bien en faisant réagir la base libre et l'acide dans un solvant organique, auquel cas
35 le sel se sépare directement ou peut être obtenu par concentration de la solution.

Bien que l'on préfère les sels pharmaceutiquement acceptables du composé basique, tous les sels d'addition d'acide font partie du domaine de l'invention. Les sels

d'addition d'acide sont tous utilisables comme source de la forme base libre même si le sel particulier n'est désiré en lui-même que comme intermédiaire, par exemple quand on forme le sel seulement dans un but de purification ou d'identification, ou quand on l'utilise comme intermédiaire de préparation d'un sel pharmaceutiquement acceptable par un mode opératoire d'échange d'ions.

Les structures moléculaires de la 3-hydrazino-6-PY-pyridazine et la 3-chloro-6-PY-pyridazine ont été attribuées sur la base des données fournies par les spectres infrarouge, de résonance magnétique nucléaire et de masse, et par la correspondance entre les valeurs calculées et trouvées pour l'analyse élémentaire.

La façon de fabriquer et d'utiliser la présente invention sera maintenant décrite de façon générale pour permettre à l'homme de l'art de la réaliser.

La chloration ou bromation du 6-PY-3-pyridazinol (tautomère avec la 6-PY-3(2H)-pyridazinone) pour obtenir la 3-chloro-6-PY-pyridazine est commodément effectuée en chauffant le 6-PY-3-pyridazinol avec un agent de chloration ou de bromation, de préférence l'oxychlorure de phosphore sur un bain de vapeur. Ou bien, d'autres agents de chloration que l'on peut utiliser sont le trichlorure de phosphore et le dichlorure de phénylphosphonyle ($C_6H_5PHOCl_2$). La réaction peut être effectuée en chauffant les réactifs à environ 70 à 120°C, de préférence environ 90 à 100°C, en l'absence ou en présence d'un solvant approprié, par exemple le dioxanne, le benzène, le toluène, etc. Cette chloration est illustrée ci-dessous dans les Exemples D-1 à D-6. De même, comme agent de bromation, on peut utiliser l'oxychlorure de phosphore ou le tribromure de phosphore dans des conditions de réaction similaires.

Les 6-PY-3-pyridazinols que l'on utilise comme intermédiaires dans le procédé de la présente demande de brevet sont décrits et revendiqués sous forme de leurs 6-PY-3(2H)-pyridazinones tautomères décrites dans la demande de brevet français No 30 18 304 déposée le 21 août 1980.

La déshydrogénation du 4,5-dihydro-6-PY-3-pyridazinol

(tautomère avec la 4,5-dihydro-6-PY-3(2H)-pyridazinone) pour produire le 6-PY-3-pyridazinol est de préférence effectuée par réaction avec le brome dans l'acide acétique chaud. La réaction est commodément effectuée à environ 80 -120°C, de préférence sur un bain de vapeur. Cette déshydrogénation est illustrée ci-dessous dans les Exemples C-1 à C6.

La préparation du 4,5-dihydro-6-PY-3-pyridazinol intermédiaire est effectuée en faisant réagir le 4-oxo-4-PY-butanenitrile avec un sel d'hydrazine d'un acide sulfonique minéral ou organique fort à environ 65 - 120°C dans un solvant approprié, de préférence à environ 80 - 100°C dans un mélange d'eau et d'un alcanol inférieur. La réaction est de préférence effectuée en chauffant à reflux le 4-oxo-4-PY-butanenitrile avec le sulfate d'hydrazine dans l'éthanol aqueux. D'autres sels d'hydrazine utilisables sont le dichlorhydrate d'hydrazine, le diméthanesulfonate d'hydrazine et les sels similaires dérivés de l'acide phosphorique, de l'acide éthanesulfonique, de l'acide benzènesulfonique et des acides similaires. D'autres alcanols inférieurs utilisables comme solvants sont le méthanol, le n-propanol, le 2-propanol, le n-butanol, le 2-butanol et le 2-méthyl-n-propanol. Cette préparation est illustrée ci-dessous dans les Exemples B-1 à B-6.

Les 4-oxo-4-PY-butanenitriles sont en général des composés connus, par exemple Stetter et al., Chem. Ber. 107, 210 (1974), et sont préparés par des modes opératoires connus en général. La préparation de ces composés est illustrée ci-dessous dans les Exemples A-1 à A-6.

La réaction de l'hydrazine avec la 3-chloro ou la 3-bromo-6(4-pyridinyl)pyridazine pour obtenir la 3-hydrazino-6-(4-pyridinyl) pyridazine est effectuée en chauffant les réactifs à environ 60°C à 100°C dans un solvant approprié, de préférence mais de façon facultative sous atmosphère inerte. La réaction est de préférence effectuée à environ 75°C à 85°C et est commodément et de préférence effectuée en chauffant les réactifs dans de l'alcool isopropylique à reflux, de préférence sous azote. D'autres solvants appropriés comprennent le dioxanne, l'éthanol, le 2-méthoxyéthano-

nol, etc... La réaction peut éventuellement être effectuée en l'absence de solvant.

5 Les exemples suivants illustreront l'invention sans toutefois la limiter.

A. 4-oxo-4-PY-butanenitriles

10 A-1. 4-oxo-4-(4-pyridinyl)butanenitrile - A un mélange agité contenant 29,4 g de cyanure de sodium et 500 ml d'acétonitrile, après agitation du mélange pendant 10 minutes, on ajoute goutte à goutte en 3 heures une solution contenant 64,2 g de 4-pyridinecarboxaldéhyde dans 500 ml d'acétonitrile et on agite le mélange résultant à la température ambiante pendant 1 heure. Au mélange agité, on ajoute lentement en 1 heure une solution de 24,5 g d'acrylonitrile dans 200 ml d'acétonitrile et on agite le mélange réactionnel résultant pendant une nuit à la température ambiante. On chasse le solvant du mélange réactionnel sous vide à une température ne dépassant pas 54°C. On recueille le résidu semi-solide, on le mélange soigneusement avec 400 ml de chloroforme et on filtre le mélange. On distille le chloroforme sous vide à une température ne dépassant pas 50°C et on extrait le résidu huileux avec 3 portions de 200 ml de toluène. On filtre la solution toluénique sur terre de diatomées et on distille le filtrat sous vide en-dessous de 25 50°C pour chasser le toluène. Le résidu cristallise au refroidissement. On conserve un petit échantillon et on dissout le reste dans de l'alcool isopropylique chaud. On refroidit la solution puis on la dilue lentement avec 125 ml d'éther, on la refroidit et on l'ensemence avec un cristal obtenu à partir de l'échantillon conservé. On recueille le produit cristallin qui se sépare, on le lave avec 25 ml d'un mélange 1:3 en volume d'alcool isopropylique et d'éther et on le sèche à l'air, ce qui donne 52,1 g de 4-oxo-4-(4-pyridinyl)butanenitrile, p.f. 53,5-55°C.

35 En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple A-1 mais en utilisant à la place du 4-pyridinecarboxaldéhyde une quantité équimolaire du 4- ou 3-PY-carboxaldéhyde approprié, on peut obtenir les 4-oxo-4-PY-butanenitriles correspondants des Exemples A-2 à A-6 respectivement.

- A-2. 4-oxo-4-(3-pyridinyl)butanenitrile.
A-3. 4-(2-méthyl-3-pyridinyl)-4-oxobutanenitrile.
A-4. 4-(5-méthyl-3-pyridinyl)-4-oxobutanenitrile.
5 A-5. 4-(3-éthyl-4-pyridinyl)-4-oxobutanenitrile.
A-6. 4-(2,6-diméthyl-4-pyridinyl)-4-oxobutanenitrile.

B. 4,5-dihydro-6-PY-pyridazinols.

B-1. 4,5-dihydro-6-(4-pyridinyl)-3-pyridazinol - On chauffe à reflux en agitant pendant une nuit (environ 15 h) un mélange contenant 2,4 g de 4-oxo-4-(4-pyridinyl)butanenitrile (ou γ -oxo- γ -(4-pyridinyl)butyronitrile), 1,96 g de sulfate d'hydrazine, 100 ml d'éthanol absolu et 100 ml d'eau. On chauffe le mélange réactionnel sous vide pour chasser le mélange solvant. On reprend le résidu résultant dans de l'eau et on le filtre. On neutralise le filtrat avec une solution aqueuse à 10 % de bicarbonate de sodium et il se sépare un solide jaune. On recueille le solide, on le lave à l'eau et on le sèche sous vide sur P_2O_5 pendant 4 h. On trouve que son spectre de résonance magnétique et son spectre de masse sont compatibles avec celui du produit désiré mais indiquent des traces d'impuretés. On recristallise alors le solide dans l'éthanol absolu, on le sèche sous vide sur P_2O_5 pendant une nuit et on obtient, sous forme de cristaux dorés, 0,9 g de 4,5-dihydro-6-(4-pyridinyl)-3-pyridazinol, p.f. 185-187°C, qui est tautomère avec la 4,5-dihydro-6-(4-pyridinyl)-3-pyridazinone.

On peut également effectuer la réaction précédente en utilisant une quantité équimolaire de dichlorhydrate d'hydrazine ou de diméthanesulfonate d'hydrazine à la place du sulfate d'hydrazine.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple B-1 mais en utilisant à la place du 4-oxo-4-(4-pyridinyl)butanenitrile une quantité équimolaire du 4-oxo-4-PY-butanenitrile correspondant, on peut obtenir les 6-PY-3-pyridazynols correspondants des Exemples B-2 à B-6 respectivement.

- B-2. 6-(3-pyridinyl)-3-pyridazinol.
B-3. 6-(2-méthyl-3-pyridinyl)-3-pyridazinol.
B-4. 6-(5-méthyl-3-pyridinyl)-3-pyridazinol.
B-5. 6-(3-éthyl-4-pyridinyl)-3-pyridazinol.

B-6. 6-(2,6-diméthyl-4-pyridinyl)-3-pyridazinol.

C. 6-PY-3-pyridazinols.

5 C-1. 6-(4-pyridinyl)-3-pyridazinol - On équipe un
ballon à fond rond à 3 tubulures de 2 l d'un agitateur
mécanique, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à
brome. Dans le ballon, on place 750 ml d'acide acétique et
16,3 g de 4,5-dihydro-6-(4-pyridinyl)-3-pyridazinol. On
10 chauffe le mélange sur un bain de vapeur pendant environ 20
minutes puis on ajoute initialement goutte à goutte une
solution contenant 50 ml de brome et 150 ml d'acide
acétique. On ajoute les 50 premiers ml de la solution en
environ 20 minutes, et un solide commence alors à
15 précipiter. On ajoute ensuite le reste de la solution de
brome en une fois puis on ajoute 60 ml supplémentaires de
brome. La majeure partie du solide se redissout et on
chauffe le mélange résultant en agitant sur un bain de
vapeur pendant 6 heures puis on le laisse reposer à la
température ambiante pendant une fin de semaine (environ 65
20 heures). On filtre une petite quantité de solide cristallin
et on chauffe le filtrat sous vide pour chasser le solvant.
On traite le résidu restant avec 500 ml d'eau bouillante et
la majeure partie du résidu se dissout. On ajoute du
bisulfite de sodium au mélange réactionnel jusqu'à ce que le
25 dégagement d'anhydride sulfureux cesse. On alcalinise
faiblement le mélange au papier tournesol en ajoutant du
bicarbonate de sodium. On recueille le solide qui se sépare,
on le recristallise dans l'alcool isopropylique et on le
sèche sous vide sur P_2O_5 à 45°C pendant 17 heures et l'on
30 obtient 6,0 g de 6-(4-pyridinyl)-3-pyridazinol hydraté
(6:1), p.f. 222-224°C, qui est tautomère avec la 6-(4-
pyridinyl)-3(2H)-pyridazinone hydratée.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple C-
1 mais en utilisant à la place du 4,5-dihydro-6-(4-pyridi-
35 nyl)-3-pyridazinol une quantité équimolaire du 4,5-dihydro-
6-PY-3-pyridazinol, on peut obtenir les 6-PY-3-pyridazinols
correspondants des Exemples C-2 à C-6 respectivement.

C-2. 6-(3-pyridinyl)-3-pyridazinol.

C-3. 6-(2-méthyl-3-pyridinyl)-3-pyridazinol.

- C-4. 6-(5-méthyl-3-pyridinyl)-3-pyridazinol.
C-5. 6-(3-éthyl-3-pyridinyl)-3-pyridazinol.
C-6. 6-(2,6-diméthyl-3-pyridinyl)-3-pyridazinol.

5 .D. 3-chloro-6-PY-pyridazine.

D-1. 3-chloro-6-(4-pyridinyl)pyridazine - Dans un ballon à fond rond de 50 ml équipé d'un agitateur magnétique, d'un réfrigérant à reflux et d'un tube de séchage, on place un mélange de 2 g de 3-(4-pyridinyl)-6-pyridazinol et de 20 ml d'oxychlorure de phosphore. On chauffe le mélange à reflux sur un bain de vapeur pendant 21 heures. On chauffe la solution résultante sous vide pour chasser l'excès d'oxychlorure de phosphore et les produits de réaction volatils et on refroidit le matériau huileux résultant dans un bain de glace et on agite avec environ 20 ml d'eau. On filtre la solution résultante sur terre de diatomées et on alcalinise le filtrat avec du bicarbonate de sodium. On recueille le solide qui se sépare, on le recristallise dans l'éthanol absolu et on le sèche dans une étuve sous vide sur P_2O_5 pendant 17 heures pour obtenir 1,6 g de 3-chloro-6-(4-pyridinyl)pyridazine, p.f. 172-173°C.

On prépare commodément les sels d'addition d'acide de la 3-chloro-6-(4-pyridinyl)pyridazine en ajoutant à un mélange de 0,5 g de 3-chloro-6-(4-pyridinyl)pyridazine dans environ 10 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié, par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide sulfurique concentré, l'acide phosphorique concentré, jusqu'à un pH d'environ 2 à 3, en refroidissant le mélange après évaporation partielle et en recueillant le sel qui a précipité, par exemple le diméthanesulfonate, le sulfate ou le phosphate respectivement. On prépare également commodément le sel d'addition d'acide en solution aqueuse en ajoutant à de l'eau, en agitant, des quantités équimolaires de 3-chloro-6-(4-pyridinyl)pyridazine et d'acide approprié, par exemple d'acide lactique ou d'acide chlorhydrique, pour préparer respectivement le lactate ou le chlorhydrate de la 3-chloro-6-(4-pyridinyl)pyridazine en solution aqueuse.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple D-1 mais en utilisant à la place du 6-(4-pyridinyl)-3-pyrida-

zinol une quantité équimolaire du 6-PY-3-pyridazinol approprié, on peut obtenir les 3-chloro-6-PY-pyridazines correspondantes des Exemples D-2 à D-6 respectivement.

- 5 D-2. 3-chloro-6-(3-pyridinyl)-3-pyridazine.
D-3. 3-chloro-6-(2-méthyl-3-pyridinyl)-3-pyridazine.
D-4. 3-chloro-6-(5-méthyl-3-pyridinyl)-3-pyridazine.
D-5. 3-chloro-6-(3-éthyl-4-pyridinyl)-3-pyridazine.
D-6. 3-chloro-6-(2,6-diméthyl-4-pyridinyl)-3-pyridazine

10 E. 3-hydrazino-6-PY-pyridazines.

E-1. 3-hydrazino-6-(4-pyridinyl)pyridazine - Dans un ballon à fond rond de 250 ml équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un tube d'entrée et d'un agitateur magnétique, on place un mélange contenant 2,8 g de 3-chloro-6-(4-pyridinyl)pyridazine, 6 ml d'hydrazine et 75 ml d'alcool isopropylique et on chauffe le mélange à reflux en agitant sous atmosphère d'azote pendant 4 heures. On distille le solvant sous vide et on reprend le résidu avec une quantité minimale d'eau. On alcalinise la solution aqueuse avec du bicarbonate de sodium solide jusqu'à ce qu'il se sépare un solide cristallin. On recristallise le solide dans l'eau et on le sèche dans une étuve sous vide sur P_2O_5 à 40°C pendant une nuit (environ 15 heures) et l'on obtient 2,0 g de 3-hydrazino-6-(4-pyridinyl)pyridazine, p.f. 178-180°C.

25 On prépare commodément les sels d'addition d'acide de la 3-hydrazino-6-(4-pyridinyl)pyridazine en ajoutant à un mélange de 1 g de 3-hydrazino-6-(4-pyridinyl)pyridazine dans environ 20 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié, par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide sulfurique
30 concentré, l'acide phosphorique concentré, jusqu'à un pH d'environ 3 à 3, en refroidissant le mélange après évaporation partielle et en recueillant le sel qui a précipité, par exemple et respectivement le diméthanesulfonate, le sulfate et le phosphate. On prépare également commodément les sels
35 d'acide en solution aqueuse en ajoutant à de l'eau, en agitant, des quantités équimolaires de la 3-hydrazino-6-(4-pyridinyl)pyridazine et de l'acide approprié, par exemple l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique, pour préparer respectivement le lactate ou le chlorhydrate de la 3-

hydrazino-6-(4-pyridinyl)pyridazine en solution aqueuse.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple E-1 mais en utilisant à la place de la 3-chloro-6-(4-pyridinyl)-3-pyridazine une quantité équimolaire de la 3-chloro-6-PY-pyridazine appropriée, on voit que l'on peut obtenir les 3-hydrazino-6-PY-pyridazines correspondantes des Exemples E-2 à E-6.

- E-2. 3-hydrazino-6-(3-pyridinyl)-pyridazine.
- E-3. 3-hydrazino-6-(2-méthyl-3-pyridinyl)-pyridazine.
- E-4. 3-hydrazino-6-(5-méthyl-3-pyridinyl)-pyridazine.
- E-5. 3-hydrazino-6-(3-éthyl-4-pyridinyl)-pyridazine.
- E-6. 3-hydrazino-6-(2,6-méthyl-4-pyridinyl)-pyridazine.

L'utilité de la 3-hydrazino-6-PY-pyridazine ou de ses sels comme agents cardiotoniques est montrée par son efficacité dans les modes opératoires d'essais pharmacologiques classiques, par exemple en provoquant une augmentation significative de la force de contraction des oreillettes et des muscles papillaires isolés de chat et en provoquant une augmentation significative de la force de contraction cardiaque chez le chien anesthésié avec des changements faibles ou minimaux de la vitesse du coeur et de la pression sanguine. Ces modes opératoires connus ont été décrits, par exemple, dans le brevet des E.U.A. no. 4.072.746.

Quand on la teste par le mode opératoire sur oreillette et muscle papillaire isolés de chat, on trouve que la 3-hydrazino-6-PY-pyridazine, à une dose de 100 μ g/ml, provoque une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force des muscles papillaires et une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force de l'oreillette droite, tout en ne provoquant qu'un faible pourcentage d'augmentation (environ 1/3 ou moins du pourcentage d'augmentation de la force de l'oreillette droite ou du muscle papillaire) de la vitesse de l'oreillette droite. Par exemple, on trouve qu'un composé préféré, la 3-hydrazino-6-(4-pyridinyl)pyridazine, quand on l'essaie à une dose de 100 μ g/ml par le mode opératoire sur oreillette et muscle papillaire de chat, provoque une augmentation de la force du muscle papillaire

de 54 % et une augmentation de la force de l'oreillette droite de 38 %.

5 Quand on l'essaie par le mode opératoire sur le chien anesthésié, la 3-hydrazino-6-PY-pyridazine à des doses intraveineuses de 0,1, 0,3, 1,0 ou 3,0 mg/kg, provoque une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force de contraction cardiaque ou contractilité cardiaque, avec seulement des changements faibles ou minimaux (moins de 25 %) de la vitesse du coeur et de la pression sanguine. On trouve par exemple que la 3-hydrazino-6-(4-pyridinyl)pyridazine quand on l'essaie aux doses indiquées ci-dessus, provoque des augmentations de la force de contraction cardiaque comprises entre environ 33 % et 142 %.

10 15 La présente invention comprend dans son domaine une composition cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque, ladite composition comprenant un support pharmaceutiquement acceptable et, comme composant actif, la 3-hydrazino-6-PY-pyridazine cardiotonique ou ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable. L'invention envisage également l'augmentation de la contractilité cardiaque chez un patient nécessitant un tel traitement, par administration à ce patient d'une quantité efficace de la 3-hydrazino-6-PY-pyridazine ou d'un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables. En pratique clinique, le composé ou son sel seront normalement administrés par voie orale ou parentérale sous une grande variété de formes posologiques.

20 25 30 35 Les compositions solides pour l'administration par voie orale comprennent les comprimés, les pilules, les poudres et les granulés. Dans de telles compositions solides, au moins l'un des composés actifs est mélangé avec au moins un diluant inerte comme l'amidon, le carbonate de calcium, le saccharose ou le lactose. Ces compositions peuvent également contenir des substances supplémentaires autres que les diluants inertes, par exemple des agents lubrifiants, comme le stéarate de magnésium, le talc, etc... Les compositions liquides pour l'administration par voie orale comprennent les émulsions, solutions, suspensions, sirops et élixirs

acceptables sur le plan pharmaceutiques contenant les diluants inertes couramment utilisés dans le domaine, comme l'eau et la paraffine liquide. A côté de ces diluants inertes, de telles compositions peuvent également contenir des adjuvants, comme des agents mouillants et de mise en suspension, et des agents édulcorants, aromatisants, des parfums et des agents de conservation. Selon l'invention, les composés préparés pour l'administration par voie orale comprennent également les capsules de matériau absorbable, comme la gélatine, contenant le composé actif, avec ou sans addition de diluants ou excipients.

Les préparations pour l'administration parentérale comprennent les solutions, suspensions et émulsions aqueuses, aqueuses-organiques et organiques, stériles. Des exemples de solvants organiques ou de milieux de mise en suspension organiques sont le propylèneglycol, polyéthylèneglycol, les huiles végétales comme l'huile d'olive et les esters organiques injectables comme l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants comme des agents de stabilisation, de conservation, des agents mouillants, émulsifiants et de mise en dispersion.

On peut les stériliser, par exemple par filtration sur un filtre retenant les bactéries, par incorporation d'agents stérilisants dans les compositions, par irradiation ou par chauffage. On peut également les fabriquer sous forme de compositions solides stériles que l'on peut dissoudre dans de l'eau stérile ou tout autre milieu injectable stérile, immédiatement avant utilisation.

Les pourcentages de composant actif dans les compositions permettant d'augmenter la contractilité cardiaque peuvent varier de façon à obtenir une dose appropriée. La dose administrée à un patient particulier est variable, selon le jugement du médecin utilisant les critères suivants : voie d'administration, durée du traitement, taille et condition du patient, puissance du composé actif et réaction du patient. Une dose efficace de composé actif ne pourra donc être déterminée que par le médecin en considérant tous ces critères et en utilisant son meilleur jugement sur le comportement du patient.

REVENDEICATIONS

5 1. 3-hydrazino-6-PY-pyridazine ou un de ses sels d'addition d'acide, où PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieurs.

2. 3-hydrazino-6-(4-pyridinyl)pyridazine ou un de ses sels d'addition d'acide.

10 3. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir la 3-chloro ou 3-bromo-6-PY-pyridazine avec l'hydrazine, où PY est tel que défini précédemment, et, si on le désire, on transforme la base libre obtenue en un de ses sels d'addition d'acide.

15 4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on prépare la 3-chloro ou 3-bromo-6-PY-pyridazine en faisant réagir la 6-PY-3-pyridazinol avec un agent de chloration ou de bromation.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'agent de chloration est l'oxychlorure de phosphore.

20 6. Composition cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque chez un patient nécessitant un tel traitement, caractérisée en ce qu'elle contient un support inerte acceptable sur le plan pharmaceutique et, comme composant actif, une quantité efficace d'un composé selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 2.

25 7. 3-chloro ou 3-bromo-6-PY-pyridazine ou un de ses sels d'addition d'acide, où PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieurs.

30 8. 3-chloro-6-(4-pyridinyl)pyridazine ou un de ses sels d'addition d'acide.