



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **Nr. 159595**

(51) Int. Cl.⁴ **C 07 D 403/10**

(21) Patentsøknad nr. **823128**
(22) Inngivelsesdag **15.09.82**
(24) Løpedag **15.09.82**
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra **18.03.83**
(44) Utlegningsdag **10.10.88**

(71)(73) Søker/Patenthaver **WARNER-LAMBERT COMPANY,**
201 Tabor Road,
Morris Plains, NJ 07950, USA.

(72) Oppfinner **ILA SIRCAR, Ann Arbor, MI,**
JAMES ARTHUR BRISTOL, Ann Arbor, MI,
USA.

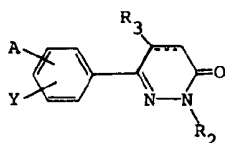
(74) Fullmektig **Cand.mag. Johan H. Gørbitz,**
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært **17.09.81, 27.07.82, 13.08.82, US,**
nr 302181, 402488, 407973.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK**
AKTIVE SUBSTITUERTE 6-FENYL-3(2H)-PYRIDAZINON-
DERIVATER.

(57) Sammendrag

Terapeutisk aktive 3(2H)-pyridazinon-forbindelser med
den generelle formel



I

hvor

== betyr en dobbelt- eller enkeltbinding mellom to karbonatomer,

R₂ og R₃ er hver hydrogen eller lavere alkyl;

Y er H, halogen, lavere alkyl eller lavere alkoksy, og

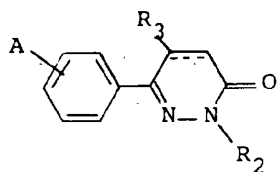
A er en eventuelt substituert, nitrogenholdig 5-leddet ring.

Forbindelsene er særlig nyttige som kardiotoniske og
antihypertensive midler.

Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner **Norsk (NO) alment tilgjengelig patentsøknad nr. 802507,**
Norsk (NO) utl.skrift nr. 136045, 142402,
BRD (DE) off.skrift nr. 2854191, 2845220.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av substituerte 4,5-dihydro-6-fenyl-3(2H)-pyridazinon-derivater og substituerte 6-fenyl-3(2H)-pyridazinon-derivater som kan benyttes som kardiotoniske midler og som antihypertensiva. Forbindelsene har den generelle formel (I):



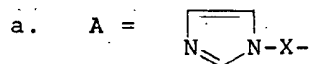
I

hvor

== betyr en dobbelt- eller enkelt-binding mellom to karbon-atomer;

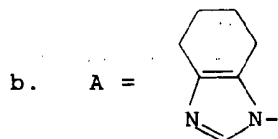
R₂ og R₃ er hver hydrogen eller lavere alkyl; og

A er en av gruppene fra a. til e., og er bundet til 3- eller 4-stillingen i fenylingen,

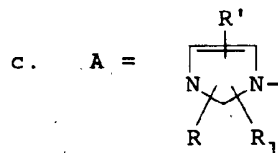


hvor X er (CH₂)_nO hvor n er 2-5;

og farmasøytisk godtagbare salter derav;



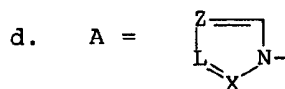
og farmasøytisk godtagbare salter derav,



hvor R₁, R' og R er uavhengig av hverandre hydrogen, CH₂OH, SCH₃, SOCH₃ eller SO₂CH₃, og er bundet til 3-stillingen i fenylingen, og farmasøytisk godtagbare salter derav,

159595

2

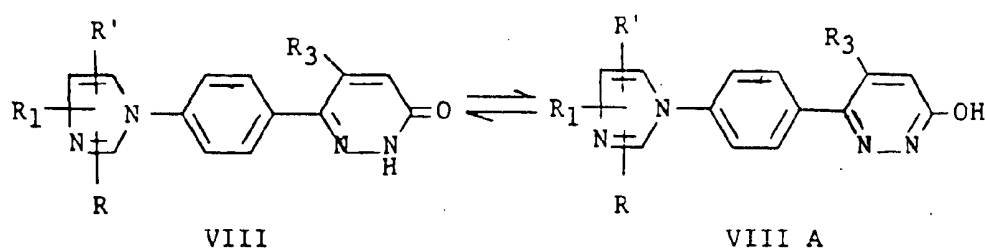


hvor i) $X = L = Z = \text{CH}$; ii) $X = Z = \text{N}$, og $L = \text{CH}$;

iii) $L = Z = \text{N}$ og $X = \text{CH}$, og farmasøytisk godtagbare salter derav,

e. A er som i (c) og er bundet til 4-stilling i fenylringen, og farmasøytisk godtagbare salter derav.

Forbindelsene med formel I hvor R_2 er hydrogen, kan foreligge i tautomere former, f.eks. 6-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyll-3-(2H)-pyridazinoner med formel VIII og/eller 6-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyll-3-pyridazinoler med formel VIIIA,



Kardiotoniske preparater som øker kardial kontraktilitet, består av en virksom mengde av forbindelsen I og en farmasøytisk godtagbar bærer.

Fremgangsmåten for fremstilling av pyridazinoner (I) er illustrert i kravet og består i å omsette passende substituerte γ -oksobenzenbutansyre med passende substituerte hydraziner slik at det oppnås substituerte 4,5-dihydro-6-fenyl-3(2H)-pyridazinoner som kan dehydrogeneres til det ønskede produkt. Dette kan skje etter kjente dehydrogeneringsmetoder som bromering-dehydrobromering, edelmetallkatalysert dehydrogenering så som palladiumkatalysert dehydrogenering eller oksydasjon-reduksjon med MnO_2 , eller m-nitrobenzensulfonsyre som reagens i henhold til den standardteknikk som er beskrevet av W.V. Curran og A. Ross, J. Med. Chem., 17, 273 (1974).

Forbindelsene med formel (I) kan benyttes både i form av den fri base og som syreaddisjonssalter. Syreaddisjonssaltene representerer en mer hensiktsmessig bruksform, og er i praksis likeverdige med baseformen. Fremstilling av sulfat, fosfat eller metansulfonatsaltene har vist seg hensiktsmessige. Andre passende farmasøytisk godtagbare salter kan imidlertid også oppnås med mineralsyrer som saltsyre og sulfaminsyre og organiske syrer som etansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre og lignende.

Syreaddisjonssaltene av de nevnte baser fremstilles enten ved å løse den fri base i vann eller vandig alkohol-løsning, eller andre egnede løsningsmidler som inneholder den passende syre, og isolere saltene ved inndampning av løsningen, eller ved å omsette basen og syren i et organisk løsningsmiddel hvor saltet utfelles direkte eller oppnås ved konsentrering av løsningen.

I norsk patent 142 402 beskrives pyridazinoner hvor benzimidazol-gruppen er bundet til pyridazinon-ringen fra fenylgruppen av det bicykliske ringsystem. I motsetning til forbindelsene fremstilt ifølge det nevnte patent, har forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen en fenylgruppe bundet til pyridazinon-ringen, og denne fenylgruppe er videre substituert, for eksempel med en tetrahydrobenzimidazol-gruppe som angitt i avsnitt b ovenfor i innledningen.

I norsk ansøking 80 2507 beskrives forbindelser hvor en pyridylring er knyttet direkte til 6-stillingen i pyridazinon-molekylet. Forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse har derimot en fenylgruppe bundet til pyridazinon-ringen og en ytterligere heterocyklisk ring bundet til fenylgruppen.

Tysk offentliggjørelsesskrift 28 54 191 inneholder også forbindelser med en helt annen struktur enn de som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse. Således har alle forbindelsene ifølge offentliggjørelsesskriftet en p-alkanoylaminogruppe på fenylgruppen bundet til pyridazinon-ringen. Det er ikke angitt noe om at en heterocyklisk ring kan anvendes istedenfor p-alkanoylaminogruppen.

Tysk offentliggjørelsesskrift 28 45 220 angår forbindelser hvor en pyridazinon-ring er substituert med et kinolin- eller indol-ringsystem.

Forøvrig nevnes intet om noen kardiotonisk virkning.

I norsk patent 136 045 er det tale om forbindelser som har en viss likhet med forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, men substituenten på fenylgruppen er klart forskjellig fra substituenten i henhold til foreliggende oppfinnelse. Dessuten kan fenylgruppen ifølge 136 045 inneholde opptil 5 substituenten. Heller ikke i dette norske patent er det tale om noen kardiotonisk virkning.

Eksempel 1

a) Metyl-4-(1H-imidazol-1-yl)- β -oksobenzenpropanoat(mellomprodukt)

En løsning av 4-(1H-imidazol-1-yl)acetofenon (24,2 g, 0,13 mol) i tetrahydrofuran (250 ml) ble tilsatt til en suspensjon av 50% NaH (6,7 g) i tetrahydrofuran (70 ml) under omrøring. Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Dimetylkarbonat (30 ml) ble tilsatt hvorpå blandingen ble tilbaketilbakebehandlet over natten. Det faste stoff ble frafiltrert, residuet behandlet med vann og nøytralisert med eddiksyre. Det derved oppnådde faste stoff ble frafiltrert og omkrystallisert fra en metanol-eter blanding og førte til 15,0 g av produktet metyl-4-(1H-imidazol-1-yl)- β -oksobenzenpropanoat.

b) 4-(1H-imidazol-1-yl)- γ -oksobenzenbutansyre (mellomprodukt)

En løsning av metyl-4-(1H-imidazol-1-yl)- β -oksobenzenpropanoat (6,1 g, 0,025 mol) i tetrahydrofuran (65 ml) ble langsomt tilsatt til en omrørt suspensjon av 50% NaH (1,2 g, 0,025 mol) i tetrahydrofuran (20 ml) og løsningen omrørt i nok 1 time. Etylbromacetat (4,5 g) ble tilsatt og blandingen tilbaketilbakebehandlet i 7-8 timer. Tetrahydrofuranet ble fjernet og residuet behandlet med vann, hvorpå det organiske material ble ekstrahert med eter. Residuet oppnådd etter fjerning av eter ble hydrolysert ved oppvarming med 6N HCl i 8 timer. Den rå syre ble tilslutt utkrystallisert fra dimetylformamid, hvorved 3,3 g av produktet 4-(1H-imidazol-1-yl)- γ -oksobenzenbutansyre ble oppnådd.

c) 4,5-dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinon

En løsning av 4,5 g av 4-(1H-imidazol-1-yl)- γ -okso-benzenbutansyre i etanol (60 ml) ble oppvarmet under tilbake-løpskjøling med 85% hydrazinhydrat (2,5 ml) i 17 timer.

Alkoholen ble fordampet og residuet behandlet med vann og deretter filtrert. Råproduktet ble tilslutt utkrystallisert fra etanol, hvilket førte til 3,5 g av produktet 4,5-dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinon:

smp. 206-207°C (dekomp.).

Analyse beregnet for $C_{13}H_{12}N_4O$; C, 65,00; H, 5,00; N, 23,33

Funnet: C, 65,06; H, 5,35; N, 23,39

På lignende måte ga omsetningen av 4-(4-hydroksymetyl-1H-imidazol-1-yl)- γ -oksobenzenbutansyre med hydrazinhydrat etter samme fremgangsmåte 4,5-dihydro-6-[4-(4-hydroksymetyl-1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)pyridazinon (1d), smp. 213,5-215°C.

159595

6

Eksempel 2

4,5-dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-5-metyl-3(2H)-pyridazinon

En suspensjon av KCN (6,6 g i 8 ml vann) ble langsomt tilsatt til en omrørt løsning av en blanding av 4-(1H-imidazol-1-yl)benzaldehyd (17,2 g), p-toluensulfonsyre (19 g) og morfolin (11,4 g) i dioksan (100 ml). Blandingen ble tilbakeførsbehandlet i 3 timer, konsentrert til halvparten av det opprinnelige volum og helt over i mettet K_2CO_3 -løsning. Oljen ble ekstrahert med CH_2Cl_2 som deretter ble ekstrahert med vann, tørket og inndampet til en olje som ble filtrert gjennom kiselgel. Oljen ble tilslutt utkrystallisert fra eter.

Til en omrørt løsning av det oppnådde [4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-4-morfolinacetonitril i THF (120 ml) ble det tilsatt 30 dråper 30% KOH i metanol, og deretter langsomt krotonitril (4,2 g) i løpet av 15 minutter, hvorpå den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 minutter. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum, residuet behandlet med vann og oljen ekstrahert med CH_2Cl_2 . Metylenkloridekstraktet ble vasket med vann, tørket og konsentrert til en høyviskøs gummiaktig masse.

Denne ble løst i 30 ml 6N HCl og behandlet i 6 timer på et dampbad. Den rødlige løsning ble inndampet til tørrhet i vakuum, residuet tatt opp i 150 ml absolutt etanol, oppvarmet på dampbad i 15 minutter og deretter avkjølt. De uorganiske salter ble deretter frafiltrert og filtratet anvendt direkte i det neste trinn. Filtratet ble oppvarmet med 85% hydrazinhydrat (4 ml) i 4 timer under tilbakeførskjøling. Løsningen ble avkjølt, fortynnet med vann og filtrert. Faststoffet ble krystallisert fra etanol/tetrahydrofuran og førte til 2,8 g av produktet 4,5-dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-5-metyl-3(2H)-pyridazinon: smp. 197-198°C.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{14}N_4O$: C, 66,12; H, 5,55; N, 22,04

Funnet: C, 66,12; H, 5,54; N, 21,05

Eksempel 3

4,5-dihydro-6-[4-(2-metyltio-1H-imidazol-1-yl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (10 g, 0,053 mol) i N,N-dimetylformamid (200 ml)

ble tilsatt til en iskald løsning av 1,1'-tiokarbonyldiimidazol (10 g, 0,056 mol) i N,N-dimetylformamid (50 ml) over en 3 timers periode. Reaksjonsblandingen ble langsomt oppvarmet til romtemperatur og deretter omrørt i ytterligere 1/2 time. Løsningen ble fortynnet med 800 ml vann, avkjølt, filtrert og luft-tørket til 10,8 g av det rene isotiocyanatet, smp. 181-182,5°C.

En løsning av 10 g av isotiocyanatet i N,N-dimetylformamid (60 ml) ble dråpevis tilsatt til en løsning av aminoacetaldehyd-dietyl-acetal (7,17 g) i N,N-dimetylformamid (20 ml) og deretter oppvarmet 2 timer ved 80°C. Dimetylformamidet ble deretter avdestillert under forminsket trykk og residuet oppvarmet med 100 ml 10% HCl i 1/2 time under tilbakeløpskjøling. Etter avkjøling ble det faste stoff frafiltrert, vasket med vann og tilslutt krystallisert. Dette ga 7 g 4,5-dihydro-6-[4-(2-merkaptio-1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, smp. 310-312,5°C (dekomp.).

En løsning av ovennevnte forbindelse (2,97 g) i N,N-dimetylformamid (50 ml) ble behandlet med CH₃I (4,6 g). DMF ble fjernet ved destillasjon og residuet behandlet med vann. Løsningen ble deretter gjort basisk og det krystallinske materialet frafiltrert, hvorved det ble oppnådd 1,75 g av produktet 4,5-dihydro-6-[4-(2-metyltio-1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, smp. 155-156°C.

En løsning av 4,5-dihydro-6-[4-(2-metyltio-1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (2,08 g) i kloroform (30 ml) ble oksydert med m-klor-perbenzoesyre (1,56 g) ved 0°C, hvilket ga 1,45 g av produktet 4,5-dihydro-6-[4-(2-metylsulfinyl-1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (3b), smp. 187-188°C.

På lignende måte ble en løsning av 4,5-dihydro-6-[4-(2-metyltio-1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (1,68 g) i kloroform (15 ml) oksydert med m-klor-perbenzoesyre (2,55 g) ved romtemperatur. Dette førte til 1,54 g av produktet 4,5-dihydro-6-[4-(2-metylsulfonyl-1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, (3c), smp. 200-201°C.

159595

8

Eksempel 4

a) Metyl-3-(1H-imidazol-1-yl)- β -oksobenzenpropanoat (mellomprodukt)

En løsning av 3-(1H-imidazol-1-yl)acetofenon (53,4 g, 0,28 mol) i tetrahydrofuran (300 ml) ble tilsatt til en suspensjon av 60% NaH (11,6 g) i tetrahydrofuran (90 ml) under omrøring. Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Dimetylkarbonat (70 ml) ble tilsatt, hvorpå blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling over natten. Det faste stoff ble frafiltrert og residuet behandlet med vann, nøytralisert med eddiksyre og oljen ekstrahert med etylacetat. Etylacetatekstraktet ble filtrert gjennom kiselgel og inn-dampet til 29,8 g av produktet metyl-3-(1H-imidazol-yl)- β -oksobenzenpropanoat.

b) 3-(1H-imidazol-1-yl)- γ -oksobenzenbutansyre (mellomprodukt)

En løsning av metyl-3-(1H-imidazol-1-yl)- β -oksobenzenpropanoat (29,1 g, 0,12 mol) i tetrahydrofuran (200 ml) ble langsomt tilsatt til en omrørt suspensjon av 60% NaH (5,1 g, 0,12 mol) i tetrahydrofuran (75 ml) og løsningen omrørt ytterligere i 1 time. Etylbromacetat (21,1 g) ble tilsatt, hvorpå blandingen ble tilbakeløpsbehandlet 7-8 timer. Tetrahydrofuranet ble fjernet og residuet behandlet med vann, hvorpå det organiske materiale ble ekstrahert med eter. Eteren ble deretter fjernet og det oppnådde residuum hydrolysert ved oppvarming med 6N HCl i 8 timer. Den rå syre ble tilslutt krystallisert fra vann, hvorved det ble oppnådd 12,3 g av produktet 3-(1H-imidazol-1-yl)- γ -oksobenzenbutansyre, smp. 140,5-142°C.

c) 4,5-dihydro-6-[3-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av 5,2 g 3-(1H-imidazol-1-yl)- γ -oksobenzenbutansyre i etanol (60 ml) ble oppvarmet med 85% hydrazinhydrat (1,8 g) under tilbakeløpskjøling i 4 timer. Alkoholene

ble fordampet, og residuet behandlet med vann og filtrert. Råproduktet ble tilslutt krystallisert fra etanol og ga 2,9 g av produktet 4,5-dihydro-6-[3-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, smp. 190-190,5°C.

Analyse beregnet for $C_{13}H_{12}N_4O$: C, 64,98; H, 5,03; N, 23,39
Funnet: C, 65,02; H, 5,08; N, 23,33

Eksempel 5

a) 4-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-γ-oksobenzenbutansyre (mellomprodukt)

En løsning av 4-fluor-γ-oksobenzenbutansyre (20 g, 0,1 mol) og 5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol (12,2 g, 0,1 mol) i DMSO (50 ml) ble dråpevis tilsatt til en suspensjon av 50% NaH (9,6 g, 0,2 mol) i toluen (20 ml) under omrøring ved en temperatur som ble holdt ved ca 30°C. Ved dette punkt ble den tilsatt mer DMSO (50 ml) og blandingen omrørt ved romtemperatur over natten og deretter under oppvarming til 100-110°C i 18 timer. Løsningen ble avkjølt, ekstrahert med eter og den vandige løsning justert til pH ~ 5. Det oppnådde faststoff ble deretter frafiltrert, vasket med vann og krystallisert fra DMF, hvilket resulterte i 10 g av produktet 4-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-γ-oksobenzenbutansyre, smp. 234-235°C.

b) 4,5-dihydro-6-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En blanding av 9 g 4-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-γ-oksobenzenbutansyre og 3,5 g hydrazinhydrat i 80 ml etanol ble oppvarmet i 6 timer under tilbakeløpskjøling. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt og filtrert. Råproduktet ble krystallisert fra 2-metoksyetanol og ga 4,5 g av produktet 4,5-dihydro-6-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, smp. 296-297°C.

159595

10

Analyse beregnet for $C_{17}H_{18}N_4O \cdot 0,1H_2O$:

C, 68,88; H, 6,14; N, 18,90

Funnet: C, 68,84; H, 6,40; N, 18,50

Eksempel 6

4,5-dihydro-6-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinon

En løsning av 15 g 4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)- γ -okso-benzenbutansyre [smp. 234-235°C, oppnådd fra 4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)acetofenon etter fremgangsmåten i eksemplene 1 og 2] i etanol (100 ml) ble oppvarmet med 85% hydrazinhydrat (5,4 g) i 6 timer under tilbakeløpskjøling. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og faststoffet frafiltrert, vasket med fortynnet $NaHCO_3$ -løsning og deretter med vann, og tilslutt krystallisert fra DMF til 8,3 g av produktet 4,5-dihydro-6-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, smp. 311-312°C (dekomp.).

Analyse beregnet for $C_{12}H_{11}N_5O \cdot 0,1 \cdot DMF$

C, 59,43; H, 4,74; N, 28,74

Funnet: C, 59,30; H, 4,59; N, 28,85

Eksempel 7

4,5-dihydro-6-[4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En blanding av 6-(4-aminofenyl)-3(2H)-pyridazinon (3,78 g, 0,02 mol) og diformylhydrazin (1,76, 0,02 mol) ble oppvarmet i blanding ved 220°C i 6 timer. Den faste masse ble kromatografert og tilslutt krystallisert fra acetonitril/metanol til produktet 4,5-dihydro-6-[4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, smp. 292,5-293°C (dekomp.).

Analyse beregnet for $C_{12}H_{11}N_5O$: C, 59,74; H, 4,60; N, 29,03

Funnet: C, 59,66; H, 4,61; N, 29,27

Eksempel 8

4,5-dihydro-6-[4-(1H-pyrrol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En blanding av 6-(4-aminofenyl)-3(2H)-pyridazinon (3,7 g) og 2,5-dimetoksytetrahydrofuran (2,6 g) i iseddik (37 ml) ble oppvarmet i 4 timer under tilbakeløpskjøling. Reaksjonsblanding ble avkjølt, filtrert og faststoffet vasket med etanol og tilslutt omkrystallisert fra metanol til 1,2 g av produktet 4,5-dihydro-6-[4-(1H)-pyrrol-1-yl]fenyl]-3(2H)-pyridazinon, smp. 222-223°C.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{13}N_3O$: C, 70,27; H, 5,48; N, 17,56
Funnet: C, 70,50; H, 5,40; N, 17,60

Eksempel 9

4,5-dihydro-6-[4-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoksy]fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Kalium-t-butoksyd (0,56 g, 0,5 mmol) ble tilsatt til en løsning av imidazol (0,34 g, 0,5 mmol) i tørr DMF (10 ml) under N_2 . Den resulterende blanding ble omrørt til den var homogen og deretter 5 minutter til. En løsning av 4,5-dihydro-6-(2-kloretoksyfenyl)-3(2H)-pyridazinon (1,27 g, 0,5 mmol) i tørr DMF (20 ml) ble tilsatt i en porsjon og den resulterende blanding oppvarmet og omrørt i 12 timer ved 60°C. DMF ble deretter avdestillert og residuet tatt opp i kloroform. Kloroformløsningen ble ekstrahert med 5% vandig HCl. Det vandige ekstrakt ble gjort basisk med 10% natriumkarbonat og ekstrahert flere ganger med metylenklorid. Metylenkloridet ble fordampet, og etterlot 0,45 g av produktet 4,5-dihydro-6-[4-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoksyfenyl]-3(2H)-pyridazinon i form av et amorft fast stoff.

Eksempel 10

6-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Brom (1,6 ml) ble dråpevis tilsatt til en løsning av 4,5-dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (3,5 g) i iseddik (25 ml) ved 80°C. Blandingen ble oppvarmet i

159595

12

6 timer for å fullføre reaksjonen. Det faste stoff ble frafiltrert, vasket med eter og omdannet til den fri base som deretter ble utkrystallisert fra etanol og ga 1,1 g av produktet 6-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, smp. 244-245°C.

Analyse beregnet for $C_{13}H_{10}N_4O \cdot 1/5H_2O$:

C, 64,56; H, 4,30; N, 23,17; H_2O , 1,49

Funnet:

C, 64,30; H, 4,36; N, 23,04; H_2O , 1,11

Eksempel 11

6-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-5-metyl-3(2H)-pyridazinon

En løsning av 3,6 g 4,5-dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)-fenyl]-5-metyl-3(2H)-pyridazinon i en blanding av dioksan (100 ml) og N,N-dimetylformamid (25 ml) ble oppvarmet med 12 g MnO_2 til 90°C over natten. Temperaturen ble så hevet til 105°C og holdt ved denne temperatur i 4 timer. Det uorganiske faststoff ble deretter frafiltrert og vasket grundig med varm dioksan. Filtratet og vaskeløsningene ble samlet, inndampet i vakuum og residuet utkrystallisert fra metanol og tetrahydrofuran, hvilket førte til 2,1 g av produktet 6-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-5-metyl-3(2H)-pyridazinon, smp. 284-286°C.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{12}N_4O$: C, 66,65; H, 4,79; N, 22,21

Funnet : C, 66,22; H, 4,59; N, 22,06

Eksempel 12

6-[3-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av brom (0,7 ml) i eddiksyre (20 ml) ble dråpevis tilsatt til en løsning av 2,6 g 4,5-dihydro-6-[3-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon i eddiksyre (85 ml) ved 90-95°. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbake-løpskjøling i 3,5 timer. Etter avkjøling ble det faste stoff frafiltrert og vasket med eter og deretter omdannet til den fri base som krystalliserte fra etanol og ga 1,3 g av produktet 6-[3-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, smp. 234,5-235,5°C.

Analyse beregnet for $C_{13}H_{10}N_4O$: C, 65,53; H, 4,23; N, 23,52

Funnet: C, 65,44; H, 4,66; N, 23,73

Eksempel 13

6-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av brom (1 g) i 10 ml eddiksyre ble dråpevis tilsatt til en løsning av 1,6 g 4,5-dihydro-6-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon i 40 ml eddiksyre ved 86-88°C. Blandingen ble deretter oppvarmet til 100°C i 4-5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og faststoffet frafiltrert, vasket med eter, og lufttørket. Det derved oppnådde hydrobromidsalt ble omdannet til den fri base som ble utkrystallisert fra etanol og ga 0,6 g av produktet 6-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, smp. 266-267°C.

Analyse beregnet for $C_{17}H_{16}N_4O \cdot 0,1H_2O$

C, 69,35; H, 5,50; N, 10,03

Funnet:

C, 69,25; H, 5,36; N, 19,03

Eksempel 14

6-[4-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoksy]fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av brom (0,6 g) i eddiksyre (6 ml) ble dråpevis tilsatt til en løsning av 4,5-dihydro-6-[4-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoksy]fenyl]-3(2H)-pyridazinon (2,84, 0,01 mol) i eddiksyre (56 ml) ved 90°C. Blandingen ble deretter oppvarmet til 100°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og faststoffet frafiltrert, vasket med eter og lufttørket. Det derved oppnådde hydrobromidsalt ble omdannet til den fri base som ble utkrystallisert fra etanol og ga 1,2 g av produktet 6-[4-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoksy]fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Anvendeligheten av forbindelsene som kardiotoniske midler er blitt demonstrert ved deres effekt under farmakologiske standard-tester, hvor de for eksempel forårsaker en markert økning av den myokardiale kontraktilitet i pentobarbital-anestetiserte hunder med lave eller minimale forandringer i hjerterytme og blodtrykk. Test-metoden er beskrevet i de etterfølgende avsnitt.

Undersøkelse av in vivo myokardial inotropisk aktivitet på anestetisert hund

Undersøkelsen består i bestemmelse av virkningene av økende intravenøse doser på den myokardiale kontraktilitet (dp/dt maks. av venstre ventrikkels blodtrykk), hjerterytme og aortas blodtrykk på pentobarbital-anestetisert hund.

Metoder

Voksne bastard-hunder av begge kjønn anestetiseres med pentobarbital, 35 mg/kg i.v. og holdes deretter anestetisert ved kontinuerlig infusjon av pentobarbital, 3,5 mg/kg/time. Trakea intuberes men dyrene gis anledning til spontan pusting. En kanyle føres inn i femoralvenen for tilførsel av testforbindelsene. En Millar kateterspiss-trykktransducer eller et væskefylt kateter føres inn i aorta ascendens via femoralarterien for måling av aortas blodtrykk. En Millar kateterspiss-trykktransducer sendes inn i den venstre ventrikkel via den venstre arteria carotis for måling av venstre ventrikkels blodtrykk. Nålelektroder anbringes subkutant for registrering av et avledning II elektro kardiogram (EKG).

Venstre ventrikkels og aortas blodtrykk registreres med en kurveskriver. Pulsfrekvens måles med et biotachymeter utløst fra elektrokardiogrammets R-bølge, og den første deriverte av venstre ventrikkels blodtrykk (dp/dt) med en differensialforsterker koblet til den korresponderende trykkforsterker. En periode på minst 30 minutter benyttes for å oppnå kontrolldata før tilførsel av test-forbindelsen.

Avhengig av løseligheten, løses forbindelsene i 0,9% saltoppløsning eller i fortynnet HCl eller NaOH (0,1 eller 1,0 N) og fortynnes til ønsket volum med normal saltoppløsning. Etanol eller dimetylacetamid kan benyttes som løsningsmiddel dersom det kan fremstilles passende fortynninger. Ved behov gis også passende "vehicle controls".

Hver dose av testforbindelsen gis i et volum på 0,1 ml/kg i løpet av 1 minutt.

Når forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen testes på anestetisert hund etter den ovenfor beskrevne metode ved intravenøs tilførsel av ca. 0,01-0,31 mg/kg/min., forårsaker de signifikante doseavhengige økninger i hjertekontraktiliteten ledsaget av lave eller minimale forandringer i hjerterytme og blodtrykk.

Test-resultater av 4,5-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon på anestetisert hund

% Forandring

Eksempel	Dose mg/kg	Myokardial kontraktilitet	Hjerterytme	Blodtrykk
1c	0,01	9	-4,0	-2,0
	0,03	32	-4,0	-6,0
	0,10	57	-1,0	-10,5
	0,31	87	2,0	-21,5
4c	0,01	6	-2,0	1,0
	0,10	36	-1,0	-1,0
	0,30	71	2,0	-8,0
	1,0	114	11,0	-20,0
5b	0,01	10	-3,0	-2,5
	0,03	21	-15,0	-7,0
	0,10	51	-17,0	-11,0
	0,31	95	-18,0	-17,0
	1,0	127	-7,0	-27,0

Test-resultater av 6-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon på anestetisert hund

% Forandring

Eksempel	Dose mg/kg	Myokardial kontraktilitet	Hjerterytme	Blodtrykk
10	0,01	3	0,0	0,0
	0,03	15	6,0	-1,5
	0,10	40	16,0	-6,0
	0,31	78	32,0	-9,0

Nytten av forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen som antihypertensive midler er vist gjennom deres effekt i standardiserte farmakologiske tester, hvor de for eksempel forårsaker en signifikant nedsettelse av det arterielle middelblodtrykk i bevisste rotter. Denne test er beskrevet i det følgende.

Fremgangsmåte for direkte registrering av aortas blodtrykk og hjerterytme i bevisste rotter

Den kontinuerlige registrering av pulsasjonsblodtrykket til fritt bevegelige, bevisste rotter, kirurgisk forsynt med polyetylenkanyler, ble oppnådd ved hjelp av CADCS (computer assisted data capture scheme). Teknikkens grunnelementer er kanuleringsmetoden og CADCS.

Kanuleringsmetode: Rotter ble anestetisert med Telazol (1:1 tiletamin HCl og zolazepam HCl; WL/PD, Ann Arbor, MI) 20-40 mg/kg i.m. og aorta descendens blottlagt med et midtlinjesnitt. Kanyler av polyetylenslange (Clay Adams, Parsippany, NJ) ble ført inn i aorta via et trangt punksjonshull nedenfor renalarteriene. Punksjonshullet ble gjort med en 23 G engangsnål med en del av aorta avklemt ovenfor og nedenfor punksjonsstedet. Kanylen, som besto av PE100 (0,86 mm ID) kropp og en PE50 (0,58 mm ID) spiss, var festet til en trokar, innført gjennom m. psoas og ført subkutant langs midtlinjen av ryggen og ut mellom ørene. Kanylen ble forankret til m. psoas og mellom scapula (3-0 "green braided suture"; Deknatel, Queens Village, NY). Midtlinjesnittet ble lukket i to trinn (muskel først, deretter hud) med sammenhengende over-og over-suturer (4-0 "chronic"; Ethicon, Somerville, NJ). Hver enkelt rotte ble deretter gitt penicillin 30.000 enheter subkutant (penicillin G Procain steril suspensjon; Parke-Davis, Detroit, MI).

Rottene ble utstyrt med et sele-arrangement for å beskytte kanylen og gi dyret relativt fri bevegelse. Selene ble fremstillet av "krok- og løkke-tape" av nylon (Velcro, Manchester, NH) som ble limt fast til en metallplate, hvortil det ble anbrakt spiralfjærer (18-8 rustfritt stål, Paragon Spring; Chicago, IL) festet til messing-svivler (BRS/LVE, Bellville, MD). Hver av polyetylenkanylene ble ført gjennom en fjær og forbundet via en svivel til en trykktransducer

(modell P23Gb; Statham Instruments; Hata Rey, Puerto Rico) og en infusjonspumpe (Sage modell 234-7; Orion Research, Cambridge, MA) ved hjelp av PE100 slange. Under forsøket fikk hver rotte en langsom kontinuerlig infusjon av heparinisert saltoppløsning (ca 400 eller 40 enheter heparin pr døgn) for å hindre koagulering. Ytterligere "spylinger" av kanylen med heparinisert saltoppløsning ble foretatt når aortas pulstrykk (systolisk-diastolisk) falt under 25 mm Hg.

CADCS: Pulsblodtrykket og hjerterytmen til 32 rotter ble overvåket hvert minutt ved hjelp av to laboratorie mikro-maskiner som kommuniserte direkte med en datamaskin. Dataene ble først lagret på datakonsentrator-platen og deretter overført til et magnetbånd for analyse og rapport-utskrift av hovedmaskinen (Varian V-74 eller IBM). Totalt innebar dette opplegg modulering av primærsignalene fra trykktransducere, generering av primærdatabe for systolisk, diastolisk og middelblodtrykk samt hjerterytme hvert minutt av de interne mikro-maskinene, og lagring, analyse og rapport-utskrift av hoveddatamaskinen.

Transducerne ble koblet til moduler med analog signal inngang. Modulene forsynte transducerne med en regulert eksitasjons-spenning, ga den nødvendige forsterkning for tilkobling av mikroprosessorene og aktiv lavpassfiltrering til kompensasjon for den trykkbølge-forvrengning som oppsto i det fleksible, væskefylte, trange kanylerom. Forvrengningen utgjorde 22-26 Hz og ga en pålitelig bestemmelse av både systolisk og diastolisk blodtrykk.

Mikromaskinene (en for hver av de to grupper på 16 rotter) ble koblet til de enkelte komponenter via tilkoblingsmoduler som besto av en analog-til-digital omformer for trykkbølgesignalene og digitale innganger for doserings- og markør-bryterne. Mikromaskinene styrte den sekvensielle data-innsamling fra de tilkoblede moduler via en intern, synkron klokkesletts/tidsakse-generator. Med tidsakse-generatoren som referanse, ble blodtryksverdier og status for markør-bryter for hver av de 32 stasjoner registrert hvert 10 msek. Mikro-computeren behandlet hver blodtrykksprøve etter hvert som de

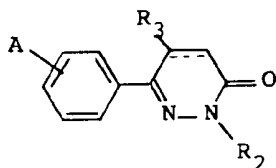
ble mottatt og ga "løpende gjennomsnitt"-verdier for hjerterytme og middel-, systolisk- og diastolisk blodtrykk.

Ved den ovenfor beskrevne undersøkelsesmetode ga forbindelsene med formel I eller farmasøytisk godtagbare syreaddisjonsalter derav, f.eks. eksempel 1c, 1g, 2, 3, 3b, 3c, 4c, 5b, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ved 1, 3, 10 og 30 mg/kg dosering, en signifikant reduksjon av aortas blodtrykk.

Bestemmelsen av de numeriske kardiotoniske data for andre forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen kan utføres uten omfattende eksperimentering etter den beskrevne fremgangsmåte av personer med erfaring i farmakologiske testmetoder.

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutiske aktive forbindelser med den generelle formel:



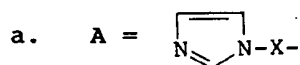
I

hvor

== betyr en dobbelt- eller enkelt-binding mellom to karbon-atomer;

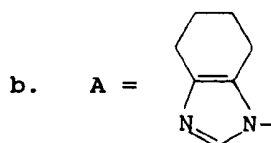
R₂ og R₃ er hver hydrogen eller lavere alkyl; og

A er en av gruppene fra a. til e., og er bundet til 3- eller 4-stillingen i fenylringen,

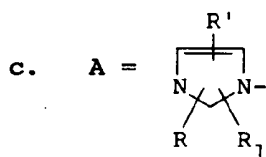


hvor X er (CH₂)_nO hvor n er 2-5;

og farmasøytisk godtagbare salter derav;



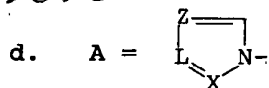
og farmasøytisk godtagbare salter derav,



hvor R₁, R' og R er uavhengig av hverandre hydrogen, CH₂OH, SCH₃, SOCH₃ eller SO₂CH₃, og er bundet til 3-stillingen i fenylringen, og farmasøytisk godtagbare salter derav,

159595

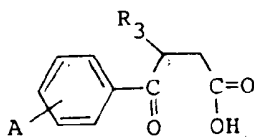
20



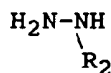
hvor i) $X = L = Z = CH$; ii) $X = Z = N$, og $L = CH$;

iii) $L = Z = N$ og $X = CH$, og farmasøytisk godtagbare salter derav,

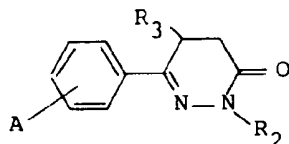
e. A er som i (c) og er bundet til 4-stilling i fenytringen, og farmasøytisk godtagbare salter derav, karakterisert ved at en substituert gamma-okso-benzenbutansyre med den generelle formel



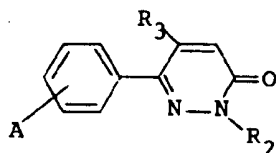
hvor A og R_3 er som angitt ovenfor, omsettes med et substituert hydrazin med den generelle formel



hvor R_2 er som angitt ovenfor, for å danne en forbindelse med den generelle formel



og eventuelt dehydrogeneres denne for å danne en forbindelse med formelen



hvor A , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor, og om ønsket omdannes den erholdte forbindelsen med formel I til et farmasøytisk godtagbart salt.