



F1000101881B

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 101881 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 15.09.1998

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

C 07D 237/20, 401/04, 409/04

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 905663
 (22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 15.11.1990
 (24) Alkupaivä - Löpdag 15.11.1990
 (41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 18.05.1991
 (32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

17.11.1989 FR 8915137 P

15.06.1990 FR 9007533 P

(73) Haltija - Innehavare

1. Sanofi, 32-34, rue Marbeuf, 75008 Paris, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Boige grain, Robert, Lou Pradas N 20, 34830 Clapiers, France, (FR)
2. Brodin, Roger, 26 Mas des Bruyeres, Avenue de Monsieur Teste, 34070 Montpellier, France, (FR)
3. Kan, Jean Paul, 7, rue du Vallon, 34830 Clapiers, France, (FR)
4. Olliero, Dominique, 12, Allée Jeanne Bourgeois, Hameau de l'Aiguelongue, 34100 Montpellier, France, (FR)
5. Wermuth, Camille Georges, 3, rue de la Cote d'Azur, 67100 Strasbourg, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab, Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

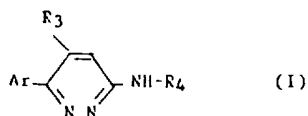
Menetelmä 3-aminopyridatsiinijohdannaisten valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia asetyylikoliiniluonteisten reseptorien ligandeina
Förfarande för framställning av 3-aminopyridazinderivat, vilka är användbara som ligander av acetylkolinaktiga receptorer

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 382634, EP A 382635

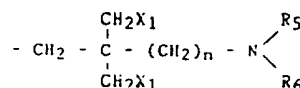
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää pyridatsiini-johdannaisten saamiseksi, joiden kaava on:

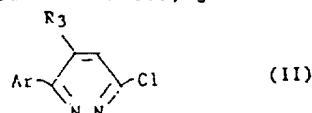


jossa:

Ar on fenyyli, joka on substituoitu R₁:llä ja R₂:llä tai heterosyklisellä radikaalilla, kuten pyridiylillä, joka on substituoimaton tai substituoitu metyyllillä tai metoksilla, tai tienyyllillä, joka on substituoimaton tai substituoitu kloorilla, metyyllillä tai metoksilla; R₁ ja R₂ tarkoittavat kumpikin toisistaan riippumatta vetyä, halogeeniatomia, trifluorimetyyli-ryhmää, hydroksyyli-ryhmää, C₁-C₄-alkoksi-ryhmää tai C₁-C₄-alkyyli-ryhmää; R₃ on suoraketjuinen tai haarautunut C₁-C₄-alkyyli-ryhmä, C₃-C₇-sykloalkyyli, bentsyyli, fenetyyli tai radikaali Ar', jolloin Ar' on R₁:llä ja R₂:llä substituoitu fenyyli; R₄ on ryhmä, jonka kaava on:

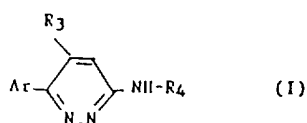


jossa n = 0 tai 1 ja X₁ on vety tai metyyli; R₅ on suoraketjuinen C₁-C₆-alkyyli-ryhmä; R₆ on suoraketjuinen C₁-C₆-alkyyli-ryhmä; tai R₅ ja R₆ muodostavat sen typpi-atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, heterosyklin, joka on morfoliini, pyrroliidiini tai piperidiini; sekä näiden yhdisteiden epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa muodostettujen suolojen saamiseksi. Keksinnön mukaan amiini, jonka kaava on R₄NH₂, jossa R₄ tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan 6-klooripyridatsiinin kanssa, jonka kaava on:

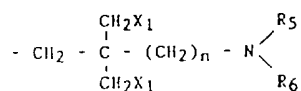


jossa Ar ja R₃ tarkoittaa samaa kuin edellä, minkä jälkeen näin saatu yhdiste haluttaessa muutetaan suolakseen epäorgaanista tai orgaanista happoa käyttäen.

Uppfinningen avser ett förfarande för erhållande av pyridazinderivat med formeln:



vari Ar är fenyl, som substituerats med R_1 och R_2 eller med en heterocyklisk radikal, såsom pyridyl, vilken är osubstituerad eller substituerad med metyl eller metoxi, eller tienyl, vilken är osubstituerad eller substituerad med klor, metyl eller metoxi; R_1 och R_2 betecknar självständigt väte, en halogenatom, en trifluormetylgrupp, en hydroxylgrupp, en C_{1-4} -alkoxigrupp eller en C_{1-4} -alkylgrupp; R_3 är en rakkedjad eller förgrenad C_{1-4} -alkylgrupp, C_{3-7} -cykloalkyl, bensyl, fenetyl eller radikalen Ar' , varvid Ar' är med R_1 och R_2 substituerad fenyl; R_4 är en grupp med formel:



vari $n = 0$ eller 1 och X_1 är väte eller metyl; R_5 är en rakkedjad C_{1-6} -alkylgrupp; R_6 är en rakkedjad C_{1-6} -alkylgrupp; eller R_5 bildar tillsammans med kväveatomen, till vilken de är bundna, en heterocykel, vilken är morfolin, pyrrolidin eller piperidin; samt för erhållande av de med dessa föreningars oorganiska eller organiska syror bildade salterna. Enligt uppfinningen omsätts en amin med formeln RN_4H_2 , vari R_4 har ovan angivna betydelse, med 6-klorpyridazin med formeln II, vari Ar och R_3 har ovan angivna betydelse, varefter den sålunda erhållna föreningen, om önskvärt, omvandlas till sitt salt med användning av en oorganisk eller organisk syra.

Menetelmä 3-aminopyridatsiinijohdannaisten valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia asetyylikoliiniluonteisten reseptorien ligandeina

5 Jo useiden vuosien ajan pyridatsiinijohdannaisia on esitetty lääkkeiksi, jotka vaikuttavat etenkin sydänverisuonistoon tai keskushermostoon.

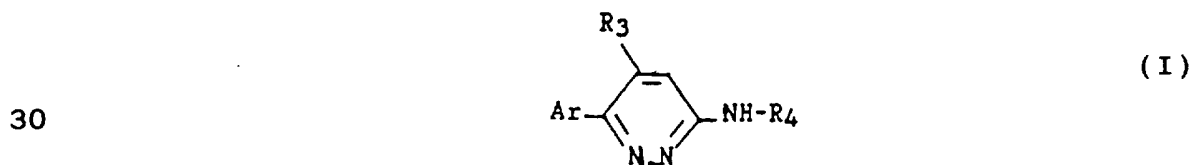
Erityisesti FR-patenttijulkaisussa 2 510 998 ja EP-patenttijulkaisussa 72 726 julkistetaan pyridatsiinijohdannaisia, joissa pyridatsiinirengas on eri tavoin substituoitu ja jotka kaikki sisältävät asemassa 3 amiinisubstituentin, joka on tyyppiä



jossa X ja Y ovat toisistaan riippumatta vetyjä tai alkyyliryhmiä tai muodostavat sitomansa typpiätoimin kanssa morfoliinin kaltaisen heterosyklin.

Kaikilla näillä yhdisteillä on keskushermostoon massennusta ehkäisevää aktiivisuutta.

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeutisesti aktiivisten, kaavan (I) mukaisten 3-aminopyridatsiinijohdannaisten sekä niiden epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa muodostettujen suolojen valmistamiseksi,



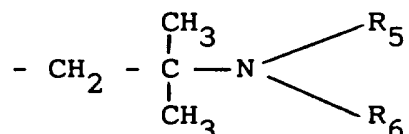
jossa

Ar on fenyyli, joka on substituoitu R₁:llä ja
35 R₂:lla;

R_1 ja R_2 ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety, halogeeniatomi, hydroksyylliryhmä tai C_1 - C_4 -alkoksiryhmä;

R_3 on suoraketjuinen tai haarautunut C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmä, C_3 - C_7 -sykloalkyyli tai fenyyli;

5 R_4 on ryhmä, jonka kaava on:



10

jossa

R_5 on suoraketjuinen C_1 - C_6 -alkyyli-ryhmä;

R_6 on suoraketjuinen C_1 - C_6 -alkyyli-ryhmä; tai R_5 ja R_6 muodostavat sitomansa typpi-atomin kanssa heterosyklin, joka on morfoliini tai piperidiini;

15 Edullisesti Ar on fenyyli, joka ei ole substituoitu tai on monosubstituoitu asemassa 2, tarkemmin ottaen Ar on fenyyli, 2-halogeenifenyyli, etenkin 2-kloorifenyyli, 2-metoksifenyyli tai 2-hydroksifenyyli, R_3 on fenyyli tai n-propyyli, R_5 ja R_6 ovat kumpikin etyyli, ja $X_1 = H$.

Erityisen edullisia ovat seuraavat yhdisteet:

N-(2-dietyyliamino-2-metyylipropyyli)-6-fenyyli-5-propyyli-3-pyridatsiiniamiini ja sen suolat;

25 N-(2-dietyyliamino-2-metyylipropyyli)-5,6-difenyyli-3-pyridatsiiniamiini ja sen suolat.

Esillä olevan keksinnön kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suoloihin lukeutuvat sekä epäorgaanisten happojen että orgaanisten happojen kanssa muodostetut suolat, joina kaavan (I) mukaiset yhdisteet on kätevä erottaa tai kiteyttää, esimerkiksi pikriinihappo- tai oksaalihapposuolat, sekä farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja muodostavien happojen kanssa muodostetut suolat, kuten hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti, vetysulfaatti, divetyfosfaatti, metaanisulfonaatti, metyyლისulfaatti, maleaatti, fumaraatti, 2-naftaleenisulfonaatti.

35

Esillä olevan keksinnön mukaan menetelmälle kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomais-
ta, että amiini R_4NH_2 saatetaan reagoimaan 6-klooripyri-
datsiinin kanssa, jonka kaava on:

5



10 jossa Ar ja R_3 määritellään kuten edellä kaavan (I) yhteydessä, minkä jälkeen näin saatu yhdiste muutetaan mahdollisesti suolakseen käyttäen epäorgaanista tai orgaanista happoa.

6-klooripyridatsiinin (II) korvausreaktio amiinin R_4NH_2 kanssa suoritetaan lämpötilassa 100 - 150 °C ja mahdollisesti ammoniumkloridin läsnä ollessa. Reaktio suoritetaan liuotinta käyttämättä tai inertissä liuottimessa kuten n-butanolissa. Yhdiste (I) eristetään uutamalla ja sitä puhdistetaan esimerkiksi kromatografisesti.

20 Näin saatu kaavan (I) mukainen yhdiste eristetään vapaana emäksenä tai suolana tavanomaisia tekniikoita käyttäen.

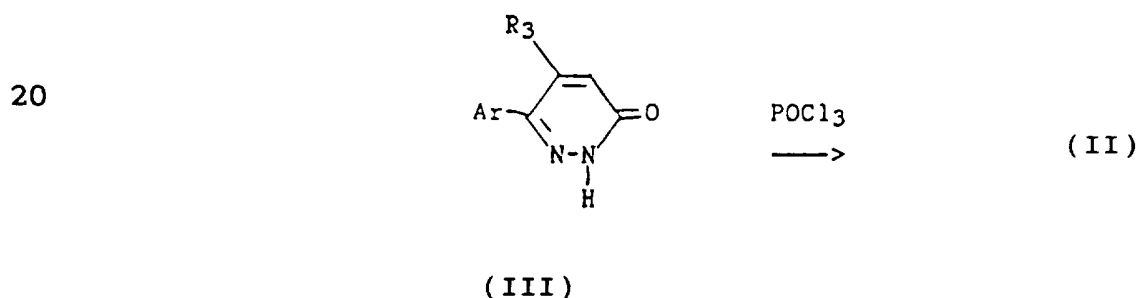
Jos kaavan (I) mukainen yhdiste saadaan vapaana emäksenä, suola muodostetaan käsittelemällä sitä valitulla hapolla orgaanisessa liuottimessa. Käsittelemällä vapaan emäksen liuosta esimerkiksi alkoholissa, kuten isopropanolissa, valitun hapon liuoksella samassa liuottimessa saadaan sama suola, kuin joka eristettäisiin tavanomaisilla tekniikoilla. Täten valmistetaan esimerkiksi hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti, vetysulfaatti, divetyfosfaatti, metaanisulfonaatti, metyyლისulfaatti, oksalaatti, maleaatti, fumaraatti, 2-naftaleenisulfonaatti.

30 Reaktion päätyttyä kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan eristää jonain suolanaan, esimerkiksi hydrokloridina, jolloin, jos se on tarpeellista, vapaa emäs voidaan

valmistaa neutraloimalla sanottu suola epäorgaanisella tai orgaanisella emäksellä kuten natriumhydroksidilla tai trietyyliamiinilla tai alkalimetallikarbonaatilla tai -bikarbonaatilla, kuten natriumkarbonaatilla tai -bikarbonaatilla tai vastaavilla kaliumemäksillä.

Jos R_1 ja/tai R_2 ovat hydroksyyli-ryhmiä, keksinnön mukainen yhdiste saadaan lähtemällä yhdisteestä (I), jossa R_1 ja/tai R_2 ovat alkokseja ja kaikki muut substituentit määritellään kuten edellä, josta poistetaan alkyyliryhmä/-iä tuttuja menetelmiä käyttäen.

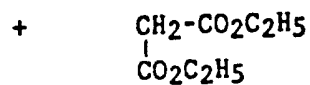
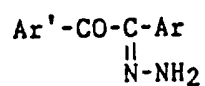
Lähtöaineina käytetyt 6-klooripyridatsiinit (II) valmistetaan lähtemällä vastaavista 2H-3-pyridatsinoneista (III), joita käsitellään ylimäärällä kuumaa fosforioksikloridia liuotinta käyttämättä tai inertissä liuottimessa kuten asetonitriilissä seuraavan reaktiokaavion mukaan:



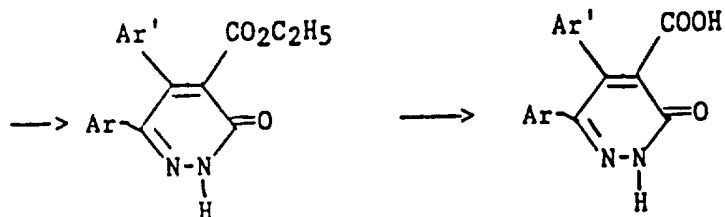
25 2H-3-pyridatsinonit (III) ovat tunnettuja yhdisteitä tai ne valmistetaan tutuilla menetelmillä.

Täten jos R_3 on radikaali Ar' , 2H-3-pyridatsinonit saadaan menetelmän mukaan, jota kuvaavat P. Schmidt et al., Helv.Chim.Acta, 15 (1954) 134 - 140, käyttämällä lähtöaineina malonihapon dietyyliesteriä ja hydratsonijohdannaisista seuraavan reaktiokaavion mukaan:

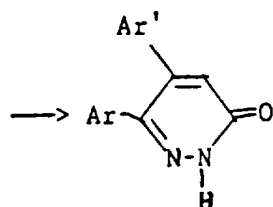
5



10



15

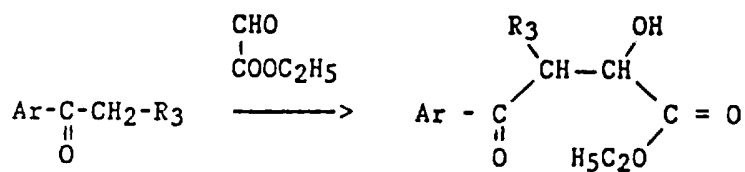


(III)

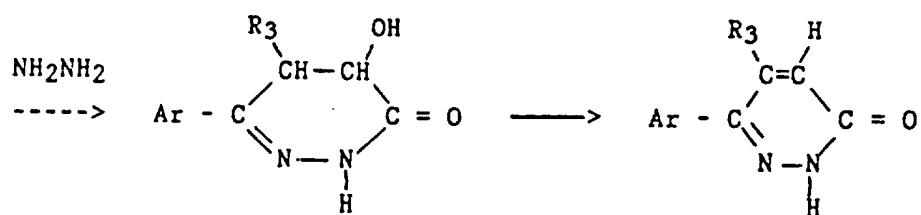
20

Jos R_3 on alkyyli- tai sykloalkyyli- radikaali, yhdisteet (III) valmistetaan lähtien ketonista $\text{Ar}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{R}_3$ (1):

25

12

30



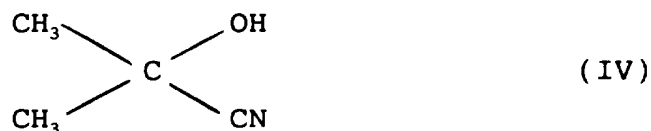
35

3

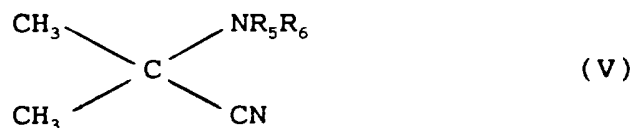
(III)

Ketonista 1 saadaan kuumentamalla sitä etyyliiglyoksyylaatin kanssa lämpötilassa 80 - 140 °C ketohydroksiesteri 2. Sen jälkeen reaktioraakaseos lietetään inerttiin liuottimeen kuten n-butanoliin ja lietteeseen lisätään hydratsiinihydraattia. Keittämällä palautusjäähdyttään 24 tunnin ajan saadaan 4,5-dihydro-4-hydroksi-3-pyridatsinonia 3, josta happamassa ympäristössä kuumentamalla ja vettä poistamalla saadaan 2H-3-pyridatsinoni (III).

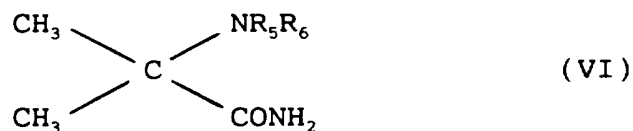
Amiinit R_4NH_2 ovat tunnettuja yhdisteitä tai ne valmistetaan tunnetuilla menetelmillä. Ne voidaan valmistaa käyttämällä lähtöaineena syaanijohdannaisista, jonka kaava on:



Käyttämällä amiinia HNR_5R_6 ja kuumentamalla lämpötilassa 40 - 80 °C mahdollisesti voimakkaan hapon suolan, kuten natriumsulfaatin tai magnesiumsulfaatin, läsnä ollessa valmistetaan ensin yhdiste, jonka kaava on:

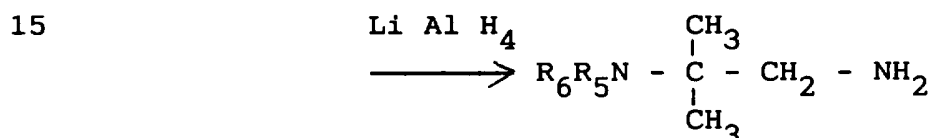
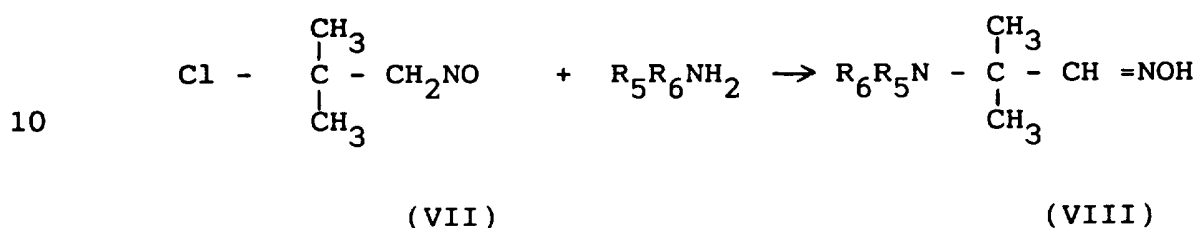


minkä jälkeen tämä yhdiste hydratoidaan käyttämällä voimakasta happoa kuten kuumaa rikkihappoa vastaavan amidin saamiseksi:

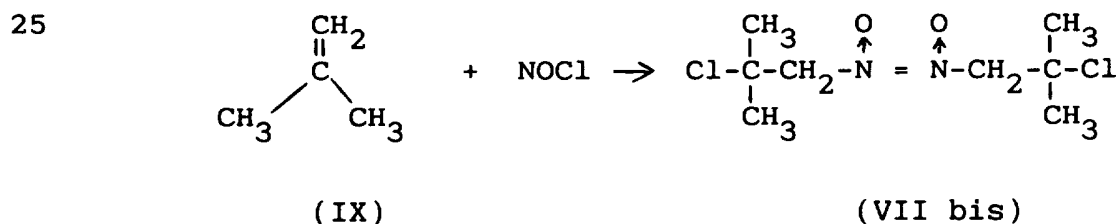


Lopuksi pelkistämällä kuumaa yhdistettä metalli-hydridillä, kuten boorihydridillä tai litiumaluminiumhydridillä, voidaan saada amiini R_4NH_2 .

5 Amiini R_4NH_2 voidaan valmistaa myös käyttämällä lähtöaineena kloorinitrosojohdannaisista (VII) menetellen kuten kuvataan julkaisussa J.Prakt.Chem. 320:3 (1978) 433 - 451.



20 Kaavan (VII) mukaista yhdistettä voidaan käyttää dimeerinä (VII bis), joka saadaan saattamalla nitrosyylikloridi reagoimaan tarkoituksenmukaisen olefiinin (IX) kanssa menetellen kuten kuvataan julkaisussa J.Prakt.Chem. 29:4 (1965) 123.



30 Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä sitä kuitenkin mitenkään rajoittamatta. Yhdisteitä karakterisoidaan niiden sulamispisteellä (sp.), joka ilmoitetaan Celsius-asteissa.

Esimerkki 1

3-(2-dietyyliamino-2-metyylipropyli)amino-6-fenyyli-5-propyyli-pyridatsiini-seskvifumaraatti: SR 46559 A

5 A) 6-kloori-3-fenyyli-4-propyyli-pyridatsiini

1. etyyli-(2-hydroksi-4-okso-4-fenyyli-3-propyyli)butyraatti

10 Seosta, jossa on 48,67 g valerofenonia ja 45,94 g etyyli-glyoksyalaattia, kuumennetaan 120 °C:ssa 15 tunnin ajan.

Reaktiosta saatua raakatuotetta käytetään sellaisenaan seuraavassa reaktiossa.

2. 6-fenyyli-5-propyyli-2H-3-pyridatsinoni

15 Edellä saatu raakatuote liuotetaan 450 ml:aan n-butanolia ja liuokseen lisätään 30 g hydratsiinihydraattia, minkä jälkeen seosta keitetään palautusjäähdyttämällä 24 tunnin ajan.

20 N-butanoli poistetaan tyhjöissä kuiviin haihduttamalla. Jäännös lietetään 300 ml:aan etikkahappoa ja 30 ml:aan konsentroitua kloorivetyhappoa seokseen. Saatua seosta kuumennetaan 100 °C:ssa 3 tunnin ajan, minkä jälkeen liuos kaadetaan kylmään veteen ja tuote jätetään kiertymään.

25 Saatua kiinteää aine suodatetaan eroon ja kuivataan. Paino: 44 g; sp. 160 °C.

Saanto: 69 %.

3. 6-kloori-3-fenyyli-4-propyyli-pyridatsiini

30 44 g:aan edellä saatua pyridatsinonia lisätään 250 ml fosforioksidikloridia ja seosta kuumennetaan 80 °C:ssa 4 tunnin ajan. Reaktioseosta seisotetaan yön yli ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen se haihdutetaan 3/4 tilavuuteen ja kaadetaan hitaasti jäihin. Seosta uutetaan 2 kertaan 300 ml:lla dikloorimetaania, se kuivataan natriumsulfaattilla sekä haihdutetaan kuiviin. Sen jälkeen jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä

35

eluiden etyyliasetaatin ja metyleenikloridin seoksella (50:50, v/v).

Isopropyylieetteristä uudelleenkiteyttämällä saadaan 43,7 g haluttua tuotetta.

5 Sp: 60 °C.

Saanto: 92 %.

B) 2-dietyyliamino-2-metyylipropyliamiinin valmistus

1. 2-dietyyliamino-2-metyylipropionitriili

10 85,1 g tislatus asetoni syaanihydriiniä ja 73,1 g dietyyliamiinia sekoitetaan keskenään ja seokseen lisätään 85,7 g magnesiumsulfaattia, minkä jälkeen seosta keitetään kevyesti palautusjäähdyttään 20 tunnin ajan sitä samalla sekoittaen. Muodostunut sulfaattisakka suodatetaan eroon
15 ja pestään eetterillä. Suodosta konsentroidaan, minkä jälkeen se tislataan.

Saadaan 86,6 g haluttua lopputuotetta.

Saanto: 62 %.

Kp. 68 - 70 °C 15 mmHg:n paineessa.

20 2. 2-dietyyliamino-2-metyylipropionamidi

95,9 g:aan edeltävässä vaiheessa valmistettua nitriiliä lisätään muodostuvaa seosta samalla sekoittaen 450 ml rikkihappoa ja 70 ml vettä, minkä jälkeen seosta kuumennetaan öljyhauteessa 100 - 110 °C:ssa 2 tunnin ajan.
25 Reaktioseos kaadetaan hitaasti tunnin aikana 1,4 litraan 20-%:ista ammoniakiliuosta ja 400 ml:aan vettä jäähdyttään muodostuvaa seosta hiilihapojäähauteessa asetonissa. Seosta uutetaan 3 kertaa 600 ml:lla metyleenikloridia, se kuivataan natriumsulfaatilla sekä haihdutetaan
30 sitten kuiviin.

Haluttu lopputuote saadaan tislaamalla.

Paino: 102,5 g.

Saanto: 95 %.

Kp. 134 - 139 °C 15 mmHg:n paineessa.

35 3. 2-dietyyliamino-2-metyylipropyliamiini

Seosta, jossa on 52,4 g edeltävässä vaiheessa valmistettua amidia ja 60 ml tetrahydrofuraania, kuumennetaan 45 - 50 °C:ssa. Seokseen lisätään typpisuojakaasussa 1 tunnin aikana 86 ml boraani-dimetyylisulfidikompleksia, minkä jälkeen sitä kuumennetaan edelleen 3 tunnin ajan öljyhauteessa 80 - 85 °C:ssa.

Seosta seisotetaan yön yli ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen se jäähdytetään jäähauteessa ja siihen lisätään hyvin hitaasti 3 tunnin aikana 315 ml 6 N kloorivetyhappoa ja kuumennetaan edelleen 135 °C:ssa 3 tunnin ajan. Reaktioseosta seisotetaan yön yli ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisätään muodostuvaa seosta koko ajan samalla jäähdyttäen 200 ml 30-%:ista natriumhydroksidiliuosta. Seosta uutetaan 3 kertaa 250 ml:lla eetteriä, minkä jälkeen se kuivataan natriumsulfaatilla sekä haihdutetaan kuiviin.

Haluttu lopputuote saadaan tislaamalla.

Paino: 23 g.

Saanto: 48 %.

Kp. = 71 - 73 °C 15 mmHg:n paineessa.

C) SR 46559 A

Seosta, jossa on 2,5 g edellä vaiheessa A saatua kloorijohdannaisista ja 4,6 g vaiheessa B saatua diamiinia, kuumennetaan 120 °C:ssa yön yli. Seokseen lisätään 150 ml etyyliasetaattia, minkä jälkeen sitä uutetaan 2 kertaa 50 ml:lla kloorivetyhappoa. Sitten seos tehdään alkaliiseksi lisäämällä 50 ml 30-%:ista natriumhydroksidiliuosta ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään suolavedellä, kuivataan natriumsulfaatilla sekä haihdutetaan kuiviin. Jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo alumiinioksidissa eluoiden metyleenikloridin ja etyyliasetaatin seoksella (70:30, v/v).

Saadaan 3,2 g kiteytyvää öljyä.

Sp. = 75 - 77 °C.

Saanto: 87 %.

Seskvifumaraatti:

3,1 g edellä saatua emästä lietetään 50 ml:aan
asetonia ja lietteeseen lisätään 1,6 g fumaarihappoa
150 ml:ssa asetonia. Seos suodatetaan kuumana. Saatu koko-
5 naistilavuus (175 ml) haihdutetaan 130 ml:ksi ja jätetään
kiteytymään, minkä jälkeen saadut kiteet suodatetaan eroon
ja pestään asetonilla.

Saadaan 4,1 g haluttua tuotetta.

Kokonaissaanto vaiheesta C: 74 %.

10 Sp. = 151 °C.

Esimerkki 2

SR 46559 A

A) 6-kloori-3-fenyyli-4-propyylipyridatsiini, jota
kuvattiin esimerkissä 1

15 B) 2-dietyyliamino-2-metyylipropyyliamiini

1. Kaavan (VII bis) mukaisen yhdisteen, jossa $X_1 =$
H, valmistus:

47,14 g isobutyleenia liuotetaan 150 ml:aan n-hep-
taania ja liuos jäädytetään -10 - -20 °C:seen, minkä jäl-
20 keen siihen lisätään 50 g nitrosyylikloridia. Lämpötilan
annetaan kohota (+5 °C:seen) 1,5 tunnin aikana, minkä
jälkeen lämpötila nostetaan 10 - 20 °C:seen ja seosta
seisotetaan sitä samalla sekoittaen 1,5 tunnin ajan. Muo-
dostunut sakka suodatetaan eroon, pestään heptaanilla ja
25 kuivataan.

Sp. = 102 - 104 °C.

Paino: 64 g.

2. Kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen, jossa $X_1 = H$;
 $R_5 = R_6 = C_2H_5$, valmistus:

30 21,7 g edeltävässä vaiheessa valmistettua yhdis-
tettä lietetään 150 ml:aan vedetöntä alkoholia ja liet-
teeseen lisätään 39,17 g dietyyliamiinia, minkä jälkeen
seosta kuumennetaan 60 °C:ssa 6 tunnin ajan. Saadaan
kiinteytyvä öljy.

35 Paino: 19,5 g.

Sp. < 50 °C.

3. 2-dietyyliamino-2-metyylipropyliamiini

50 ml:aan edeltävässä vaiheessa saadun yhdisteen liuosta eetterissä lisätään 7,01 g litiumaluminiumhydri-
5 diä 1 tunnin aikana. Seosta sekoitetaan 1,5 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen sitä keitetään palautusjäähdyttään 4 tunnin ajan. Seosta pidetään 0 -
-10 °C:n lämpötilassa, samalla kun siihen lisätään 7,1 ml vettä 1 tunnin aikana, 7,1 ml natriumhydroksidiliuosta 30
10 minuutissa sekä 21,3 ml vettä 30 minuutissa. Liuosta seiso-
tetaan 2 tunnin ajan sitä samalla sekoittaen ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen se suodatetaan, pestään vedettömällä eetterillä, kuivataan suodos natriumsulfaatil-
la sekä poistetaan liuottimet kuiviin haihduttamalla. Saa-
15 tu tuote tislataan.

Kp. = 72 - 75 °C 15 mmHg:n paineessa.

Paino: 4,2 g.

C) Sitten valmistetaan yhdiste SR 46559 A esimerkissä 1 kuvatun mukaisesti.

20 Esimerkki 3

3-(2-dietyyliamino-2-metyylipropyli)amino-6-(2-kloorifenyyli)-5-propyylipyridatsiini-seskvifumaraatti: SR 47863 A

Seosta, jossa on 1,7 g 3-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-5-propyylipyridatsiinia ja 6 ml 2-dietyyliamino-2-metyylipropyliamiinia, kuumennetaan 110 °C:ssa typpisuoja-
25 kaasussa 20 tunnin ajan.

Seos haihdutetaan tyhjöissä kuiviin, minkä jälkeen jäännös lietetään dikloorimetaaniin ja liete pestään natriumkarbonaattiliuoksella. Orgaaninen faasi dekantoidaan
30 eroon, kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjöissä kuiviin. Jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä eluoiden dikloorimetaani/metanolilla, 98:2.

Yhdistämällä ja sitten haihduttamalla puhtaat fraktiot kuiviin saadaan öljy, joka liuotetaan 10 ml:aan metanolia. Seokseen lisätään fumaarihappoa, minkä jälkeen metanoli haihdutetaan tyhjössä pois ja saatu seskvifumaraatti kiteytetään eetteristä.

Paino: 1,6 g.

Sp. = 144 °C.

Esimerkki 4

3-(2-dietyyliamino-2-metyylipropyli)amino-6-(2-metoksifenyyli)-5-metyylipyridatsiini

1,6 g 3-kloori-6-(2-metoksifenyyli)-5-metyylipyridatsiinia, 4 g 2-dietyyliamino-2-metyylipropyliamiinia ja 0,36 g ammoniumkloridia sulatetaan yhdessä 120 °C:ssa, minkä jälkeen reaktioseos jätetään mainittuun lämpötilaan 24 tunniksi.

Seos jäähdytetään ympäristön lämpötilaan, sitä uutetaan etyyliasetaatilla ja saatu uute pestään natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella.

Orgaaninen faasi dekantoidaan eroon, kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä kuiviin.

Jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo alumiinioksidissa eluoiden etyyliasetaatilla, joka sisältää 2 % trietyyliamiinia.

Puhtaat fraktiot yhdistämällä ja kuiviin haihduttamalla saadaan haluttu tuote, jonka rakenteesta varmistutaan nmr-spektrianalyysillä.

Esimerkki 5

3-(2-dietyyliamino-2-metyylipropyli)amino-5-metyyli-6-(2-hydroksifenyyli)pyridatsiini: SR 96376

1 g edellä esimerkissä 4 saatua yhdistettä liuotetaan 50 ml:aan 48-%:ista bromivetyhappoa ja seosta keitetään palautusjäähdyttäen 48 tunnin ajan. Tämän jälkeen reaktioseos haihdutetaan tyhjössä kuiviin ja saatu jäännös tehdään alkaliseksi lisäämällä kaliumkarbonaatin ve-

siliuosta, minkä jälkeen liuosta uutetaan dikloorimetaanilla. Orgaaninen faasi dekantoidaan eroon, se kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä kuiviin.

- 5 Jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo alumiinioksidissa eluoiden etyyliasetaatti/metanolilla, 9:1, joka sisältää 2 % trietyyliamiinia.

- 10 Puhtaat fraktiot yhdistämällä ja kuiviin haihduttamalla saadaan jäännös, joka uudelleenkiteytetään isopropanolista.

Paino: 200 mg.

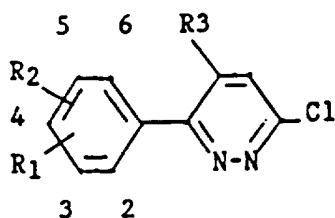
Sp. = 159,2 °C.

Esimerkit 6 - 16

- 15 A) Menetellen kuten esitettiin esimerkissä 1A mutta vaihdellen lähtöaineena käytettyä ketonia, saadaan 6-klooripyridatsiinit, jotka on koottu taulukoihin 1 ja 2.

Taulukko 1

5



10

15

20

25

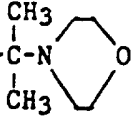
30

R ₁	R ₂	R ₃	Fysikaaliset
			vakiot
H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	Sp : 52-53°C
Cl (4)	H	-CH ₃	Sp: 178-180°C
Cl (4)	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	Sp: 95°C
OCH ₃ (4)	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	Sp: 68-69°C
H	H	CH ₃	Sp: 123-124°C
H	H	fenyyli	Sp: 115°C
H	H	syklopropyyli	Sp: 119°C
F (4)	H	isopropyyli	Sp: 89-90°C
Cl (2)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	öljy; nmr*
OCH ₃ (2)	H	CH ₃	nmr*

	:	:	:	:	:
	: Cl (4)	: H	: fenyyli	: Sp: 125°C	:
	:	:	:	:	:
5	: Cl (2)	: Cl (4)	: CH ₂ CH ₂ CH ₃	: Sp: 71-72°C	:
	:	:	:	:	:
	: Cl (3)	: H	: CH ₂ CH ₂ CH ₃	: Sp: 48°C	:
	:	:	:	:	:
	: OCH ₃ (2)	: H	: CH ₂ CH ₂ CH ₃	: öljy; nmr*	:
	:	:	:	:	:
10	: OCH ₃ (3)	: H	: CH ₂ CH ₂ CH ₃	: öljy; nmr*	:
	:	:	:	:	:
	-----	-----	-----	-----	-----

* nmr: nmr-spektrianalyysillä voidaan varmistaa edeltävien yhdisteiden rakenteet.

- 15 B) Käyttäen lähtöaineina taulukossa 1 esitettyjä kloorijohdannaisia ja vaihdellen käytettyjä amiineja NH₂R₄, saadaan esimerkin 1 suoritustapaa noudattamalla keksinnön mukaiset yhdisteet, jotka on koottu seuraavaan taulukkoon 2.

		: 47068	:	OCH ₃ (4)	:	H	:	nC ₃ H ₇	:	"	"	:	65-66°C emäs:
		: 12	:		:		:		:			:	
		:	:		:		:		:			:	
5		: 47069A	:	OH(4)	:	H	:	nC ₃ H ₇	:	"	"	:	bromihydr. :
		: 13	:		:		:		:			:	179-181°C :
		:	:		:		:		:			:	
		: 47097A	:	H	:	H	:	syklo-	:	"	"	:	seskvifuma- :
		: 14	:		:		:	propyyli:	:			:	raatti :
		:	:		:		:		:			:	158-160°C :
10		:	:		:		:		:			:	
		:	:		:		:		:			:	seskvifuma- :
		: 47098A	:	F(4)	:	H	:	iPr	:	"	"	:	raatti-hemi-:
		: 15	:		:		:		:			:	hydraatti :
		:	:		:		:		:			:	143-145°C :
15		:	:		:		:		:			:	
		:	:		:		:		:			:	seskvifuma- :
		: 47138A	:	H	:	H	:	nC ₃ H ₇	:	CH ₂ -C-N		:	raatti :
		: 16	:		:		:		:			:	149-151°C :
		:	:		:		:		:			:	

20

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologisia ominaisuuksia on tutkittu, jolloin erityisesti on tutkittu niiden affiniteettia tyyppiä M₁ ja M₂ edustavien aseptyylikoliiniluonteisten muskariinireseptorien suhteen.

25

In vitro -yhdisteitä (I) on testattu tekniikan mukaan, jota kuvaavat J.D. Watson et al. (Life Science 31 (1982) 2019 - 2029), niiden affiniteetin suhteen tyyppin M₁-reseptoreille ja tekniikan mukaan, jota kuvaavat R. Hammer et al. (Nature 283 (1980) 90 - 92) sekä E.C. Hulme et al. (Molecular Pharmacology 14 (1978) 737 - 750), niiden affiniteetin suhteen tyyppin M₂-reseptoreille.

30

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on hyvä affiniteetti tyyppin M₁-reseptorien suhteen sekä korostunut spesifisyys tyyppin M₁-keskusreseptoreille tyyppin M₂-reseptoreihin verrattuna.

35

Esimerkiksi yhdiste SR 46559 A osoitti 50 %:n inhibitiopitoisuutta 0,11 ja vastaavasti 2,2 μM M_1 - ja M_2 -reseptorien suhteen.

5 Samoin yhdiste SR 47047 A osoitti 50 %:n inhibitiopitoisuutta 0,04 ja vastaavasti 0,9 μM M_1 - ja M_2 -reseptorien suhteen.

10 In vivo keksinnön mukaisia yhdisteitä on testattu aivojuovion sisäisesti annetulla pirentsepiinillä indusoitujen pyörähdyksien kokeella, jota kuvaavat P. Worms et al. (Psychopharmacology 93 (1987) 489 - 493), ja jota modifioitiin siten, että yhdisteet annettiin suun kautta 4 tuntia, eikä 30 minuuttia, ennen pirentsepiinin ruiskuttamista.

15 Annoksena 3 mg/kg ruumiin painoa keksinnön mukaiset yhdisteet inhiboivat voimakkaasti pirentsepiinin indusoimien pyörähdyksien lukumäärää. Täten esimerkiksi yhdiste SR 46559 A inhiboi 78 % pirentsepiinillä indusoiduista pyörähdyksistä.

20 Lisäksi keksinnön mukaiset yhdisteet ovat osoittautuneet aktiivisiksi passiivisen välttämisen testeissä rotalla, jota passiivisen välttämisen käsitettä kuvaavat M.E. Jarvik et al. julkaisussa Psychol.Med. 21 (1967) 221 - 224 sekä P. Worms et al. julkaisussa Psychopharmacol. 98 (1989) 286 - 288.

25 Täten näissä testeissä saatujen tuloksien mukaan keksinnön mukaiset yhdisteet vastustavat vatsaontelon sisäisesti annoksena 0,5 mg/kg annetun skopolamiinin indusoimaa muistinmenetystä sekä vatsaontelon sisäisesti annoksena 75 mg/kg annetun pirentsepiinin indusoimaa muistinmenetystä. Esimerkiksi yhdisteen SR 46559 A 50 %:n tehokas annos suun kautta annettuna on näissä kahdessa testissä 0,25 mg/kg ja vastaavasti 0,027 mg/kg.

35 Lisäksi tiettyjä keksinnön mukaisia yhdisteitä on tutkittu useissa masennusta ehkäisevän aktiivisuuden enustemalleissa, kuten pakotetun uinnin testillä, jota ku-

vaavat Porsolt et al. (Arch.Intern.Pharmacodyn. 229 (1977) 327 - 336) sekä reserpiinilaskeutuman vastustuksen testillä, jota kuvaavat Gouret et al. (J.Pharmacol. (Paris) 8 (1977) 333 - 350). Huomattakoon, että yhdiste SR 46559 A
5 osoittautui epäaktiiviseksi näissä kokeissa annoksena 0,1 - 10 mg/kg suun kautta annettuna.

Lopuksi keksinnön mukaiset yhdisteet eivät ole osoittaneet mitään merkkejä myrkyllisyydestä aktiivisina annoksinaan.

10 Näin muodoin yhdisteitä (I) voidaan käyttää lääkeinä.

Esitetyt tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on hyvä affiniteetti muskariinireseptorien suhteen sekä hyvä aktiivisuus skopolamiinilla
15 tai pirentsepiinillä indusoidun muistinmenetyksen testeissä. Näiden testien perusteella keksinnön mukaisten yhdisteiden käyttöä voidaan harkita kaikissa sellaisissa tapauksissa, joissa esiintyy asetyylikoliiniluonteista vajausta ja erityisesti muistiin liittyvien, kognitiivisten häiriöiden sekä vanhenemiseen ja vanhuusiän demen-
20 tiaan liittyvien rappeutumisoireiden hoitamiseksi.

Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisissa koostumuksissa, jotka soveltuvat annettaviksi suun kautta, kielen alle, ihon kautta tai
25 peräsuolen kautta. Kaavan (I) mukaiset vaikuttavat ainesosat voidaan antaa yksikköantomuotoina sekoitettuna tavanomaisiin farmaseuttisiin kantoaineisiin ihmiselle, erityisesti muistin kognitiivisten häiriöiden tai rappeutumisoireiden hoitamiseksi. Yksikköantomuodot käsittävät
30 suun kautta annettavat muodot, kuten tabletit, gelatiinikapselit, jauheet, rakeet sekä liuokset tai suspensiot, joita annetaan suun kautta, kielen alle ja suuonteloon annettavat antomuodot, ihon alle, lihaksensisäisesti tai laskimonsisäisesti annettavat antomuodot sekä peräsuolen
35 kautta annettavat antomuodot.

Halutun vaikutuksen saamiseksi vaikuttavan ainesosan annos voi olla 0,5 - 500 mg/päivä.

Kukin yksikköannos voi sisältää 0,1 - 100 mg vaikuttavaa ainesosaa yhdistettynä farmaseuttiseen kantajaan. Tämä yksikköannos voidaan antaa 1 - 5 kertaa päivässä.

Jos valmistetaan kiinteä koostumus tableteiksi, pääasiallinen vaikuttava aine sekoitetaan farmaseuttiseen kantoaineeseen, kuten gelatiiniin, tärkkelykseen, laktosiin, magnesiumstearaattiin, talkkiin, arabikumiin tai vastaaviin. Tabletit voidaan päällystää sakkaroosilla tai muilla sopivilla aineilla tai edelleen niitä voidaan käsitellä siten, että niille saadaan pitkäaikainen tai hidastettu vaikutus ja että ne vapauttavat jatkuvasti ennalta määrätyn määrän vaikuttavaa ainesosaa.

Gelatiinikapselivalmiste saadaan sekoittamalla vaikuttava ainesosa laimentimeen, minkä jälkeen saatu seos kaadetaan pehmeisiin tai koviin gelatiinikapseleihin.

Jauheet tai rakeet, jotka dispergoituvat veteen, voivat sisältää vaikuttavan ainesosan sekoitettuna dispergoimisaineisiin tai kostutusaineisiin tai suspendoimisaineisiin kuten polyvinyylipyrrolidoniin, sekä makeutusaineisiin tai makua korjaaviin aineisiin.

Peräsuolen kautta tapahtuvaa lääkkeenantoa silmällä pitäen tarvitaan peräpuikkoja, jotka valmistetaan käyttäen sideaineita, jotka sulavat peräsuolen lämpötilassa, esimerkiksi kaakaovoi tai polyetyleeniglykolit.

Lääkkeen antamiseksi ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti käytetään vesisuspensioita, isotonisia suolaliuoksia tai liuoksia, jotka ovat steriilejä ja sopivat ruiskeena annettaviksi, ja jotka sisältävät farmakologisesti sopivia dispergoimisaineita ja/tai kostutusaineita, esimerkiksi propyleeniglykolia ja butyleeniglykolia.

Vaikuttava ainesosa voidaan koostaa samoin mikrokapseleiksi, jolloin mahdollisesti käytetään yhtä tai useampaa kantoainetta tai lisäainetta.

- 5 Esimerkkinä lääkevalmistuksesta voidaan valmistaa gelatiinikapseleita, jotka sisältävät seuraavat ainesosat:

SR 46559 A	0,010 g
laktoosi	0,050 g
magnesiumstearaatti	0,005 g

- 10 jotka edeltävät ainesosat sekoitetaan hyvin ja seos kaadetaan koviin gelatiinikapseleihin.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten, kaavan
(I) mukaisten 3-aminopyridatsiinijohdannaisten sekä niiden
5 epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa muodostet-
tujen suolojen valmistamiseksi,



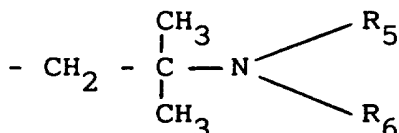
jossa

Ar on fenyyli, joka on substituoitu R₁:llä ja
R₂:lla;

15 R₁ ja R₂ ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety,
halogeeniatomi, hydroksyyli-ryhmä tai C₁-C₄-alkoksiryhmä;

R₃ on suoraketjuinen tai haarautunut C₁-C₄-alkyyli-
ryhmä, C₃-C₇-sykloalkyyli tai fenyyli;

R₄ on ryhmä, jonka kaava on:



25 jossa

R₅ on suoraketjuinen C₁-C₆-alkyyli-ryhmä;

R₆ on suoraketjuinen C₁-C₆-alkyyli-ryhmä; tai R₅ ja
R₆ muodostavat sitomansa typpi-atomin kanssa heterosyklin,
joka on morfoliini tai piperidiini;

30 t u n n e t t u siitä, että amiini, jonka kaava on
R₄NH₂, jossa R₄ määritellään kuten edellä, saatetaan rea-
goimaan 6-klooripyridatsiinin kanssa, jonka kaava on:



jossa Ar ja R₃ merkitsevät samaa kuin edellä, minkä jälkeen näin saatu yhdiste muutetaan mahdollisesti suolakseen epäorgaanista tai orgaanista happoa käyttäen.

5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että kaavan (II) mukainen 6-klooripyri-
datsiini, jossa Ar on fenyyli-ryhmä ja R₃ on propyyli-ryhmä,
saatetaan reagoimaan 2-dietyyliamino-2-metyylipropyyli-
amiinin kanssa 3-(2-dietyyliamino-2-metyylipropyyli)ami-
no-6-fenyyli-5-propyyli-pyridatsiinin tai sen suolojen muo-
10 dostamiseksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että kaavan (II) mukainen 6-klooripy-
ridatsiini, jossa Ar ja R₃ ovat kumpikin fenyyli-ryhmiä,
saatetaan reagoimaan 2-dietyyliamino-2-metyylipropyyli-
15 amiinin kanssa 3-(2-dietyyliamino-2-metyylipropyyli)ami-
no-5,6-difenyyli-pyridatsiinin tai sen suolojen muodos-
tamiseksi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt
aktiva 3-aminopyridazinderivat med formeln (I) samt salter
därav med oorganiska eller organiska syror,



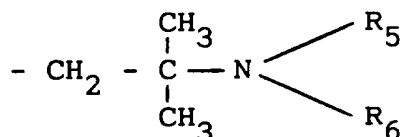
där

Ar är fenyl, som är substituerad med R_1 och R_2 ;

R_1 och R_2 båda oberoende av varandra är väte, en
halogenatom, en hydroxylgrupp eller en C_1 - C_4 -alkoxigrupp;

R_3 är en rakkedjad eller förgrenad C_1 - C_4 -alkylgrupp,
 C_3 - C_7 -cykloalkyl eller fenyl;

R_4 är en grupp med formeln:



där

R_5 är en rakkedjad C_1 - C_6 -alkylgrupp;

R_6 är en rakkedjad C_1 - C_6 -alkylgrupp; eller R_5 och R_6
tillsammans med kväveatomen, till vilken de är bundna,
bildar en heterocyklisk grupp, som är morfolin eller pipe-
ridin;

k ä n n e t e c k n a t därav, att en amin med
formeln $R_4\text{NH}_2$, där R_4 betecknar samma som ovan, omsätts med
ett 6-klorpyridazin, som har formeln:



där Ar och R₃ betecknar samma som ovan, varefter den så erhållna föreningen eventuellt omvandlas till ett salt medelst användning av en oorganisk eller organisk syra.

5 2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att ett 6-klorpyridazin med formeln (II), där Ar är en fenylgrupp och R₃ är en propylgrupp, omsätts med 2-dietylamino-2-metylpropylamin för bildande av 3-(2-dietylamino-2-metylpropyl)amino-6-fenyl-5-propylpyridazin eller salter därav.

10 3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att ett 6-klorpyridazin med formeln (II), där Ar och R₃ båda är fenylgrupper, omsätts med 2-dietylamino-2-metylpropylamin för bildande av 3-(2-dietylamino-2-metylpropyl)amino-5,6-difenylpyridazin eller ett
15 salt därav.