



C (45) Patent publicerat 03.10.1988

(51) Kv.lk.4/Int.Cl.4 C 07 D 237/20

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	871040
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	10.03.87
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag	09.08.82
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	10.03.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.10.87
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	10.08.81
Ranska-Frankrike(FR) 8115435	

(71) Sanofi, 40 Avenue George V, Paris, Ranska-Frankrike(FR)

(72) Camille Georges Wermuth, Strasbourg, Kathleen Biziere, Clapiers,
Horace Davi, St. Gely du Pesc, Ranska-Frankrike(FR)

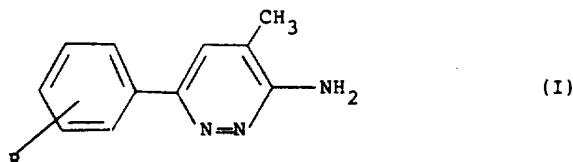
(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-amino-4-metyyli-6-fenyyli-
pyridatsiinijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning
av terapeutiskt användbara 3-amino-4-metyl-6-fenylpyridazinderivat

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 822767 - Avdelad från ansökan 822767

(57) Tiivistelmä

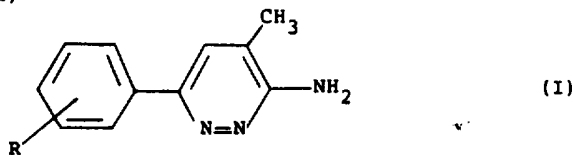
Keksintö koskee 3-amino-4-metyyli-6-fenyyli-pyridatsiinijohdannaisten valmistusta, joiden kaava on (I)



jossa R on H tai OH. Keksintö koskee myös kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistusta. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden happoadditiosuolat ovat terapeuttisesti käyttökelpoisia.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser framställning av 3-amino-4-metyl-6-fenylpyridazinderivat med formeln (I)



vari R är H eller OH. Uppfinningen avser även framställning av farmaceutiskt godtagbara salter av föreningar med formeln (I). Föreningarna med formeln (I) och deras syraadditionssalter är terapeutiskt godtagbara.

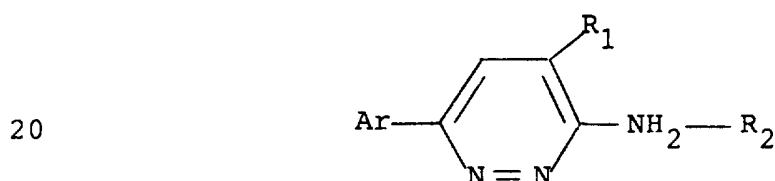
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-amino-4-metyyli-6-fenyylipyridatsiinijohdannaisten valmistamiseksi

Erotettu jakamalla hakemuksesta 822767

5

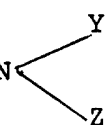
Keksintö koskee 3-amino-4-metyyli-6-fenyylipyridatsiinijohdannaisten valmistusta; saadut yhdisteet ovat keskushermostoon vaikuttavia lääkeaineita.

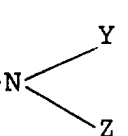
Useita vuosia sitten pyridatsiinijohdannaisia on ehdotettu käytettäväksi lääkeaineina. Suuressa osassa tapauksista on ollut kysymys sydänverisuonistoon vaikuttavista aineista, joilla on ollut etenkin verenpainetta alentavaa ja verisuonia laajentavaa vaikutusta. Harvemmin on näillä johdannaisilla mainittu olevan tulehdusta vastustavia ja kipua lievittäviä ominaisuuksia. FR-patentissa no 2 141 697 on kuvattu yhdisteryhmä, joiden kaava on



jossa R_1 on vety tai alempi alkyyyliryhmä;
Ar on aromaattinen radikaali;

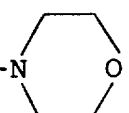
25

R_2 on ryhmä $-(CH_2)_n-N$  jossa $n = 2$ tai 3 ja Y ja

Z tarkoittavat alempaa alkyyyliryhmää tai $-N$  muodostaa heterosyklisen radikaalin.

30

Viimeaikaiset tutkimukset yhdisteellä, jossa $R_1 =$

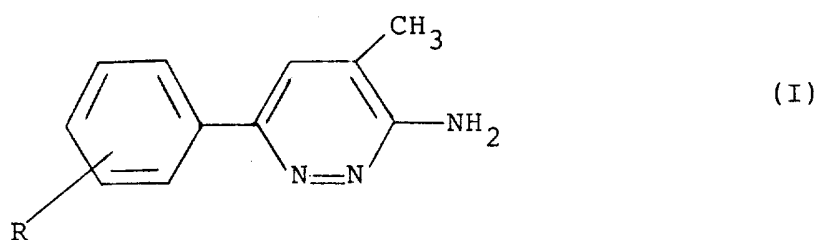
CH_3 , Ar = fenyyli ja $R_2 = CH_2CH_2-N$  ja joka on kauppanimeltään "Minaprine", ovat osoittaneet, että kysymyksessä on uudentyyppinen psykotrooppinen vaikutus, joka on määriteltä luonteeltaan ei-inhiboivaksi. Lisäksi yli 100 mg/kg annoksilla suun kautta annettuna tämä yhdiste on osoittau-

35

tunut kouristuksia aiheuttavaksi.

Nyt on havaittu, että tietyillä 6-fenyyli-4-metyyli-3-aminopyridatsiineilla on samat farmakologiset ja biokemialliset ominaisuudet kuin "minapriinilla" ja että ne lisäksi ovat vähemmän toksisia ja niiltä puuttuu käytännöllisesti katsoen kokonaan kouristuksia aiheuttava vaikutus.

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-amino-4-metyyli-6-fenyyli-2-pyridatsiinien valmistamiseksi, joiden kaava on (I)

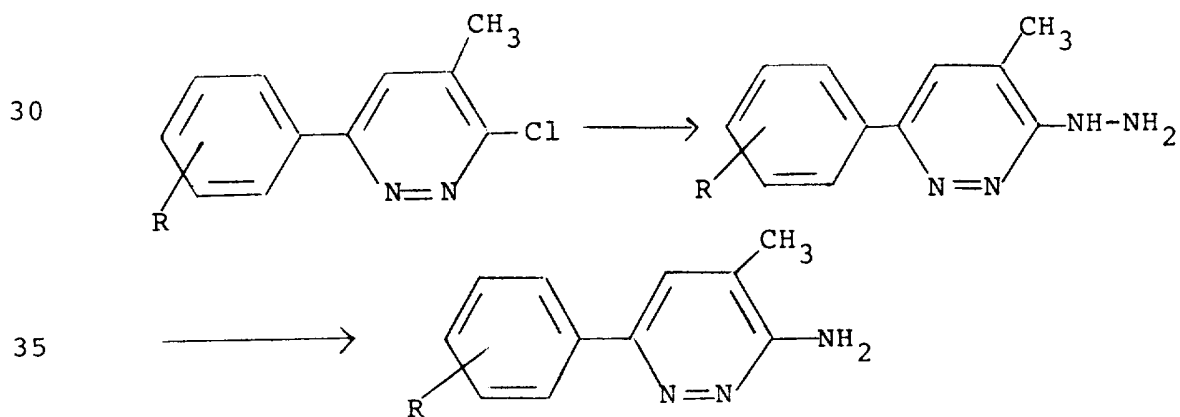


jossa R on H tai OH

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

20 Keksinnön mukaisesti valmistetaan 3-hydratsinojohdannainen saattamalla vastaava 3-klooriyhdiste reagoimaan palautusjäähdyttäen suuren ylimäärän kanssa hydratsiinia. Kun näin saatu yhdiste hydrogenoidaan Raney-nikkelin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, saadaan kaavan (I) mukainen johdannainen.

25 Nämä reaktiot voidaan havainnollistaa seuraavan kaavion avulla:



Kun pyridatsiinirenkaan 6-asemassa oleva fenyyli-ryhmä on substituoitu OH-ryhmällä (R = OH) on edullista valmistaa edellä selostetulla menetelmällä kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa fenyyli-ryhmä on substituoitu samassa asemassa alkoksilla ja sitten dealkyloida saatu yhdiste jollakin tunnetulla menetelmällä, esimerkiksi reaktiolla bromivetyhapon kanssa etikkahapossa ja palautusjäähdyttären.

Näin saatu kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan muuttaa suolaksi klassisella tavalla saattamalla happo reagoimaan emäksen kuumen liuoksen kanssa, jolloin liuotin valitaan siten, että suola kiteytyy jäähdytettäessä.

Lähtöaineena käytetty 3-kloori-4-metyyli-6-fenyyli-pyridatsiinijohdannainen voidaan valmistaa 2H-pyridatsin-3-onista reaktiolla ylimäärän kanssa fosforioksidikloridia.

2H-pyridatsin-3-onit ovat tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä kuten saatamalla hydratsiini reagoimaan γ -ketohapon tai sen johdannaisen kanssa.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä suoritettiin farmakologisia tutkimuksia, joilla määritettiin niiden vaikutus keskushermostoon sekä niiden myrkyllisyys.

Akuutti myrkyllisyys

Tutkittavia yhdisteitä annettiin intraperitoneaalisesti kasvavina annoksina 10 erälle hiiriä. Tutkittavien tuotteiden aiheuttama kuolleisuus todettiin tuotteiden antamista seuranneina 24 tuntina.

Saatujen tulosten perusteella määritettiin kullekin tutkituista yhdisteistä 50-prosenttisesti tappava annos, eli siis pienin mahdollinen annos, joka aiheuttaa kuoleman 50 prosentille tutkituista eläimistä.

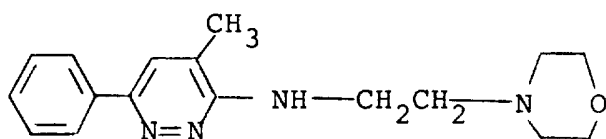
Samojen kokeiden aikana todettiin niin ikään yhdisteen kouristusvaikutuksen raja-annos, eli siis pienin mahdollinen annos, jolla alkaa ilmetä kouristusta aiheuttavaa vaikutusta.

Saadut tulokset on koottu taulukkoon I. Tässä taulukossa on esitetty tulokset vertailun vuoksi myös kahdelle edellä mainitussa FR-patentissa 2 141 697 kuvatulle yhdis-

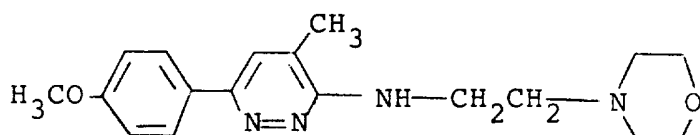
74463

teelle.

5



Minaprine (DCI)



CM 30073

10

Taulukko I

15

20

25

Yhdiste	DL ₅₀ (mg/kg; i.p.)	Kouristusvaikutuksen raja-annos (mg/kg; i.p.)
Minaprine	63 (52 - 77)	35
CM 30073	19 (11 - 35)	5
CM 30465	226	200
SR 95087	> 200	200

Taulukosta I ilmenevät numeroarvot osoittavat, että keksinnön mukaisten yhdisteiden kouristusvaikutus ja myrkyllisyys ovat paljon vähäisemmät kuin vertailuyhdisteiden.

Antidepressiivinen vaikutus

30

Despair-reaktio

Tämä testi suoritettiin 18 - 23 g painavilla naaraspuolisilla hiirillä CDI (Charles River) Porsoltin kuvaamalla menetelmällä (Archives Internationales de Pharmacodymie, 1977, 229, 327 - 336).

35

Tämän testin periaate on seuraavanlainen: kun hiiri asetetaan kapeaan vedellä täytettyyn astiaan, se aluksi rä-

piköi ja noin 2 - 4 minuutin kuluttua lakkaa liikkumasta ja kelluu vatsallaan selkä pyöreänä, takakäpälät ruumiin alle vietyinä tehden vain joitakin välttämättömiä liikkeitä pittääkseen päänsä veden pinnalla. Tätä sanotaan epätoivoreaktioksi (despair-reaktio).

Tietyt psykotroopit, etenkin antidepressiiviset aineet, pidentävät aikaa, jona hiiri räpiköi.

Valittiin seuraava koemenettely: tutkittavia tuotteita annettiin i.p. tuntia ennen testiä. Tätä testiä varten eläimet asetettiin ahtaaseen astiaan (10 x 10 x 10 cm), joka oli täytetty vedellä 6 cm:n korkeudelle asti, ja tällöin veden lämpötila oli $24^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Eläimet jätettiin veden 6 minuutiksi ja mitattiin aika, jolloin eläin on liikkumattomana toisen ja kuudennen minuutin välillä. Mitä lyhyempi tämä aika on, sitä aktiivisempi on tutkittava aine.

Kukin aine tutkittiin 10 hiiren erällä. Tulokset ovat vähintään kahden kokeen keskiarvoja.

Reserpiinillä aiheutettua riippuluomen laskeumaa vastustava vaikutus

Tämä GOURET'n kuvaama testi (Journal de Pharmacologie (Paris), 1973, 4 (1), 105 - 128) toteutettiin 20 ± 1 g painavilla naarashiirillä CDI (Charles River). Reserpiini saa aikaan riippuluomen laskeuman 1 tunnin kuluttua siitä, kun sitä on annettu suonensisäisesti; eräät antidepressiiviset aineet vaikuttavat vastustavat tätä laskeumaa.

Valittiin seuraava koemenettely: tutkittavia aineita annettiin i.p. Reserpiini annettiin samanaikaisesti suonensisäisesti annoksen ollessa 2 mg/kg. 1 tunnin kuluttua reserpiinin antamisesta todettiin niiden eläinten lukumäärä, joilla laskeumaa ei ilmennyt.

Tämä testi toteutettiin 10 hiiren erillä ja tulokset on ilmaistu niiden eläinten prosentuaalisena määränä, joilla laskeumaa ei ilmennyt ja ne ovat kaikki vähintään kahden kokeen keskiarvoja.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä saadut tulokset on koottu taulukkoon II. Vertailun vuoksi on myös esitetty tunnetuilla yhdisteillä, Minaprinellä ja CM 30073:lla saadut

tulokset.

Taulukko IIAntidepressiivinen vaikutus

5	Yhdiste	Reserpiinillä aiheutettua riippuluomen laskeumaa vastustava vaikutus (DE ₅₀ , mg/kg; i.p.)	"Behavioral Despair" liikkumattomuusajan prosentuaalinen pieneneminen
	Minaprine	5 (4 - 7)	10 mg/kg : - 35 % **
10	CM 30073	1 mg/kg : 30 % 5 mg/kg : 60 % suuremmilla annoksilla yhdiste on liian myrkyllinen	_____
15	CM 30465	8,6 (8,3 - 9)	10 mg/kg : - 24 %

Dopamiini-mimeettinen vaikutus

20 Keksinnön mukaisten yhdisteiden dopamiini-mimeettinen vaikutus tutkittiin hiirillä aivojuovien dopaminergisillä reseptoreilla tekniikalla, jonka ovat kuvanneet J. PROTAIS ja J. COSTENTIN, julkaisussa Journal de Pharmacologie (Paris) 7, 251 - 255 (1976).

25 Mustajuovaisten dopaminergisten neuronien toispuolisen vammautuminen aiheuttaa aivojuovion dopamiinireseptoreiden yliherkkyyttä. Tästä aiheutuva epäsymmetria ilmenee siten, että eläin kiertää voimakkaammin stimuloituihin reseptoreihin nähden päinvastaiseen suuntaan.

30 Sen jälkeen kun tutkittavia tuotteita oli annettu intraperitoneaalisesti eläimille, laskettiin kahden minuutin ajanjakson aikana eläimen tekemät pyörähdykset.

Tulokset on ilmaistu prosentuaalisina muutoksina vertailueläimiin nähden, jotka eivät saaneet lainkaan tutkittavia yhdisteitä.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä saadut tulokset on koottu taulukkoon III, josta käyvät myös ilmi kahden ver-

tailuaineen; Minapriinen ja CM 30073:n tulokset.

Taulukko III

5	Yhdisteet	Annokset moolia/kg i.p.	Ipsilateraalisten pyöräh- dysten lukumäärä 2 min. aikana % vertailueläimiin nähten
	Minaprine	5,3	- 91 %
10	CM 30073	5,3	0 %
	CM 30465	5,3	- 89 %

15

Taulukoista I, II ja III ilmenee, että tämän keksinnön mukaisilla edustavilla yhdisteillä on kokonaisuutena katsoen samaa suuruusluokkaa oleva antidepressiivinen ja dopamiini-mimeettinen vaikutus kuin Minaprinellä.

20

Verrattuna Minaprineen ja etenkin CM 30073:een tämän keksinnön mukaiset edustavat yhdisteet ovat paljon vähemmän myrkyllisiä ja niillä ei ole käytännöllisesti katsoen lainkaan kouristusta aiheuttavaa vaikutusta.

Näin ollen tämän keksinnön mukaisia uusia yhdisteitä voidaan käyttää kaikkien psykomotoristen käyttäytymishäiriöiden hoitoon.

Niitä voidaan muun muassa määrätä hyperkinesiaan lapsille, piilevään depressioon aikuisille, vakaviin depressiotiloihin, vanhuuden tuomaan depressioon sekä muistihäiriöihin ja vanhenemisen aiheuttamiin häiriöihin.

Näitä yhdisteitä voidaan antaa suun kautta tai ruiskeina. Terapeuttiset valmisteet voivat olla kiinteitä tai nestemäisiä ja ne voivat olla esimerkiksi tabletteja, kapsелеita, rakeita, peräpuikkoja tai ruiskevalmisteita.

35

Annostus voi vaihdella varsin laajoissakin rajoissa nimenomaan hoidettavan taudintilan tyyppin ja vakavuuden sekä antamistavan mukaan. Aikuisella suun kautta annettuna an-

nos on useimmiten 0,010 - 0,500 g ja se voidaan haluttaessa jakaa useampiin ottokertoihin.

Esimerkki galeenisesta valmisteesta:

Puriste

5	CM 30465 -yhdistettä	200 mg
	Mikrokiteistä selluloosaa	100 mg
	Laktoosia	197 mg
	Magnesiumstearaattia	<u>3 mg</u>
		500 mg

10

Seuraava suoritusesimerkki kuvaa keksintöä.

Esimerkki

3-amino-4-metyyli-6-fenyylipyridatsiini

(hydrokloridi) (CM 30465)

15

(I) R = H

a) 3-hydratsino-4-metyyli-6-fenyylipyridatsiini

Keitettiin palautusjäähdyttäen seosta, joka sisälsi 5 g 3-kloori-4-metyyli-6-fenyylipyridatsiinia ja 12 ml hydratsiinin hydraattia. 1 tunnin ja 30 minuutin kuluttua

20

reaktioseos jätettiin jäähtymään. Erottunut kiinteä tuote erotettiin ja pestiin pienellä määrällä vettä. Tuote kiteytettiin uudelleen isopropanolin ja isopropyylieetterin seoksesta, paino 4,5 g. Sp: 162 °C.

b) CM 30465

25

Liuotettiin 6,5 g edellä saatua johdannaista mahdollisimman pieneen määrään metanolia ja lisättiin 2,5 g Raney-nikkeliä. Hydrattiin 5 ilmakehän paineessa 48 tuntia. Katalyysaattori erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin uudelleen isopropanolin ja isopropyylieetterin seoksesta. Paino 5,25 g; Sp: 130 - 132 °C.

30

Hydrokloridi. Liuotettiin 2 g emästä mahdollisimman pieneen määrään isopropanolia ja liuokseen lisättiin 1,2 ekvivalenttia kaasumaista kloorivetyhappoa ja tuote saostettiin lisäämällä eetteriä. Näin saatiin valkea jauhe (1,7 g), Sp: 172 - 174 °C.

35

Menetellen kuten esimerkissä kohdassa a) käyttäen

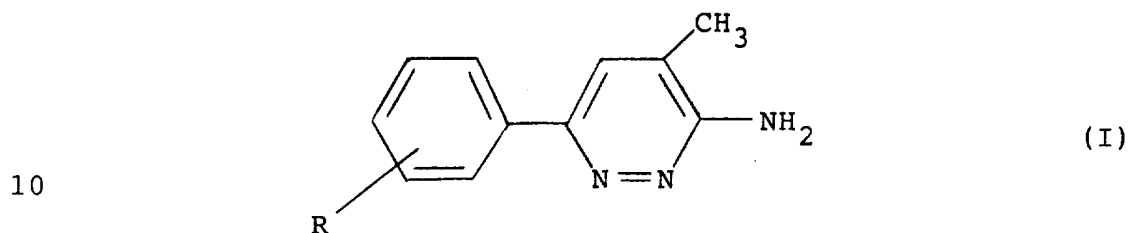
lähtöaineena 3-kloori-4-metyyli-6-(4-metoksifenyyli)pyridatsiinia saatiin vastaava 3-hydratsinojohdannainen. Tämä käsiteltiin kuten esimerkissä kohdassa b), jolloin saatiin vastaava 3-aminojohdannainen.

- 5 Lopuksi demetyloimalla saatu yhdiste keittämällä palautusjäähdyttään 48-prosenttisen bromivetyhapon ja etikkahapon 2:1-seoksessa saatiin 3-amino-4-metyyli-6-(4-hydroksifenyyli)pyridatsiini (SR 95087), joka erotettiin hydrobromidina; Sp: 260 °C (hajoaa).

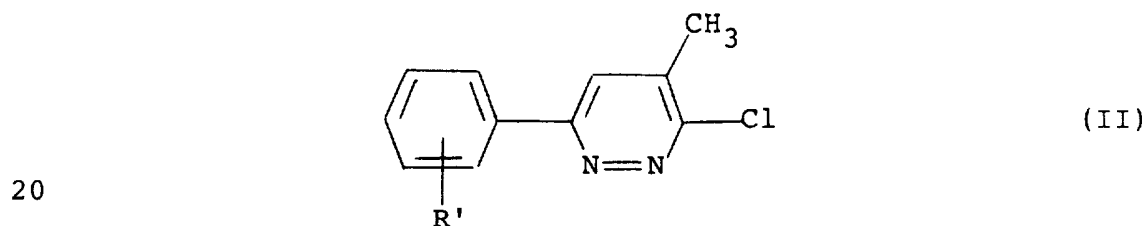
Patenttivaatimus

74463

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-amino-
4-metyyli-6-fenyylipyridatsiini johdannaisten valmistamiseksi,
5 joiden kaava on (I)



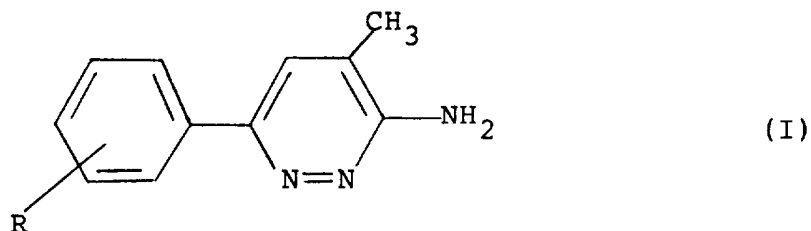
jossa R on H tai OH, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien
happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u
siitä, että 3-kloori-4-metyyli-6-fenyylipyridatsiini johdan-
15 nainen, jonka kaava on (II)



jossa R' on H, OH tai alkoksi, saatetaan reagoimaan ylimäärän
kanssa hydratsiinia vastaavan 3-hydratsinopyridatsiini-
25 johdannaisen saamiseksi, joka hydrogenoidaan Raney-nikkelin
läsnäollessa liuottimessa ja, kun R' on alkoksi, lohkaistaan
alkyyli-ryhmä pois, ja että näin saatu yhdiste haluttaessa
muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happo-
additiosuolaksi.

Förfarande för framställning av terapeutiskt godtagbara 3-amino-4-metyl-6-fenylpyridazinderivat med formeln (I)

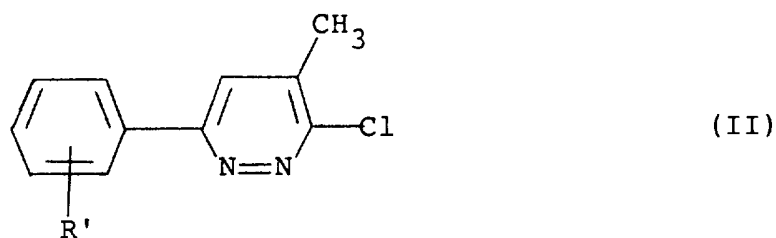
5



10

vari R är H eller OH, och deras farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett 3-klor-4-metyl-6-fenylpyridazinderivat med formeln (II)

15



20

vari R' är H, OH eller alkoxi, omsätts med ett överskott av hydrazin för erhållande av ett motsvarande 3-hydrazinopyridazinderivat, vilket hydrogeneras i närvaro av Raney-nickel i ett lösningsmedel och, då R' är alkoxi, avspaltas alkylgruppen, och att, om så önskas, den sålunda erhållna föreningen omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

25

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

--