



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(21) Patentansøgning nr.: 4574/80

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 487/04

(22) Indleveringsdag: 29 okt 1980

(41) Alm. tilgængelig: 30 apr 1981

(44) Fremlagt: 07 maj 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 okt 1979 US 089071

(71) Ansøger: THE *DOW CHEMICAL COMPANY; 2030 Abbott Road; Midland, Michigan, US

(72) Opfinder: Norton Paul *Peet; US, Shyam *Sunder; US

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3, 6, 7, 8-substituerede s-triazol(4,3-b)pyridaziner.

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4136182

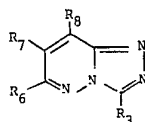
(57) Sammendrag:

pyridazin kan fremstilles ved omsætning af en R_7 , R_8 -substitueret 3,6-dihalogenpyridazin med en amin svarende til R_6 og derpå med et hydrazid $R_3\text{CO-NHNH}_2$ eller ved omsætning af en R_3 -carboxylsyre med en R_7 , R_8 -substitueret 3-hydrazin-6-halopyridazin efterfulgt af reaktionen af den resulterende 6-halotriazolpyridazin med en til R_6 svarende amin.

Forbindelserne har farmakologisk virkning som bronchodilatorer.

4574-80

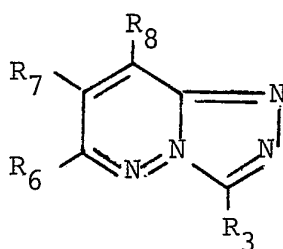
3,6,7,8-substitueret-s-triazolpyridazin-forbindelser med formelen



hvor R_3 er H eller alkyl, R_6 er amino, alkyl- eller dialkylamino eller alkylsubstitueret heterocyklisk amino med 5-7 ringled og eventuelt ét yderligere ringheteroatom, N, O eller S, R_7 er alkyl, R_8 er H eller alkyl, eller R_7 og R_8 sammen danner eventuelt med alkyl eller med C_{1-2} -alkylenbroer substitueret polymethylen, såsom 7,8-dimethyl-6-morfolino-3-methyl-s-triazol[4,3-b]pyridazin eller 7,8-dimethyl-6-(1-pyrrolidinyl)-3-(isopropyl)-s-triazol[4,3-b]-

Den foreliggende opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte farmakologisk virksomme 3,6,7,8-substituerede s-triazol[4,3-b]pyridaziner med den al-

5



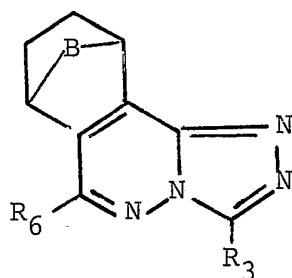
I

10

hvor R_3 er hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl, R_6 er amino, C_1 - C_4 alkylamino, di- C_1 - C_4 alkylamino eller en eventuelt C_1 - C_4 alkylsubstitueret piperidin-, morpholino, piperazino, pyrrolidino, hexahydro-1H-azepin- eller hexahydro-1H-1,4-diazepin-ring; og R_7 og R_8 tilsammen er tetramethylen, som kan være substitueret med methan- eller ethan-broer; og farmakologisk acceptable salte af disse forbindelser. Forbindelserne, hvor R_7 og R_8 er tetramethylen; kan betegnes enten som s-triazol[4,3-b]pyridaziner eller som 7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triazol[3,4-a]phthalaziner. Når de betegnes på denne måde, referer 7-, 8-, 9- og 10-stillingerne til carbonatomerne i tetramethylengruppen bundet til pyridazinresten. En gruppe af sådanne forbindelser er dem med formel I, hvor R_7 og R_8 sammen er broforbundet tetramethylen, idet de broforbundne polymethylenforbindelser har formlen

25

30

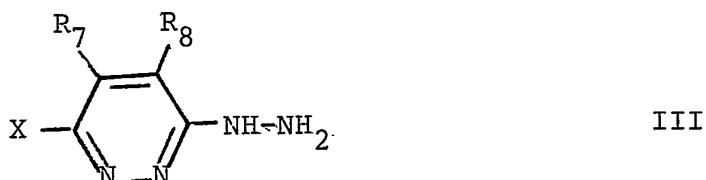


II

35

hvor R_3 og R_6 har ovennævnte betydning, og B betegner methylen eller ethylen. Forbindelser af formel II kan benævnes som substituerede triazolpyridaziner eller som tetrahydrotriazol-phthalaziner.

De nye forbindelser kan fremstilles ved reaktionen af en 3-halo-6-hydrazinpyridazin af formel III med en substitueret carboxylforbindelse af formlen IV



hvor R_3 , R_7 og R_8 har ovennævnte betydning, og X er halogen, almindeligvis ved en temperatur på 40°C - 150°C , fortrinsvis 100°C - 130°C i et overskud af syre, der eventuelt er fortyndet med et inaktivt opløsningsmiddel, med et kogepunkt på 40 - 200°C , fortrinsvis 75 - 175°C efterfulgt af omsætning af den resulterende 6-halo-triazolpyridazin med den tilsvarende R_6 -amin ved en temperatur på 75°C - 160°C , fortrinsvis 100°C - 140°C i det samme opløsningsmiddel, som anvendtes til reaktionen af forbindelserne III og IV. Nyttige opløsningsmidler omfatter enten et inaktivt organisk opløsningsmiddel eller et hydroxylisk opløsningsmiddel, såsom f.eks. vand, C_1 - C_4 alkanoler og deres blandinger med vand, C_1 - C_4 alkoxyalkanoler, glycolethere, dioxan, alifatiske og cykloalifatiske hydrocarboner, aromatiske hydrocarboner, chlorbenzen og chlorerede alifatiske hydrocarboner, såsom methylenchlorid. Reaktionen gennemføres fortrinsvis ved atmosfærisk tryk, selv om der kan anvendes højere tryk om ønsket.

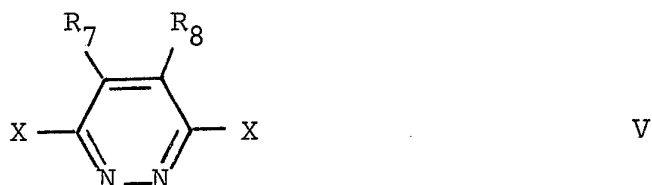
De nye forbindelser kan således fremstilles ved først at omsætte en 3-chlor-6-hydrazinpyridazin med en passende syre af formel IV. Denne reaktion forløber, når reaktanterne bringes i kontakt og blandes fortrinsvis ved reaktionsblandingsens kogetemperatur. Reaktionenens første trin gennemføres fortrinsvis i et overskud af den reagerende syre, idet syreoverskuddet tjener som reaktionsmedium eller

komponent deraf. 6-halo-triazolpyridazinproduktet kan udvindes fra reaktionsblandingen ved inddampning til fjernelse af overskud af surt reaktionsmedium og kan renses ved hjælp af sædvanlige fremgangsmåder, såsom omkrystallisation og vask.

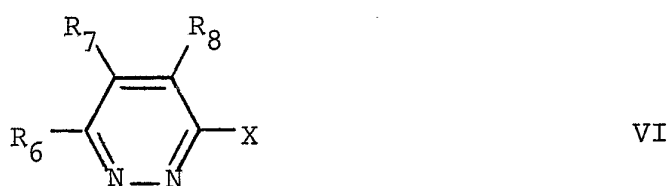
Den substituerede 6-halo-triazolpyridazin i et egnet opløsningsmiddel omsættes så med overskud af R_6 -amin (f.eks. mindst dobbelt så meget på molær basis) eller R_6 -aminen i nærværelse af en uorganisk base, såsom f.eks. natriumcarbonat, eller en ikke-nucleofilisk amin som hydrogenhalogenid-acceptor. Reaktionen gennemføres fortrinsvis ved kogetemperaturen, idet der anvendes overskud af R_6 -base. Produktet udvindes ved hjælp af sædvanlige fremgangsmåder, såsom koncentration under reduceret tryk.

Udgangsmaterialerne for den ovennævnte fremgangsmåde kan fremstilles ved hjælp af kendte fremgangsmåder. De nødvendige pyridaziner til den ovennævnte metode opnås ved at omsætte den passende 3,6-dihalo-4,5-substitueret-pyridazin med hydrazinhydrat.

Ved en alternativ fremgangsmåde til fremstilling af substituerede triazolpyridaziner af formlerne I og II omsættes en 3,6-dihalo-4,5-substitueret-pyridazin af formlen V

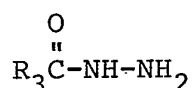


med R_6 -aminen til fremstilling af en 3-halo-pyridazin af formelen VI



Reaktionen gennemføres hensigtsmæssigt i et inaktivt opløsningsmiddel, som tidligere beskrevet, ved en temperatur på 25°C-150°C, fortrinsvis 50°C-140°C, i nærværelse af en uorganisk base, såsom f.eks. natriumcarbonat, en ikke-nucleofiliisk amin eller et overskud af R₆-aminen som en hydrogen=halogenid-acceptor.

Den resulterende 3-halopyridazin omsættes så med en lavere-alkanoylhydrazin af formlen VII



fortrinsvis i nærværelse af en sur katalysator i et inaktivt flydende medium, fortrinsvis et oxygeneret opløsningsmiddel, såsom f.eks. en alkylenglycolalkylether, ved en temperatur fra 50°C til 200°C, fortrinsvis 100°C-175°C. Dannelsen af hydrogenhalogenid under reaktionen fremskynder reaktionshastigheden. Produktet udvindes og renses ved hjælp af sædvanlige fremgangsmåder. Disse reaktioner gennemføres fortrinsvis ved atmosfærisk tryk, selv om der kan anvendes højere tryk om ønsket. I de ovennævnte formler har R₃, R₆, R₇ og R₈ de i forbindelse med formlerne I-IV angivne betydninger.

Hydrazinopyridazinudgangsmaterialerne kan fremstilles ved hjælp af kendte fremgangsmåder. 3,6-dichlor-4-methylpyridazin opvarmet under tilbagesvaling med overskud af hydrazinhydrat (50% i vand) i 0,3-1 time giver f.eks. 3-chlor-4-methyl-6-hydrazinpyridazin og 3-chlor-5-methyl-6-hydrazinpyridazin. De isomere kan separeres ved fraktioneret krystallisation under anvendelse af ethanol som opløsningsmiddel. Se Takahayashi, Phar. Bull., 5, 229, (1957); Chem. Abstr. 52:6359, Linholter et al., Acta Chem. Scand 16, 2389 (1962); Chem. Abstr. 59:1632, Steck et al., J. Amer. Chem. Soc., 76, 4454 (1954) og Horning et al., J. Org. Chem., 20, 707 (1955).

Når R₇ og R₈ er cyklopentylen eller cyklohexylen, fremstilles dichlormellemproduktet hensigtsmæssigt af en 4,5,6,7-tetrahydro-4,7-(methan eller ethan)-isobenzofuran-1,3-dion. Diels og Alder, Ann., 478, 149 (1930); Ann., 490, 236 (1931). Dion-forbindelsen omsættes med overskud af hydrazinhydrat i en eksotermisk reaktion til dannelselse af den tilsvarende hexahydro-5,8-(methan eller ethan)phthalazin-1,4-dion. Yderligere opvarmning til 100°C-170°C i 10-30 min. kan være nyttigt til at fuldende reaktionen. Phthalazin-1,4-dionen omsættes så med overskud af phosphoroxychlorid, opvarmes under tilbagesvaling i ca. 2-4 timer, afkøles, og produktet hydrolyseres ved forsigtig tilsætning af is og vand til fremstilling af dichlor-mellemproduktet.

3,6,7,8-substitueret-s-triazol[4,3-b]pyridazin-forbindelserne svarende til de ovennævnte formler og deres farmakologisk acceptable salte har nyttig biologisk virkning som bronchodilatorer og har også ønskelig lav toksisitet og er fri for uønskede bivirkninger i doser, som hører sammen med god bronchodilatorvirkning.

Man ved, at nogle triazolpyridaziner har andre egenskaber. 6-methyl-3-(4-morpholinyl)-8-phenyl-s-triazol[4,3-b]-pyridazin har f.eks. vist sig i stedet for at have en blokerende histamininduceret bronchokonstriktion at potentiere bronchokonstriktion. Forbindelsen 6-morpholino-3-phenyl-s-triazol[4,3-b]pyridazin har, selv om den er en virksom bronchodilator med en høj LD₅₀-værdi (lav toksisitet) vist sig at frembringe audiogene konvulsioner hos laboratoriedyr i forholdsvis lave doser. Se US patentskrift nr. 4.136.182.

Triazolpyridazinforbindelserne er krystallinske faste stoffer, der let kan tilberedes i vandige eller alkoholiske væsker. De frie baseforbindelser er i almindelighed letopløselige i vandige væsker, og triazolpyridazinforbindelserne anvendes hensigtsmæssigt enten i form af fri base eller salt.

I praksis indgives en effektiv bronchodilaterende mængde af en eller flere substituerede triazolpyridaziner internt til et pattedyr, som har behov derfor, ad en vej, som effektivt bringer forbindelsen i kontakt med
5 pattedyrets bronchial- og trachialvæv. Indgivelsen kan gennemføres enten ad parenteral vej, såsom ved intravenøs, intraperitoneal eller intramuskulær injektion, eller ved indførelse i mave-tarm-kanalen ad oral eller rektal vej, f.eks. for at frembringe en sådan kontakt via blodstrømmen eller ved
10 intratrachial administration ved inhalering af en opløsning i form f.eks. af et sprøjtepræparat.

Den effektive bronchodilaterende mængde af forbindelsen, dvs. den mængde af det substituerede triazolpyridazin, der
15 er tilstrækkelig til at inhibere eller lindre bronchialspasma, afhænger af forskellige faktorer, såsom størrelse, type og alder af det dyr, der skal behandles, den specielt anvendte triazolpyridazin eller det specielt anvendte farmakologisk acceptable salt, indgivelsesvej og -hyppighed,
20 alvorligheden af spasme (om nogen) og det involverede forårsagende middel og tidspunktet for indgiften. I specielle tilfælde kan den dosis, der skal indgives, bestemmes ved hjælp af sædvanlige metoder til bestemmelse heraf, f.eks. ved at observere den af forskellige dosismængder fremkaldte
25 bronchodilatorvirkning. Gode resultater kan opnås, når forbindelsen indgives i dosismængder fra 1-3 til 10-50 mg substitueret triazolpyridazin-forbindelse pr. kg. legemsvægt. Det er i almindelighed ønskeligt at indgive enkelt-doser, der er så små som mulige, og som giver den ønskede
30 beskyttelse mod bronchialspasma og passer sammen med en hensigtsmæssig doseringsplan. Doseringsenheder, der kan anvendes til oral administration såsom tabletter, kapsler, pastiller, eliksirer, sirupper og lignende foretrækkes, og den virksomme triazolpyridazinforbindelse kan tilberedes
35 som sædvanlige kapsel- eller tabletpræparater med afpasset frigivelse.

Nogle af forbindelserne kan bevirke audiogeniske konvulsive bivirkninger i doser, som, selv om de er højere end den effektive dosis til bronchodilatering, stadig ligger lavere end en toksisk dosis. Bronchodilatorvirkning kan opnås ved høje, men ikke toksiske doser, hvor yderligere faktorer kunne frembringe uønskede konvulsive bivirkninger ved at eliminere andre faktorer, som bidrager til audiogeniske konvulsionser. Det foretrækkes imidlertid at anvende forbindelserne i effektive doser, som er væsentligt lavere end den audiogeniske konvulsive dosis, dvs. en dosis på $1/3$ til $1/5$, $1/10$ eller mindre af den audiogeniske konvulsive dosis. Den audiogeniske konvulsive dosis (den dosis, som bevirker audiogeniske konvulsionser) kan bestemmes ved hjælp af kendte fremgangsmåder, som beskrevet f.eks. i USA patentskrift nr. 4.136.182.

Udtrykket "farmakologisk acceptabelt salt" betegner i den foreliggende tekst salte af de substituerede triazolpyridaziner, hvis anioner er forholdsvis ugiftige og uskadelige for pattedyr i doser, som er i overensstemmelse med god biologisk virkning, således at bivirkninger, der kan skyldes anionerne, ikke ødelægger triazolpyridazin-forbindelsernes gunstige virkninger. Egnede farmakologisk acceptable salte kan fremstilles ved hjælp af sædvanlige fremgangsmåder, såsom opløsning af den fri baseforbindelse i et inaktivt, organisk opløsningsmiddel, såsom ether, og behandling af den resulterende opløsning med et overskud af etheropløsning af en egnet farmakologisk acceptabel syre, såsom saltsyre eller hydrogenbromidsyre.

Sådanne forbindelser vil i det følgende blot blive benævnt som "triazolpyridaziner".

De følgende eksempler belyser opfindelsen.

Eksempel 1

5 1-chlor-4-hydrazino-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-methanphthalazin
(25 g, 0,12 mol) blev blandet med 150 ml myresyre og opvarmet
til kogetemperatur under tilbagesvaling i 2 timer. Reaktions-
blandingen blev koncentreret ved indampning under reduceret
tryk og optaget i vandig natriumbicarbonat. Det resulterende
10 bundfald blev filtreret fra, vasket med vand og tørret i
luft. 6-chlor-7,8,9,10-tetrahydro-7,10-methano[1,2,4]triazol-
[3,4- α phthalazin-produktet (21,6 g, 82,5% udbytte) viste
sig at smelte ved 155-156°C og ved 157-158°C efter omkrystal-
lisation fra en blanding af benzen og hexan. Strukturen blev
15 bekræftet ved infrarød spektroskopi, kernemagnetisk resonans-
analyse og elementar-analyse. (Beregnet for C₁₀H₉ ClN₄:
C, 54,42; H, 4,11; N, 25,39. Fundet: C, 54,40; H, 4,12;
N, 25,20). Denne 6-chlor-forbindelse (6,5 g, 0,029 mol)
blev blandet med 25 ml N-methylpiperazin, og blandingen
blev opvarmet under tilbagesvaling i 6 timer. Blandingen
20 blev koncentreret ved indampning under reduceret tryk
og derpå fordelt mellem methylenchlorid og vand. Det or-
ganiske lag blev skilt fra, tørret over natriumsulfat
og koncentreret til opnåelse af 7,8,9,10-tetrahydro-6-
[4-methyl-1-piperazinyll]-7,10-methano(1,2,4)triazol-
25 [3,4- α phthalazin-produktet. Efter omkrystallisation
fra benzen/hexan blev der opnået 6,6 g (79% udbytte)
af produktet med smp. på 172-173°C. Strukturen blev be-
kræftet ved infrarød og kernemagnetisk resonans-analyse
og ved elementar-analyse. (Beregnet for C₁₅H₂₀N₆:
30 C, 63,35; H, 7,09; N, 29,56. Fundet: C, 63,30; H, 7,05;
N, 29,33).

Eksempel 2

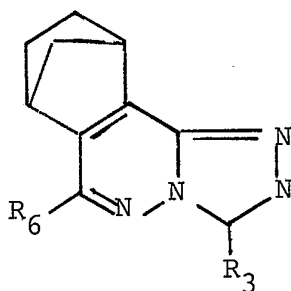
35 Ved en tilsvarende fremgangsmåde som den i eksempel 1 be-
skrevne blev 1-chlor-4-hydrazino-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-
methanophthalazin (25,0 g, 0,119 mol) blandet med 150 ml
eddikesyre, og blandingen blev opvarmet ved kogetemperatur
under tilbagesvaling i 2 timer. Reaktionsblandingen blev

koncentreret og resten optaget i vandig natriumbicarbonat. Det resulterende bundfald blev opsamlet, vasket med vand og lufttørret til opnåelse af 23,4 g (84% udbytte) 6-chlor-7,8,9,10-tetrahydro-3-methyl-7,10-methano(1,2,4)-triazol[3,4-a]phthalazin. Efter omkrystallisation fra benzen/hexan smeltede dette produkt ved 137-138°C. Infrarød spektroskopi og elementar-analyse stemte overens med den nævnte struktur.

6-chlor-7,8,9,10-tetrahydro-3-methyl-7,10-methan (1,2,4)-triazol[3,4-a]phthalazin (4,5 g, 0,019 mol) blev blandet med 25 ml morpholin, og blandingen blev opvarmet ved kogning under tilbagesvaling i 8 timer. Reaktionsblandingen blev koncentreret og fordelt mellem methylenchlorid og vand. Det organiske lag blev skilt fra, tørret over natriumsulfat og inddampet til tørhed til opnåelse af 4,4 g (80,6% udbytte) af 7,8,9,10-tetrahydro-3-methyl-6-(4-morpholinyl)-7,10-methan (1,2,4)triazol[3,4-a]phthalazin. Efter omkrystallisation fra benzen/hexan viste produktet sig at smelte ved 166-168°C. Infrarød analyse og kernemagnetisk resonans-analyse bekræftede den pågældende struktur, hvilket elementaranalysen også gjorde. Beregnet for $C_{15}H_{19}N_5O$: C, 63,14; H, 6,71; N 24,55. Fundet: C, 63,20; H, 6,71; N, 24,32.

Eksemplerne 3-10

Ved den tilsvarende fremgangsmåde som de i de foregående eksempler beskrevne blev de følgende forbindelser fremstillet. I hver tilfælde er R_7 - og R_8 -substituenterne i formel I taget sammen 1,3-cyklopentylen, og forbindelserne svarer således til den almene formel



hvor R_3 og R_6 har de i forbindelse med formel I anførte betydninger.

Forbindelse R ₃	R ₆	Smelte- punkt °C	OmkrySTALLisations- middel	Udbytte (%)
3	H	189-191	benzen / hexan	92
4	H	122-122,5	benzen / hexan	85
5	H	201-203	benzen / hexan	67
6	CH ₃	166-168	benzen / hexan	78
7	CH ₃	125,5-127	benzen / hexan	83
8*	H	278-280	ethanol	91,6
	4-Methyl-1-piper- ziny (dihydro- chlorid)			

Forbindelse	R ₃	R ₆	Smelte- punkt, °C	OmkrySTALLisations- middel	Udbytte (%)
9	CH ₃	4-Methyl-1- piperazinyI	129-130	benzen / hexan	64,1
10 *	CH ₃	4-Methyl-1- piperazinyI (dihydrochlorid)	271-273	ethanol/ether	97,4

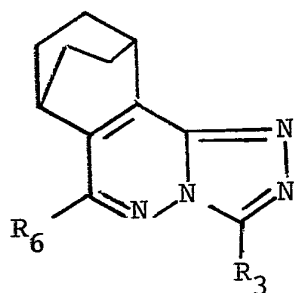
* Fremstillet ved opløsning af den fri base i benzen og mætning af benzen-
opløsningen med HCl-gas til udfældning af dihydrochloridsaltene.

Eksemplerne 11-19

5 1-chlor-4-hydrazin -5,6,7,8-tetrahydro-5,8-ethanophthalazin
(2,5 g, 0,111 mol) blev blandet med 150 ml myresyre. Blandingen blev opvarmet ved kogetemperaturen under tilbagesvaling i 2 timer og derpå inddampet til tørhed. Resten blev sønderdelt med mættet vandig natriumbicarbonat. Det resulterende hvide faste stof blev opsamlet, vasket med
10 vand og lufttørret til opnåelse af 23,0 g (88% udbytte) af 6-chlor-7,8,9,10-tetrahydro-7,10-ethano(1,2,4)triazol[3,4-a]phthalazin, der smelter ved 137-140°C. Efter omkrystallisation fra en blanding af benzen og hexan smeltede det rensede produkt ved 140,5-141°C. Infrarød spektroskopi og elementar-analyse bekræftede den anførte struktur.
15

Ved i alt væsentligt den samme fremgangsmåde men ved at anvende eddikesyre i stedet for myresyre blev der fremstillet 23,8 g 6-chlor-7,8,9,10-tetrahydro-3-methyl-7,10-ethano(1,2,4)triazol[3,4-a]phthalazin (86% udbytte). Smp. 178-179°C efter omkrystallisation fra benzen/hexan.
20

Under anvendelse af 5-10 g af en af de to ovenfor nævnte substituerede 6-chlor-triazolpyridaziner og 50 ml af den passende amin-R₆-reaktans blev der fremstillet følgende forbindelser. Reaktionsblandingerne blev opvarmet under tilbagesvaling i ca. 2 timer. Reaktionsblandinger blev derpå koncentreret og fordelt mellem vand og methylenchlorid. De organiske lag blev tørret og koncentreret.
25 30 I hvert tilfælde er R₇- og R₈-substituenten 1,4-cyklohexylen, således at forbindelserne kan navngives som 7,8,9,10-tetrahydro-3,6-substitueret-7,10-ethan -1,2,4-triazol[3,4-a]phthalaziner svarende til den almene formel:
35



hvor R_3 og R_6 har de ovenfor i forbindelse med formel
I anførte betydninger.

Forbindelse	R ₃	R ₆	Smelte- punkt °C	OmkrySTALLisations- middel	Udbytte (%)
11	H	1-Pyrrolidinyl	181-183	benzen / hexan	97
12	H	1-Piperidinyl	141-143	benzen / hexan	85
13	H	4-Morpholinyl	220-221	benzen / hexan	71
14	CH ₃	1-Pyrrolidinyl	206-208	benzen / hexan	87
15	CH ₃	1-Piperidinyl	207-209	benzen / hexan	54
16	CH ₃	4-Morpholinyl	217-218	benzen / hexan	83
17	H	4-Methyl-1-piper- zinyl	214-215	benzen	69

Forbindelse	R ₃	R ₆	Smelte- punkt °C	OmkrySTALLISATIONS- middel	Udbytte (%)
18*	H	4-Methyl-1-pipera- zinyl " 2HCl	over 300	ethanol/ether	72,8
19	CH ₃	4-Methyl-1-pipera- zinyl (fri base)	218-220	benzene/hexan	60

* Fremstillet ved at opløse 2 g af forbindelse 17 i 50 ml benzen og mætte opløsningen med hydrogenchloridgas. Det resulterende bundfald blev opsamlet og lufttøret og strukturen bekræftet ved hjælp af infrarød- og elementar-analyse. Dihydrochloridsaltet 18 blev opløst i vand og opløsningen gjort basisk med mættet natriumbicarbonat. Blendingen blev ekstraheret med methylenchlorid og ekstrakten koncentreret og gnedet til fast stof. Strukturen af den resulterende fri baseforbindelse 17 blev bekræftet ved infrarød analyse.

Eksempel 20

1-chlor-4-hydrazin -5,6,7,8-tetrahydrophthalazin, der også kan benævnes 3-chlor-4,5-tetramethylen-6-hydrazin-pyridazin (50 g, 0,25 mol) blev blandet med 250 ml myresyre. Blandingen blev opvarmet til kogetemperaturen under tilbagesvaling i 2 timer. Blandingen blev koncentreret ved indampning under reduceret tryk og olieresten blandet med mættet vandig natriumbicarbonat-opløsning. Det resulterende hvide fast stof blev filtreret fra, vasket med vand og tørret i luft. 6-chlor-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triazol[3,4-a]phthalazin-produktet blev omkrystalliseret fra alkohol/hexan og viste sig at smelte ved 124-125°C. (Udbytte 42,4 g, 81%). Elementar-analyse bekræftede strukturen.

10,4 g (0,05 mol) af 6-chlor-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)-triazol[3,4-a]phthalazinen blev blandet med 8,53 g (0,12 mol) pyrrolidin i 100 ml ethanol. Blandingen blev opvarmet ved kogetemperaturen under tilbagesvaling i 10 timer, derpå koncentreret ved indampning under reduceret tryk, indtil der blev opnået en fast rest. Det faste stof blev fordelt mellem methylenchlorid og vand. Det organiske lag blev skilt fra, og det vandige lag blev ekstraheret to gange med methylenchlorid. Methylenchloridlaget og ekstrakterne blev forenede, tørret over vandfri natriumsulfat, filtreret og indampet under reduceret tryk. Det resulterende farveløse fast stof, 6-(1-pyrrolidiny1)-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)-triazol[3,4-a]phthalazin-produkt blev omkrystalliseret fra ethanol og viste sig at smelte ved 194-195,5°C. Der blev opnået 9 g produkt, et 74% udbytte fra dette trin. Elementar-analyse bekræftede strukturen (beregnet for C₁₃H₁₇N₅: C, 64,17; H, 7,04; N, 28,79. Fundet: C, 64,4; H, 7,01; N 28,83). Produktet benævnes også 6-pyrrolidin -7,8-tetramethylen-s-triazol[4,3-b]pyridazin.

Eksempel 2.1

Ved en tilsvarende fremgangsmåde blev der fremstillet
6-piperidin-7,8-tetramethylen-s-triazol[4,3-b]pyridazin,
kaldes også 6-piperidino-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triazol-
[3,4-a]phthalazin, smp. 134,5-135,5°C.

Eksempel 2.2

Ved en tilsvarende fremgangsmåde som beskrevet i de foregående ek-
sempler blev 6-chlor-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triazol[3,4-a]-
phthalazin (fremstillet som beskrevet i eksempel 20) (10 g,
0,048 mol) og 12,2 g (0,122 mol) N-methylpiperazin i 100 ml
ethanol opvarmet under tilbagesvaling i 20 timer. Tyndt-
lagskromatografi (TLC) viste nærværelsen af uomsat phthalazin.
Ethanol blev afdampet, 50 ml N-methylpiperazin blev tilsat,
og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer,
hvorefter tyndtlagskromatografi viste, at reaktionen var
fuldstændig. Blandingen blev koncentreret og fordelt mellem
methylenchlorid og vand, og resten, efter afdampning af methylen-
chlorid, blev omkrystalliseret to gange fra en blanding af
benzen og hexan og derpå én gang fra hexan. 6-(4-methyl-1-
piperazinyl)-7,8-tetramethylen(1,2,4)triazol[4,3-b]pyridazin-
produktet viste sig at smelte ved 160-162°C. Der blev opnået
12,45 g af produktet (95% udbytte). Strukturen blev bekræf-
tet ved kernemagnetisk resonans-analyse og infrarød spektro-
skopi. (Beregnet: C, 61,74; H, 7,40; N, 30,86. Fundet:
C, 61,90; H, 7,35; N, 30,59). Kernemagnetisk resonans
(CDCl₃); δ 9,84 (s, 1, CH); 3,4-3,0 (m, 6); 2,8-2,5 (m, 6);
2,38 (s, 3, CH₃); 2,1-1,7 (m, 4, CH₂CH₂CH₂CH₂). Monohydro-
chloridsaltets smp. 265-266°C.

Ved tilsvarende fremgangsmåder fremstilles følgende forbindelser:

6-morpholin-7,8-tetramethylen-s-triazol[3,4-b]pyridazin også kaldet 6-morpholin-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triazol[3,4-a]-phthalazin, smelter ved 194-196°C,

6-(2-methylpiperidin)-7,8-tetramethylen-s-triazol[4,3-b]pyridazin, smelter ved 84-86°C, molekylvægt 299,41,

6-piperidin-3-methyl-7,8-tetramethylen-s-triazol[4,3-b]pyridazin, smelter ved 144-144,5°C,

6-morpholin-3-methyl-7,8-tetramethylen-s-triazol[4,3-b]pyridazin, smelter ved 189-190°C.

Eksempel 23

6-chlor-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triazol[3,4-a]phthalazin (7,2 g, 0,0345 mol) blev blandet med 20 ml hexamethylenimin og 100 ml methanol. Blandingen blev opvarmet ved kogetemperaturen under tilbagesvaling i 30 timer, afkølet og fordelt mellem methylenchlorid og vand. Methylenchloridlaget blev tørret og inddampet til tørhed. Resten blev omkrystalliseret fra benzen/hexan til opnåelse af 6-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)-7,8-tetramethylen(1,2,4)triazol[4,3-b]pyridazin som farveløse krystaller, der smelter ved 109°C. Elementaranalyse: C, H, N beregnet: 66,39; 7,80; 25,81; C, H, N fundet: 66,04; 7,42; 25,76. Den ovennævnte reaktion blev gennemført uden methanolreaktionsmediet, og produktet viste sig at smelte ved 108-109°C.

Eksempel 24

15,65 g 6-chlor-7,8-tetramethylen(1,2,4)triazol[4,3-b]-
 pyridazin og 35 ml 2-methylpyrrolidin blev blandet og
 opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer. Reaktionsblan-
 5 dingen blev inddampet til tørhed og fordelt mellem methylen=
 chlorid og vand. Methylenchloridlaget blev tørret og ind-
 dampet til en rest på 12,5 g (64,8% udbytte) af 6-(2-methyl=
 pyrrolidiny1)-7,8-tetramethylen(1,2,4)triazol[4,3-b]pyridazin.
 Produktet blev omkrystalliseret fra benzen/hexan og viste
 10 sig at smelte ved 146-147°C. C, H, N beregnet: 65,34;
 7,44; 27,22. C, H, N fundet: 65,5; 7,51; 27,36.

Eksemplerne 25-31

Ved hjælp af tilsvarende fremgangsmåder som beskrevet i ek-
 semplerne 23 og 24 blev der fremstillet følgende 6-substi-
 15 tueret-7,8-tetramethylen-s-triazol[4,3-b]pyridaziner. For-
 bindelsen er identificeret nedenfor ved hjælp af R₆-substi-
 tuenterne, idet R₇ og R₈ er tetramethylen, og R₃ er hydrogen.

	Eksempel	R ₆	Udbytte (%)	Smeltepunkt °C
20	25	Methylamino	86	155-156
	26	Dimethylamino	71,7	153-154
	27	3-methylpiperidino	100	99-102
	28	4-methylpiperidino	100	152,5-154
25	29	Hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl	63,3	135-136
	30	Dihydrochloridsalt af 29	-	249-251
	31	Ethylamino	-	250-251

Eksemplerne 32-38

30 Ved hjælp af en tilsvarende fremgangsmåde blev der frem-
 stillet følgende forbindelser, hvori R₃ er methyl, R₇ og
 R₈ er tetramethylen, og R₆ er angivet nedenfor.

	Eksempel	R ₆	Udbytte (%)	Smeltepunkt °C
	32	Methylamino	78,1	279-280
	33	Dimethylamino	72,6	128-129
5	34	2-methyl-1-pyrrolidiny1	50	142
	35	3-methylpiperidino	61	152-153
	36	4-methylpiperidino	81,7	143-144
	37	4-methyl-1-piperaziny1	66,8	183
10	38	Hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl	56,6	114-115
		Dihydrochlorid	56,6	240-241

Eksemplerne 39-47

15 A. En opløsning af 98,5 g (0,496 mol) 1-chlor-4-hydrazin-5,6,7,8-tetrahydrophthalazin i 300 ml propionsyre blev opvarmet til tilbagesvaling i 18 timer, derpå koncentreret ved inddampning til halvdelen af det oprindelige volumen. Opløsningen blev fortyndet med vandig natriumcarbonat indtil neutral (pH-værdi 7). Det resulterende bundfald blev

20 opsamlet, lufttørret ved omgivelsernes temperatur og derpå tørret i en tørringsovn til fremstilling af 105 g (0,444 mol) 6-chlor-3-ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-1,2,4-triazol[3,4-a]-phthalazin, smelter ved 93-94°C (89,6% udbytte). Beregnet for C₁₁H₁₃ClN₄: C, 55,81; H, 5,53; N, 23,67. Fundet:

25 C, 56,00; H, 5,63; N, 23,87.

B. Ved hjælp af en tilsvarende fremgangsmåde som den i de foregående eksempler beskrevne blev 6-chlortetramethylen=triazolpyridazin-mellemproduktet omsat med overskud af R₆-amin (mere end to ækvivalenter) ved tilbagesvaling.

30 Reaktionsforløbet blev overvåget ved hjælp af tyndtlagskromatografi på silicagel, fremkaldt med 9:1 chloroform:methanol, hvor 6-chlor-mellemproduktet viste sig som en fluorscerende plet, og produktet ikke var fluorscerende. Efter endt reaktion blev reaktionsblandingen koncentreret og resten fordelt mellem vand og methylenchlorid.

35

De organiske lag blev tørret med natriumsulfat, koncentreret og resten omkrystalliseret fra benzen/hexan. Der blev dannet salte ved opløsning af basen i acetone og tilsætning af etherisk syre (hydrogenchlorid). Under anvendelse af
 5 det ovennævnte 6-chlor-mellemprodukt blev der fremstillet følgende, hvori R_3 er ethyl, R_7 og R_8 er tetramethylen, og R_6 er identificeret nedenfor.

	Eksempel	R_6	Udbytte (%)	Smeltepunkt °C
10	39	Hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl	44	95-96
	40	Dihydrochlorid af 39 *	53	225-228
	41	Hexahydroazepin-1-yl	28,2	104
15	42	Morpholino	62,0	170-171
	43	Piperidino	57,8	135-136
	44	2-methylpyrrolidino	55,2	152-153
	45	Pyrrolidino	59,8	118-119
	46	4-methyl-1-piperaziny1	67,8	172-173
20	47	Dihydrochlorid af 46 **	86,7	250-252

* Omkrystalliseret fra methanol/acetone

** Omkrystalliseret fra isopropanol.

Eksemplerne 48-50

A. Ved en tilsvarende fremgangsmåde som den i eksempel 39 A
 25 beskrevet blev 98,5 g 1-chlor-4-hydrazin -5,6,7,8-tetrahydrophthalazin opvarmet under tilbagesvaling i 300 ml isosmørsyre. Efter 18 timers forløb blev overskud af isosmørsyre afdestilleret og resten neutraliseret med vandig natriumbicarbonat. Det resulterende faste stof, 6-chlor-7,8,9,10-tetrahydro-
 30 3-(1-methylethyl)-1,2,4-triazol[3,4-a]phthalazin blev opsamlet og lufttørret til opnåelse af 100 g (80,4% udbytte). Efter omkrystallisation fra isopropanol var udbyttet 56,2 g, der smelter ved 67-68°C.

B. Under anvendelse af det ovennævnte 6-chlor-mellemprodukt

og den i eksempel 39 B og de foregående eksempler beskrevne fremgangsmåde blev der fremstillet følgende forbindelser, hvori R_3 er isopropyl, R_7 og R_8 er tetramethylen, og R_6 er identificeret nedenfor:

5	Eksempel	R_6	Udbytte (%)	Smeltepunkt °C
	48	Hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl	55,9	62-63
	49	2-methyl-pyrrolidino	44,5	129-130
10	50	Pyrrolidino	32,6	119-121

Eksempel 51

1 g (0,49 mol) 3,6-dichlor-4,5-tetramethylenpyridazin, 78,3 g (0,738 mol) natriumcarbonat og 500 ml diglyme (diethylenglycol=dimethylether) blev blandet. 46,1 g (0,54 mol) 2-methylpyrrolidin blev tilsat langsomt under omrøring, og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling (134,5°C) i 72 timer og derpå afkølet til 95°C. 400 ml deioniseret vand blev tilsat, og blandingen blev afkølet til ca. 25°C. De resulterende krystaller blev filtreret fra, vasket med vand og tørret under reduceret tryk til opnåelse af 104,0 g 3-chlor-6-(2-methyl-1-pyrrolidinyl)-4,5-tetramethylenpyridazin, der smelter ved 134-136°C.

210 g (0,834 mol) 3-chlor-6-(2-methyl-1-pyrrolidinyl)-4,5-tetramethylenpyridazin, 216 g (2,92 mol) ethylformiat og 1260 ml ethylenglycolethylether blev blandet. I løbet af en periode på 10 min. blev der tilsat 146,2 g (2,92 mol) hydrazinhydrat til dannelsen af formylhydrazin in situ. Under tilsætningen steg temperaturen fra 25°C til 35°C. Blandingen blev opvarmet til 100°C i ca. 30 min., og i dette tidsrum blev der i et Dean Stark apparat opsamlet 100 ml ethanol, vand og reaktionsmediet. Blandingen blev derpå opvarmet til tilbagesvaling i 120°C i 24 timer, afkølet til 95°C og lang-

somt fortyndet med ca. 5 liter deioniseret vand. Opløsningen blev afkølet og podet med produktkrystaller ved 60°C, derpå afkølet til 25°C. Det krystallinske produkt blev filtreret fra, vasket med fire portioner deioniseret vand på 500 ml hver og tørret under reduceret tryk i ca. 18 timer ved 95°C. Der blev opnået 144,3 g (67,2% udbytte) 6-(2-methyl-1-pyrrolidiny)-7,8-tetramethylen-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin som et krystallinsk fast stof, der smelter ved 144-145°C.

10

Bronchodilatorvirkning

15

20

25

30

35

Bronchodilatorvirkning af repræsentative triazolpyridazinforbindelser fremstillet ifølge opfindelsen undersøges ved Konzett-Rossler marsvinemetoden ifølge godkendt praksis. Se Konzett og Rossler; Arch. f. Exp. Path. u. Pharmacol. 195: 71-74 (1940); Rosenthale og Dervinis, Arch. Int. Pharmacodyn. 172: 9194 (1968). Ved denne fremgangsmåde respireres et bedøvet marsvin kunstigt med et fastsat luftvolumen. Luftvolumenet vælges således, at det overstiger marsvinets lungers kapacitet en smule, og luftoverskuddet eller "overskuddet" måles. Testforbindelserne undersøges ved at indgive en testforbindelse intravenøst 2 min. før indgift af en antagonistforbindelse (histamin, serotonin eller acetylcholin) efter 3 tidligere antagonistdoser, der resulterer i forholdsvis ensartet ($\pm 10\%$) bronchokonstriktion. Når den bronchospasme, der skyldes indgift af antagonistforbindelsen viser sig, kan dyrets lunger modtage mindre luft, og således forøges "overskuddet" måleligt. Når en testforbindelse blokerer den bronchokonstriktion, som fremkaldes af indgift af antagonistforbindelsen, kan resultaterne udtrykkes kvantitativt som procent blokering. Dette beregnes ved at dividere "overskud"-antagonistreaktionen, målt efter indgift af testforbindelsen, med gennemsnittet af de tre forudgående antagonist-reaktioner, gange med 100 og trække denne værdi fra 100%. Resultaterne kan også udtrykkes i sammenligning med en kendt bronchodilator, såsom aminophyllin. Ved en sådan fremgangsmåde udtrykkes sammenligningsresultater som "procent aminophyllin" beregnet ved at udtrykke den pro-

centiske blokering frembragt ved hjælp af en testforbindelse som en procentdel af den gennemsnitlige procentblokada frembragt ved hjælp af doser af aminophyllin indgivet til det samme testdyr, som blev anvendt til testforbindelsen, idet aminophyllinundersøgelserne går forud for og følger efter vurderingen af testforbindelse i dette dyr.

Ved repræsentative undersøgelser med trazolpyridazinforbindelser fremstillet ifølge opfindelsen indgivet intravenøst i en dosismængde på 3 mg testforbindelse pr. kg legemsvægt (med mindre andet er angivet) og under anvendelse af aminophyllin i en dosismængde på 10 mg/kg til sammenligning og histamin som antagonist gav repræsentative forbindelser fremragende resultater i form af procent blokade af histamin og procent af aminophyllin.

Indgivet som en vandig opløsning viste forbindelse 6-pyrrolidin-7,8-tetramethylen-s-triazol[4,3-b]pyridazin og forbindelsen 6-morpholino-7,8-tetramethylen-s-triazol[4,3-b]pyridazin sig at give henholdsvis 100 og 75% blokering af histamin, hvilket svarer til 105 og 113% aminophyllin-aktivitet.

Audiogeniske konvulsive bivirkninger

Visse xanthin-forbindelse, såsom den kendte bronchodilator aminophyllin, har centralnervesystem-stimulerende bivirkninger, som det er vanskeligt at påvise i dyremodeller, som er tilfredsstillende til vurdering af andre forbindelser. Indvirkningen af lyd på lægemidlers konvulsive tærskel er et kendt fænomen, der kan anvendes til at undersøge sådanne bivirkninger. Se f.eks. Schlesinger et al., Life Science 4, 2345-2351 (1965), 7, 437-447 (1968) og 9 (I) 721-729 (1970); Buckholtz, Pharmacol. Biochem. and Behavior 3, 65-68 (1975); og US patentskrift nr. 4.136.182. I en fremgangsmåde til farmakologisk undersøgelse kan sænkning af den konvulsive tærskel eller formindskelse af LD₅₀-værdien ved hjælp af lyd undersøges i mus.

Ved forsøgene indgives til mus en testforbindelse ved intraperitoneal injektion ved forskellige doser, og antallet af mus, som viser toniske konvulsjoner, og antallet af dødsfald, som optræder i løbet af 30 min., optegnes. ED₅₀-værdien for toniske konvulsjoner og LD₅₀-værdien for 30 min. bestemmes derpå. Forsøgene gennemføres i standard-laboratoriebur med mus, der er blevet akklimatiseret til laboriet.

De overlevende mus udsættes derpå også for lyd i ca. 30 min. efter doseringen. Lydbehandlingen gennemføres ved at anbringe musene i et lydisoleret bur med en klokke, som udsender 120 decibel, og idet klokken aktiveres i 2 min. Antallet af toniske konvulsjoner og dødeligheden optegnes derpå til bestemmelse af ED₅₀-værdien og LD₅₀-værdien i nærværelsen af lydpåvirkningen.

I en række lignende forsøg har det vist sig, at forholdet af LD₅₀-værdien i 30 min. uden lyd til den lydfremkaldte LD₅₀-værdi for aminophyllin, theophyllin og coffein er større end 3 for alle tre forbindelser, medens stryknin ikke udviste nogen signifikant toksisitetsændring ved lyd. US patentskrift nr. 4.136.182.

Forskellige triazolpyridazinformbindelser har vist sig at udvise forøget toksisitet og lavere konvulsive tærskler i sådanne behandlinger, ligesom aminophyllin. Andre triazolpyridaziner, som har bronchodilatorvirkning, udviste et langt lavere toksisk potential for audiogene anfald. Forholdet af LD₅₀ uden lyd til LD₅₀ med lyd for 6-morpholin-7,8-tetramethylen-s-triazol[4,3-b]pyridazin viste sig f.eks. at være 3,8, medens forholdet for 6-morpholin-3-methyl-7,8-tetramethylen-s-triazol[4,3-b]pyridazin viste sig at være ca. 1,18. Nogle triazolpyridaziner har overraskende vist sig at bevirke en signifikant sænkning af audiogenisk konvulsiv tærskel uden en ledsagende forøgelse i de lydfremkaldte dødsfald som angivet ved hjælp af en lav ED₅₀-værdi for audiogene toniske konvulsjoner i sammenligning med LD₅₀-værdien med lyd.

Den efterfølgende tabel belyser bronchodilatorvirkningen af repræsentative forbindelser ifølge opfindelsen og deres akute toksisitet og audiogene konvulsive egenskaber.

5

10

15

20

25

30

35

Forbindelse	histamin blokade	30 min LD ₅₀ -værdi	Lyd 1 LD ₅₀ -værdi	Audiogenisk konvulsiv ED ₅₀ -værdi
Forbindelser, hvori R ₇ , R ₈ er tetramethylen				
<u>R₃</u>				
H				
H	72	298	298	283
CH ₃	91	147	134	134
CH ₃	61	149	126	90
H	38	139	139	125
H	86	191	170	150

Forbindelse	Histamin- blokade	30 min LD ₅₀ -værdi	Lyd 1 LD ₅₀ -værdi	Audiogenisk konvulsiv ED ₅₀ -værdi
Forbindelser, hvori R ₇ , R ₈ er 1,3-cyklopentylene				
<u>R₃</u>				
<u>R₆</u>				
CH ₃ N-Methyl-1-Piperazinyl	97	147	147	147
H N-Methyl-1-Piperazinyl	92	175	147	147
CH ₃ Pyrrolidin	95	85	85	85
H Pyrrolidin	87	136	100	93
H Piperidin	84	108	98	90
CH ₃ Morpholin	76	86	74	61

Forbindelse	Histamin blokade	30 min LD ₅₀ -værdi	Lyd 1 LD ₅₀ -værdi	Audiogenisk konvulsiv værdi ED ₅₀
Forbindelser, hvori R ₇ , R ₈ er 1,4-cyklohexylen				
<u>R₃</u>				
<u>R₆</u>				
CH ₃ Pyrrolidin	55	141	141	141
H Pyrrolidin	66	136	117	117
CH ₃ N-Methyl-1-Piperaziny1	90	147	147	147
H N-Methyl-1-Piperaziny1	82	147	147	113
H Morpholin	58	118	85	62

Histamin-aerosol-behandling

Ved en anden fremgangsmåde blev testforbindelser indgivet til marsvin ved intraperitoneal injektion, og marsvinene blev 2 timer senere påvirket ved behandling med en histamin-aerosol. Ubehandlede dyr kollaberede, når de blev udsat for histamin-aerosolen. Ved disse behandlinger blev dyrene undersøgt, og det blev beregnet en ED_{50} -værdi som den dosis, hvor 50% af dyrene fremviste en kollapsestid på over den gennemsnitlige kollapsestid plus to standardafvigelsesenheder observeret med kontroldyr behandlet med injektionsbæreren alene. ED_{50} -værdierne af repræsentative forbindelser er angivet i den efterfølgende tabel.

Forbindelse fra eksempel nr.		ED_{50} -værdi (mg/kg i.p.)
15	23	5,0
	24	1,6
	25	4,0
	26	2,5
	27	1,8
20	28	1,3
	32	2,1
	33	2,2
	38 (dihydrochlorid)	23,8
	39	5,0
25	40	<5
	41 (skønnet)	4,95
	45	<2,5
	47	36,4
	49 (skønnet)	7,9
30	50 (skønnet)	5,1
	50	

ForsøgsrapportPrøveforbindelser

- 5 I. 8-methyl-6-piperidin-s-triazol[4,3-b]pyridazin (sammen-
 ligning)
- II. 6-(2-methylpyrrolidiny1)-7,8-tetramethylen-s-triazol-
 [4,3-b]pyridazin
- 10 III. 3-methyl-6-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-7,8-
 tetramethylen-s-triazol[4,3-b]pyridazin.

Prøvemetode

15 Ved bedømmelse af bronchodilatoraktiviteten blev de under af-
 prøvning værende forbindelser indgivet til marsvin ved intra-
 peritoneal injektion i en dosis, som var 30% af LD₅₀. Marsvi-
 nene blev derefter udsat for en histamin-aerosol i perioder på
 fra 15 minutter til 2 timer efter indgift af den under afprøv-
 ning værende forbindelse, idet 5-6 dyr blev undersøgt for
 20 hvert tidspunkt. Ubehandlede dyr faldt sammen, da de blev ud-
 sat for histamin-aerosolen. Ved disse undersøgelser blev dy-
 rene iagttaget og sammenbrudstiden blev noteret. Den gennem-
 snitlige forlængelse af tiden indtil sammenbrud (i sekunder)
 kan opsummeres som følger:

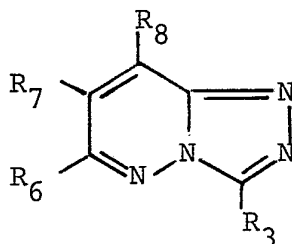
25

Prøvefor- bindelser	Dosis (mg/kg)	Dyr i hver prøve- gruppe	Timer efter injektion			
			0,25	0,5	1	2
I	44,1	5	177	78	35	21
II	10,6	6	270	275	147	101
30 III	49	6	211	175	196	227

35

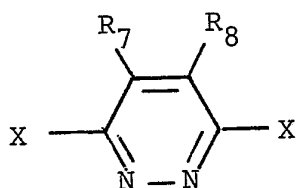
P a t e n t k r a v .

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af terapeutisk aktive
 5 3,6,7,8-substituerede s-triazol[4,3-b]pyridaziner med formlen

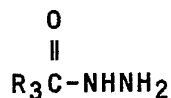


15 hvor R₃ er hydrogen eller C₁-C₄alkyl; R₆ er amino, C₁-C₄alkyl-
 amino, di-C₁-C₄alkylamino eller en eventuelt C₁-C₄alkylsubsti-
 tueret piperidin-, morpholin-, piperazin-, pyrrolidin-, hexa-
 hydro-1H-azepin- eller hexahydro-1H-1,4-diazepin-ring, og R₇
 og R₈ tilsammen et tetramethylen, som kan være substitue-
 ret med methan- eller ethan-broer, k e n d e t e g n e t ved,
 20 at man

a) omsætter en 3,6-dihalogen-4,5-substitueret pyridazin med
 formlen



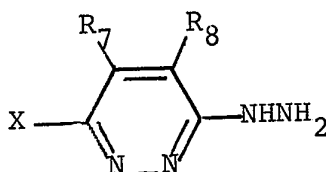
30 hvor R₇ og R₈ har de ovenfor angivne betydninger og X er halo-
 gen, med en amin svarende til den ovenfor angivne gruppe R₆, i
 et inaktivt opløsningsmiddel og i nærværelse af et overskud af
 en ikke-nukleofil amin, den samme amin eller en uorganisk ba-
 se, som hydrogenhalogenidaccepterende middel, ved en tempera-
 35 tur på 25 til 150°C, til dannelselse af en 3-halogenpyridazin,
 som derefter omsættes med en forbindelse med formlen



hvor R_3 har den ovenfor angivne betydning, i et inaktivt, flydende medium ved en temperatur på 50-250°C; eller

5

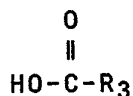
b) omsætter en forbindelse med formlen



10

hvor X , R_7 og R_8 har de ovenfor angivne betydninger, ved en temperatur på 40 til 150°C med en forbindelse med formlen

15



hvor R_3 har den ovenfor angivne betydning, og omsætter den resulterende 6-halogen-triazolpyridazin ved en temperatur på 75 til 160°C med en amin svarende til den ovenfor angivne gruppe R_6 i et inaktivt opløsningsmiddel eller i et overskud af en R_6 -amin som reaktionsmedium eller R_6 -aminen i nærværelse af en uorganisk base eller en ikke-nukleofil amin.

25

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af 6-(2-methylpyrrolidinyl)-7,8-tetramethylen-s-triazol[4,3-b]pyridazin, kendt eget ved, at der anvendes udgangsmaterialer, hvor R_3 er hydrogen, R_6 er 2-methylpyrrolidinyl, og R_7 og R_8 tilsammen er tetramethylen.

30

3. Fremgangsmåden ifølge krav 1 til fremstilling af 3-methyl-6-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-7,8-tetramethylen-s-triazol[4,3-b]pyridazin, kendt eget ved, at der anvendes udgangsmaterialer, hvori R_3 er methyl, R_6 er hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl og R_7 og R_8 tilsammen er tetramethylen.

35