



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ :

C07D 237/20, A61K 31/50

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 92/19602**

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum: 12. November 1992 (12.11.92)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/00872

(22) Internationales Anmeldedatum: 21. April 1992 (21.04.92)

(30) Prioritätsdaten:

1256/91-0	26. April 1991 (26.04.91)	CH
1255/91-8	26. April 1991 (26.04.91)	CH
1997/91-8	5. Juli 1991 (05.07.91)	CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postf. 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AMSCHLER, Hermann [DE/DE]; Hohenhewenstr. 19, D-7760 Radolfzell (DE). SCHUDT, Christian [DE/DE]; Hoheneggstr. 102, D-7750 Konstanz (DE).

(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): FIGALA, Volker; Am Hochfirst 2, D-7753 Allensbach 4 (DE). FLOCKERZI, Dieter; Ackerweg 26, D-7753 Allensbach (DE). KILIAN, Ulrich; Am Dachsberg 18, D-7750 Konstanz (DE). BEUME, Rolf; Bohlstr. 13, D-7750 Konstanz (DE). RIEDEL, Richard; Durlesbach 7, D-7967 Bad Waldsee (DE). ELTZE, Manfrid; Schützenstr. 20, D-7750 Konstanz (DE). HANAUER, Guido; Hasenhof 7, D-7752 Reichenau (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).

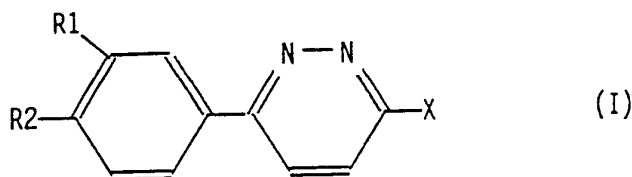
(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), CS, DE, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RU, SE (europäisches Patent), US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: NOVEL PYRIDAZINES

(54) Bezeichnung: NEUE PYRIDAZINE



(57) Abstract

Compounds of formula (I), in which R1, R2 and X have the meanings given in the specification, and their salts and N oxides are new agents for the treatment of bronchial conditions and dermatitis.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2 und X die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, und ihre Salze und N-Oxide sind neue Wirkstoffe für die Behandlung von Bronchialerkrankungen und Dermatosen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MN	Mongolei
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

- 1 -

Neue Pyridazine

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft 3-Amino-6-aryl-pyridazine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet.

Stand der Technik

Die beschriebenen 3-Amino-6-aryl-pyridazine sind neu.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde gefunden, daß die unten näher beschriebenen neuen Verbindungen vorteilhafte pharmakologische Eigenschaften aufweisen, durch die sie sich von bekannten Verbindungen in überraschender und besonders vorteilhafter Weise unterscheiden.

Gegenstand der Erfindung sind 3-Amino-6-aryl-pyridazine der allgemeinen Formel I (siehe das beigefügte Formelblatt), worin einer der Substituenten R1 und R2 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy, und der andere 1-5C-Alkoxy, 4-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, 3-5C-Alkenyloxy oder 1-4C-Polyfluoralkoxy bedeutet, X Amino bedeutet, und ihre Salze mit Säuren und ihre N-Oxide.

1-5C-Alkoxy ist geradkettig oder verzweigt. Als beispielhafte 1-5C-Alkoxyreste seien genannt der Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, n-Butoxy-, Isobutoxy-, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy-, n-Pentyloxy, Isopentyloxy- und der 2,2-Dimethylpropoxyrest. 3-4C-Alkoxy ist bevorzugt.

4-7C-Cycloalkoxy steht beispielsweise für Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy, wovon Cyclopentyloxy bevorzugt ist.

3-7C-Cycloalkylmethoxy steht beispielsweise für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy und Cycloheptylmethoxy, wovon Cyclopropylmethoxy und Cyclobutylmethoxy bevorzugt sind.

- 2 -

3-5C-Alkenyloxy ist geradkettig oder verzweigt. Die Doppelbindung von Alkenyloxy geht nicht von dem Kohlenstoffatom aus, das an das Sauerstoffatom bindet. Als beispielhafte 3-5C-Alkenyloxyreste seien genannt der Buten-2-yloxy, der Allyloxy- und der Methallyloxyrest.

1-5C-Alkoxy ist gegenüber 3-5C-Alkenyloxy bevorzugt.

Unter 1-4C-Polyfluoralkoxy wird geradkettiges oder verzweigtes 1-4C-Alkoxy verstanden, bei dem mindestens 2 Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind. Geradkettiges 1-3C-Alkoxy, bei dem mindestens 2 Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind, ist bevorzugt. Bevorzugte 1-4C-Polyfluoralkoxygruppen sind Trifluormethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy und insbesondere Difluormethoxy und 2,2,2-Trifluorethoxy.

Unter Amino wird die Gruppe NH_2 verstanden.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I bevorzugt alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich beispielsweise wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Phosphat, Nitrat, Sulfat, Acetat, Citrat, Gluconat, Benzoat, Hibenzat, Fendizoat, Butyrat, Sulfosalicylat, Maleat, Laurat, Malat, Fumarat, Succinat, Oxalat, Tartrat, Amsonat, Embonat, Metembonat, Stearat, Tosilat, 3-Hydroxy-2-naphthoat oder Mesilat.

Die N-Oxide der Verbindungen der Formel I lassen sich durch die allgemeine Formel I* (siehe Formelblatt) beschreiben, in der R1, R2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Die N-Oxide der erfindungsgemäßen 3-Amino-6-aryl-pyridazine können als tautomere Formen vorliegen. Ein Proton der 3-Aminogruppe vermag zwischen die-

- 3 -

ser Gruppe und dem Sauerstoff in 2-Stellung des Pyridazinrings zu wandern. Erfindungsgemäß ist bei Angabe oder Darstellung nur eines Tautomeren jeweils auch das andere Tautomere zu verstehen.

Eine Ausgestaltung (Ausgestaltung a) der Erfindung sind 3-Amino-6-aryl-pyridazine der allgemeinen Formel I, worin

R1 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy,

R2 1-4C-Alkoxy, 4-7C-Cycloalkoxy, 3-6C-Cycloalkylmethoxy, 3-4C-Alkenyloxy oder 1-2C-Polyfluoralkoxy und

X Amino bedeutet,

und ihre Salze mit Säuren und ihre N-Oxide.

Eine weitere Ausgestaltung (Ausgestaltung b) der Erfindung sind 3-Amino-6-aryl-pyridazine der allgemeinen Formel I, worin

R1 3-4C-Alkoxy, 4-7C-Cycloalkoxy, 3-6C-Cycloalkylmethoxy, 3-4C-Alkenyloxy oder 1-2C-Polyfluoralkoxy,

R2 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy und

X Amino bedeutet,

und ihre Salze mit Säuren und ihre N-Oxide.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche der Formel I, worin einer der Substituenten R1 und R2 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy, und der andere 1-4C-Alkoxy, 4-7C-Cycloalkoxy, 3-6C-Cycloalkylmethoxy oder 1-2C-Polyfluoralkoxy bedeutet und X Amino bedeutet, und ihre Salze mit Säuren und ihre N-Oxide.

Bevorzugte Vertreter der Ausgestaltung a sind solche, in denen R2 1-4C-Alkoxy oder 1-2C-Polyfluoralkoxy bedeutet.

Bevorzugte Vertreter der Ausgestaltung b sind solche, in denen R1 3-4C-Alkoxy, 4-7C-Cycloalkoxy, 3-6C-Cycloalkylmethoxy oder 1-2C-Polyfluoralkoxy bedeutet.

Die Ausgestaltung b ist gegenüber der Ausgestaltung a bevorzugt.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche der Formel I, worin R1 2-4C-Alkoxy, Cyclopentyloxy, Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Difluormethoxy oder 2,2,2-Trifluorethoxy bedeutet, R2 Methoxy,

- 4 -

Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet und X Amino bedeutet, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze mit Säuren und ihre N-Oxide.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der 3-Amino-6-aryl-pyridazine der allgemeinen Formel I, worin R1, R2 und X die oben angegebene Bedeutung haben, und ihrer Salze mit Säuren und ihrer N-Oxide, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

- a) Verbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1 und R2 die oben angegebene Bedeutung besitzen und Y eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe bedeutet, mit Ammoniak umgesetzt, oder daß man
- b) 3-Hydrazino-pyridazin der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1 und R2 die oben angegebene Bedeutung haben, katalytisch hydriert, oder daß man
- c) Phosphazene der Formel IV (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1 und R2 die oben angegebene Bedeutung haben, hydrolysiert, oder daß man
- d) Benzylverbindungen der Formel V (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1 und R2 die oben angegebene Bedeutung haben, katalytisch hydriert,

und daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a), b), c) oder d) erhaltenen Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt oder daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a), b), c) oder d) erhaltenen Verbindungen I in ihre N-Oxide überführt.

Das Verfahren gemäß Variante a) wird auf eine dem Fachmann an sich vertraute Weise durchgeführt. Als nucleophil verdrängbare Abgangsgruppen Y kommen insbesondere Halogenatome, vor allem Chlor und Brom in Betracht. Die Umsetzung mit Ammoniak erfolgt beispielsweise entsprechend E.A. Steck et al., J.Heterocycl.Chem. 12, 1009, 1975 in einem Alkohol, wie Ethanol, Ethylenglykol oder Polyethylenglykol 400, wobei vorzugsweise mit überschüssigem Ammoniak bei Temperaturen von 150 bis 200°C, bevorzugt bei 180 bis 200°C, in einem Autoklaven gearbeitet wird.

Beim Verfahren gemäß Variante b) werden die 3-Hydrazino-pyridazine der Formel III auf eine dem Fachmann an sich bekannte Weise hydriert. Beispielsweise werden die Verbindungen III in einem Alkohol, bevorzugt Methanol, mit einem Zusatz eines Hydrierungskatalysators, wie Raney-Nickel oder Palladium/Kohle bei Temperaturen zwischen 20 und 65°C, bevorzugt bei Raumtemperatur hydriert. Alternativ können die Verbindungen III der katalytischen Transfer-Hydrogenolyse unterworfen werden, wie sie z.B. bei G. Brieger und T.J.Nestrick in Chem.Rev. 74, 567 (1974) beschrieben wird. Demgemäß werden die Verbindungen III zunächst mit einer Mineralsäure, wie Salz- oder Schwefelsäure, in ihre Salze überführt und anschließend in einem Alkohol, wie z.B. Methanol oder Ethanol, mit Palladium/Kohle und einem Wasserstoff-Donor, wie Cyclohexen, Cyclohexadien, Ameisensäure oder Ammoniumformiat bei Temperaturen von 20 bis 80°C hydriert.

Die Hydrolyse der Phosphazene IV gemäß Verfahrensvariante c) erfolgt in an sich bekannter Weise, wobei bevorzugt in verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure oder Schwefelsäure, oder in wäßrigen organischen Säuren, wie Essigsäure oder Ameisensäure gearbeitet wird.

Das Verfahren nach Verfahrensvariante d) wird ebenfalls in an sich bekannter Weise durchgeführt, wobei die Debenzylierung der Benzylverbindungen V bevorzugt unter den Bedingungen der katalytischen Transfer-Hydrogenolyse erfolgt, wozu die Verbindungen V beispielsweise in einer Mischung aus Eisessig/konz. Salzsäure und Cyclohexen in Gegenwart von Palladium/Kohle als Katalysator debenzyliert werden.

Säureadditionssalze erhält man durch Auflösen der freien Base in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure enthält, oder dem die gewünschte Säure anschließend zugegeben wird.

Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung, z.B. mit wäßri-

- 6 -

ger Ammoniaklösung, in die freien Basen umgewandelt werden, welche wiederum in Säureadditionssalze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Säureadditionssalze in pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze umwandeln.

Die N-Oxidation wird auf eine dem Fachmann an sich vertraute Weise durchgeführt, wie sie beispielsweise von Eiji Ochiai in "Aromatic Amine Oxides", Seite 22 - 26, Elsevier Publishing Company, Amsterdam London New York, 1967, beschrieben ist. Als Oxidationsmittel kommen alle für die N-Oxidation üblicherweise verwendeten Reagenzien in Frage, insbesondere Wasserstoffperoxid oder (gegebenenfalls in situ hergestellte) organische und anorganische Peroxyverbindungen, wie z.B. Peroxyessigsäure, Trifluorperoxyessigsäure, 3,5-Dinitroperoxybenzoesäure, Peroxymaleinsäure, m-Chlorperoxybenzoesäure oder Kaliumpermanganat.

Die Verbindungen der Formel II sind bekannt oder sie können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, wie sie z.B. in der EP-A-393500 beschrieben sind.

Die 3-Hydrazino-pyridazine der Formel III erhält man beispielsweise, indem man Verbindungen der Formel II entsprechend C.G. Wermuth et al., J. Med. Chem., 30, 239, 1987, mit Hydrazinhydrat bei 100°C, bevorzugt in einem inerten Lösungsmittel, z.B. in einem Alkohol, wie 1-Butanol, oder ohne Lösungsmittel umsetzt.

Die Phosphazene der Formel IV erhält man ebenfalls ausgehend von Verbindungen der Formel II, die man zunächst entsprechend Th. Kappe et al., Synthesis 1989, 666, nach der Technik der Phasentransferkatalyse (siehe J. Dockx, Synthesis 1973, 441) zu Tetrazolo[1,5-b]pyridazinen umgesetzt.

Hierzu werden die Verbindungen II beispielsweise in einem Kohlenwasserstoff, wie z.B. Toluol oder Xylol, oder in einem Ether, wie z.B. Dioxan, oder einem Keton, wie z.B. 2-Methyl-4-pentanon (Isobutylmethylketon), oder einem N,N-disubstituierten Säureamid, wie z.B. Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon unter wasserfreien Bedingungen, bevorzugt in Gegenwart von 0.1 bis 1.0 Mol des Phasentransferkatalysators bei Temperaturen von 50 bis

- 7 -

zu 0°C , insbesondere von 80 bis 150°C , bevorzugt beim Siedepunkt des Lösungsmittels, mit mindestens 1 Mol Alkali-azid umgesetzt. Als Phasentransferkatalysatoren kommen die für nucleophile Verdrängungen, insbesondere für Halogenaustausch gebräuchlichen in Frage. Geeignet sind z.B. Kronenether, quartäre Phosphoniumsalze und insbesondere quartäre Ammoniumsalze, wie z.B. Tetrabutylammoniumchlorid.

Anschließend werden die erhaltenen Tetrazolo[1,5-b]pyridazine durch Erhitzen mit mindestens 1 Mol Triphenylphosphin in einem inerten Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Xylol oder Chlorbenzol, bei 80 bis 150°C , insbesondere bei 80 bis 135°C , bevorzugt beim Siedepunkt des Lösungsmittels, in die Phosphazene IV übergeführt.

Die Verbindungen der Formel V werden aus den entsprechenden Verbindungen II durch Erhitzen mit Benzylamin, bevorzugt ohne Lösungsmittel bei Temperaturen von 140 bis 200°C , bevorzugt bei 180 bis 190°C hergestellt.

Für die Herstellung der Verbindungen der Ausgestaltungen a und b werden entsprechende Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, III, IV und V, worin R1 und R2 die oben jeweils angegebenen Bedeutungen haben, eingesetzt.

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung. Fp. bedeutet Schmelzpunkt, Sdp. bedeutet Siedepunkt.

Beispiele1. 3-Amino-6-(3-methoxy-4-propoxyphenyl)pyridazin

10 g (35,9 mmol) 3-Chlor-6-(3-methoxy-4-propoxyphenyl)pyridazin werden in 50 ml Ethylenglykol, das bei 0°C mit Ammoniak gesättigt wurde, in einem Autoklaven 6 Stunden auf 220°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 500 ml Wasser verdünnt und der sich bildende Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen des Rohprodukts wird dieses durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform als Elutionsmittel gereinigt. Man erhält 7,6 g (81,7 %) der Titelverbindung vom Fp. 147°C.

2. 3-Amino-6-[4-methoxy-3-(2-methylpropoxy)phenyl]pyridazin

7,0 g (24 mmol) 3-Chlor-6-[4-methoxy-3-(2-methylpropoxy)phenyl]pyridazin werden wie im Beispiel 1 beschrieben in 40 ml mit Ammoniak gesättigtem Ethylenglykol umgesetzt. Das durch Fällung mit Wasser gewonnene Rohprodukt wird in Chloroform gelöst, die Lösung mit Kaliumcarbonat getrocknet und das Produkt mit Petrolether (Sdp. 50-70°C) ausgefällt. Man erhält 3,5 g (53,8 %) der Titelverbindung vom Fp. 187°C.

Analog erhält man unter Einsatz entsprechender 3-Chlor-6-aryl-pyridazine:

- 3-Amino-6-[4-methoxy-3-(1-methylethoxy)phenyl]pyridazin Fp. 184°C (81,7 %)
- 3-Amino-6-[3-methoxy-4-(2-methylpropoxy)phenyl]pyridazin Fp. 140°C (76,1 %)
- 3-Amino-6-[3-methoxy-4-(1-methylethoxy)phenyl]pyridazin Fp. 153°C (89,8 %)
- 3-Amino-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyridazin Fp. 207°C (99,2 %)
- 3-Amino-6-(3-cyclohexyloxy-4-methoxyphenyl)pyridazin Fp. 199°C (72,3 %)
- 3-Amino-6-(3-cycloheptyloxy-4-methoxyphenyl)pyridazin Fp. 142°C (88,1 %)
- 3-Amino-6-[4-ethoxy-3-(2-methylpropoxy)phenyl]pyridazin Fp. 144°C (91,5 %)
- 3-Amino-6-(4-difluormethoxy-3-ethoxyphenyl)pyridazin Fp. 141°C (98,4 %)
- 3-Amino-6-(4-difluormethoxy-3-methoxyphenyl)pyridazin Fp. 187-188°C (86,5 %)
- 3-Amino-6-(3-difluormethoxy-4-ethoxyphenyl)pyridazin Fp. 170°C (96,7 %)
- 3-Amino-6-(3-cyclobutylmethoxy-4-methoxyphenyl)pyridazin Fp. 197°C (34,5 %)
- 3-Amino-6-(3-cyclopentyloxy-4-difluormethoxyphenyl)pyridazin Fp. 111-2°C (91,1 %)

3-Amino-6-[4-difluormethoxy-3-(1-methylethoxy)phenyl]pyridazin Fp. 153°C
(100,0 %)

3-Amino-6-[4-difluormethoxy-3-(2,2,2-trifluorethoxy)phenyl]pyridazin Fp.
96°C (88,3 %)

3-Amino-6-[4-difluormethoxy-3-(2-methylpropoxy)phenyl]pyridazin Fp. 120-1°C
(88,0 %)

3-Amino-6-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)pyridazin Fp. 106°C
(64,1 %)

3. 3-Amino-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyridazin

a) 14 g (46 mmol) 3-Chlor-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyridazin werden in 74 g (0,69 mol) Benzylamin 3 Stunden auf 200°C erhitzt. Anschließend wird die Mischung auf Eis gegeben, mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat eingeeengt. Man versetzt den Rückstand mit Petrolether (Sdp. 50-70°C), saugt den entstandenen Niederschlag ab und kristallisiert aus Essigester/Cyclohexan um. Man erhält 15,9 g (92,4 %) 3-Benzylamino-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyridazin vom Fp. 116°C.

b) 15 g (40 mmol) 3-Benzylamino-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyridazin werden in einer Mischung von 100 ml Eisessig, 6,5 ml konz. Salzsäure, 9,8 g (0,12 mol) Cyclohexen und 3 Spatelspitzen Pd/C (10-proz.) 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Man fügt nochmals 9,8 g Cyclohexen und Pd/C hinzu und kocht weitere 16 Stunden. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung mit 1 l Wasser verdünnt, mit konz. Ammoniak neutralisiert und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Zur Reinigung wird das Produkt an Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert. Man erhält 4,8 g (42,1 %) 3-Amino-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyridazin vom Fp. 207°C.

4. 3-Amino-6-(4-difluormethoxy-3-methoxyphenyl)pyridazin

a) 5 g (17 mmol) 3-Chlor-6-(4-difluormethoxy-3-methoxyphenyl)pyridazin werden in 30 ml Benzylamin 1 Stunde auf 180°C erhitzt. Das Gemisch wird in 500 ml gesättigte Kaliumcarbonat-Lösung eingerührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und aus Essigester

- 10 -

umkristallisiert. Man erhält 4,8 g (77,4 %) 3-Benzylamino-6-(4-difluor-methoxy-3-methoxyphenyl)pyridazin vom Fp. 136°C.

b) 1,8 g (50,4 mmol) 3-Benzylamino-6-(4-difluormethoxy-3-methoxyphenyl)-pyridazin werden in 30 ml Ethanol gelöst, mit 0,42 ml konz. Salzsäure versetzt und am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingedampft. Man löst das gebildete Hydrochlorid wieder in 30 ml Ethanol, fügt 0,95 g Ammoniumformiat und 0,5 g Palladium/Kohle (10-proz.) zu und kocht am Rückfluß. Der Fortgang der Debenzylierung wird dünnschichtchromatografisch verfolgt und gegebenenfalls weiteres Ammoniumformiat und Katalysator zugesetzt. Nach beendeter Reaktion wird der Katalysator abfiltriert, die Lösung mit 2 N Natronlauge alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über geglühtem Kaliumcarbonat getrocknet, vom Trockenmittel abgesaugt, eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester chromatografiert. Nach dem Eindampfen der entsprechenden Fraktionen erhält man 0,9 g (69,2 %) 3-Amino-6-(4-difluormethoxy-3-methoxyphenyl)pyridazin vom Fp. 184°C.

5. 3-Amino-6-[4-methoxy-3-(1-methylethoxy)phenyl]pyridazin

a) 25 g (90 mmol) 3-Chlor-6-[4-methoxy-3-(1-methylethoxy)phenyl]pyridazin werden mit 22,5 g (0,45 mol) Hydrazinhydrat in 200 ml Butanol 12 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Eiswasser auf das drei- bis vierfache Volumen verdünnt, der Niederschlag abfiltriert und aus Isopropanol/Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält 18,9 g (76,8 %) 3-Hydrazino-6-[4-methoxy-3-(1-methylethoxy)phenyl]pyridazin vom Fp. 116°C.

b) 10 g (36 mmol) 3-Hydrazino-6-[4-methoxy-3-(1-methylethoxy)phenyl]pyridazin werden in 100 ml Methanol in Anwesenheit von 1 g Raney-Nickel mit Wasserstoff unter gutem Rühren bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach 4 Stunden ist kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen. Die Lösung wird vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus Isopropanol/Cyclohexan kristallisiert. Man erhält 4,3 g (46 %) 3-Amino-6-[4-methoxy-3-(1-methylethoxy)phenyl]pyridazin vom Fp. 184°C.

- 11 -

6. 3-Amino-6-(4-difluormethoxy-3-methoxyphenyl)pyridazin

a) 20,0 g (69,8 mmol) 3-Chlor-6-(4-difluormethoxy-3-methoxyphenyl)pyridazin werden in 100 ml n-Butanol mit 17 ml (350 mmol) Hydrazinhydrat 8 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird auf etwa 80°C abgekühlt und mit 100 ml gesättigter Soda-Lösung und 200 ml Wasser verrührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in Vakuum getrocknet. Man erhält 18,4 g (93,4 %) 3-Hydrazino-6-(4-difluormethoxy-3-methoxyphenyl)pyridazin vom Fp. 154°C.

b) 5,0 g (18 mmol) 3-Hydrazino-6-(4-difluormethoxy-3-methoxyphenyl)pyridazin werden in 50 ml Ethanol und 2,3 ml (27 mmol) konz. Salzsäure gelöst, mit 1 g Palladium/Kohle und 3,4 g (54 mmol) Ammoniumformiat versetzt und auf 80°C erhitzt. Nach beendeter Gasentwicklung wird das Gemisch noch 3 Stunden gerührt, vom Katalysator abfiltriert, die Lösung in 1 l Wasser eingerührt, mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und der entstandene Niederschlag auf einer Nutsche gesammelt. Nach Auswaschen mit Wasser wird der Filterkuchen getrocknet und in einer Mischung von Dichlormethan/Methanol 95:5 an Kieselgel chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen werden im Vakuum eingengt. Man erhält 3 g (63,6 %) 3-Amino-6-(4-difluormethoxy-3-methoxyphenyl)pyridazin vom Fp. 184°C.

7. 3-Amino-6-(4-difluormethoxy-3-ethoxyphenyl)pyridazin-2-oxid

8,9 g (31,6 mmol) 3-Amino-6-(4-difluormethoxy-3-ethoxyphenyl)pyridazin werden in 60 ml Eisessig mit 10,9 g (63,2 mmol) m-Chlorperoxybenzoesäure unter Rühren 2 Std. auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung in 100 ml Wasser eingerührt, die Lösung mit Essigester erschöpfend extrahiert, der organische Extrakt über Magnesiumsulfat getrocknet, in Vakuum eingengt und an Kieselgel neutral zuerst mit Essigester, dann mit Essigester/Methanol 8:2 chromatografiert. Die entsprechenden Fraktionen werden eingengt, der Rückstand in wenig Essigester aufgenommen, mit Petrolether (Sdp. 40-70°C) bis zur beginnenden Trübung versetzt und das Produkt unter Kühlung kristallisiert. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und in Vakuum bei 80°C getrocknet. Man erhält 5,7 g (60,7 %) der Titelverbindung vom Fp. 202-3°C.

8. 3-Amino-6-(4-difluormethoxy-3-methoxyphenyl)pyridazin-2-oxid

20,0 g (74,8 mmol) 3-Amino-6-(4-difluormethoxy-3-methoxyphenyl)pyridazin werden in 100 ml Eisessig gelöst, unter Rühren mit 30,6 ml (300 mmol) 30 %igem Wasserstoffperoxid versetzt und die Mischung bei 80°C 2,5 Std. gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 kg Eis und 200 ml konz. Ammoniaklösung verdünnt, der gebildete Niederschlag auf einer Nutsche gesammelt, zuerst mit Wasser, dann mit Ethanol und Petrolether (Sdp. 40-70°C) gewaschen und in Vakuum bei 75°C getrocknet. Man erhält 18,1 g (85,4 %) der Titelverbindung vom Fp. 214°C.

Analog erhält man unter Einsatz entsprechender 3-Amino-6-phenyl-pyridazine:

3-Amino-6-(3-difluormethoxy-4-ethoxyphenyl)pyridazin-2-oxid Fp. 188°C
(53,4 %)

3-Amino-6-[4-difluormethoxy-3-(1-methylethoxy)phenyl]pyridazin-2-oxid Fp.
207°C (29,2 %)

3-Amino-6-[4-difluormethoxy-3-(2-methylpropoxy)phenyl]pyridazin-2-oxid Fp.
134-35°C (51,0 %)

3-Amino-6-(3-cyclopentyloxy-4-difluormethoxyphenyl)pyridazin-2-oxid Fp.
167°C (52,4 %)

3-Amino-6-[4-difluormethoxy-3-(2,2,2-trifluorethoxy)phenyl]pyridazin-2-oxid Fp. 222°C (42,3 %)

3-Amino-6-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)pyridazin-2-oxid Fp.
159°C (86,4 %)

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen 3-Amino-6-aryl-pyridazine sowie ihre Salze und N-Oxide besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie zeichnen sich vor allem durch solche Eigenschaften aus, die sie für die Therapie von Atemwegserkrankungen verschiedener Genese geeignet erscheinen lassen. Insbesondere können entzündliche und allergeninduzierte Bronchialerkrankungen aufgrund der antiinflammatorischen und broncholytischen Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden. Daneben zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine große therapeutische Breite und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus.

Die broncholytische und antiinflammatorische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglicht ihren Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin, wobei sie zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die auf Erkrankungen der Bronchien beruhen, verwendet werden. Beispielsweise können akute und chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale) bei Mensch und Tier behandelt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die auf Erkrankungen der Bronchien beruhen.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die auf Erkrankungen der Bronchien beruhen, eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die auf Erkrankungen der Bronchien beruhen und die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, wobei bezüglich der Zubereitungen, Dosierungen, Darreichungsformen etc. beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen wird.

Die erfindungsgemäßen 3-Amino-6-aryl-pyridazine sowie ihre Salze und N-Oxide eignen sich weiterhin in hervorragender Weise zur Behandlung von Dermatosen.

Als Dermatosen seien insbesondere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen erwähnt. So können die Verbindungen der Formel I beispielsweise zur Verhütung und Behandlung folgender Hauterkrankungen eingesetzt werden: Psoriasis vulgaris, toxisches und allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, follikuläre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen. Weiterer Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen und N-Oxiden zur Behandlung von solchen Individuen, die an Dermatosen erkrankt sind.

Die Anwendung der Verbindungen der Formel I erfolgt insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die Verbindungen der Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze und/oder ihre N-Oxide (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt, in denen der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 99 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Außerdem eignen sich die erfindungsgemäßen 3-Amino-6-aryl-pyridazine sowie ihre Salze und N-Oxide zur Verhütung und Behandlung von Krankheitszuständen, die durch bestimmte Zytokine (insbesondere durch Interleukine und vor allem durch den Tumornekrosefaktor) sowie Leukotriene ausgelöst werden, wobei die Behandlung des septischen Schocks bzw. des toxischen Schocksyndroms besonders hervorzuheben ist.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen 3-Amino-6-aryl-pyridazine sowie ihre Salze und N-Oxide zur Verhütung und Behandlung von allergischen und/oder chronischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Auge), wie z.B. der allergischen Rhinitis/Sinusitis, chronischen Rhinitis/Sinusitis, allergischen Conjunctivitis und von Nasenpolypen eingesetzt werden.

Biologische Untersuchungen

In den anschließenden Tabellen sind die untersuchten Verbindungen durch Nummern gekennzeichnet, die wie folgt zugeordnet sind:

- 1 3-Amino-6-(3-methoxy-4-propoxyphenyl)pyridazin
- 2 3-Amino-6-[4-methoxy-3-(2-methylpropoxy)phenyl]pyridazin
- 3 3-Amino-6-[4-methoxy-3-(1-methylethoxy)phenyl]pyridazin
- 4 3-Amino-6-[3-methoxy-4-(2-methylpropoxy)phenyl]pyridazin
- 5 3-Amino-6-[3-methoxy-4-(1-methylethoxy)phenyl]pyridazin
- 6 3-Amino-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyridazin
- 7 3-Amino-6-(3-cyclohexyloxy-4-methoxyphenyl)pyridazin
- 8 3-Amino-6-(3-cycloheptyloxy-4-methoxyphenyl)pyridazin
- 9 3-Amino-6-[4-ethoxy-3-(2-methylpropoxy)phenyl]pyridazin
- 10 3-Amino-6-(4-difluormethoxy-3-ethoxyphenyl)pyridazin
- 11 3-Amino-6-(4-difluormethoxy-3-methoxyphenyl)pyridazin
- 12 3-Amino-6-(3-difluormethoxy-4-ethoxyphenyl)pyridazin
- 13 3-Amino-6-(3-cyclobutylmethoxy-4-methoxyphenyl)pyridazin
- 14 3-Amino-6-(3-cyclopentyloxy-4-difluormethoxyphenyl)pyridazin
- 15 3-Amino-6-[4-difluormethoxy-3-(1-methylethoxy)phenyl]pyridazin
- 16 3-Amino-6-[4-difluormethoxy-3-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridazin
- 17 3-Amino-6-[4-difluormethoxy-3-(2-methylpropoxy)phenyl]pyridazin
- 18 3-Amino-6-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)pyridazin
- 19 3-Amino-6-(4-difluormethoxy-3-ethoxyphenyl)pyridazin-2-oxid
- 20 3-Amino-6-(4-difluormethoxy-3-methoxyphenyl)pyridazin-2-oxid
- 21 3-Amino-6-(3-difluormethoxy-4-ethoxyphenyl)pyridazin-2-oxid
- 22 3-Amino-6-[4-difluormethoxy-3-(1-methylethoxy)phenyl]pyridazin-2-oxid
- 23 3-Amino-6-[4-difluormethoxy-3-(2-methylpropoxy)phenyl]pyridazin-2-oxid
- 24 3-Amino-6-(3-cyclopentyloxy-4-difluormethoxyphenyl)pyridazin-2-oxid
- 25 3-Amino-6-[4-difluormethoxy-3-(2,2,2-trifluorethoxy)phenyl]pyridazin-oxid
- 26 3-Amino-6-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)pyridazin-2-oxid

Die bronchospasmolytische Wirkung der Verbindungen auf die Trachealspangen-Kette des Meerschweinchens wurde in vitro wie folgt geprüft:

Vier parallele, aus jeweils 6 Einzelringen bestehende Trachealspangen-

- 17 -

Ketten des Meerschweinchens (weibl. und männl., 430 - 600 g) im Organbad [5 ml, Krebs-Henseleit-Lösung mit Zusatz von Phentolamin (10^{-5} mol/l), 37°C , Vorspannung der Organe 2 g, Begasung mit Carbogen] entwickeln nach etwa 20 bis 30 Minuten eine stabile, tonische Spontankontraktur. An diesen dauerkontrahierten Organen kann unter isometrischen Meßbedingungen durch Applikation der Prüfsubstanz in kumulativ halblogarithmisch ansteigender Konzentration (z.B. $1 \times 10^{-6} + 2 \times 10^{-6} + 7 \times 10^{-6} + 2 \times 10^{-5}$ usw. mol/l) eine Relaxation herbeigeführt werden, wobei nach jeder Einzeldosis der Testsubstanz eine konstante Relaxations-Antwort abgewartet wird, bevor die nächst höhere Konzentration appliziert wird. Über einen Zeitraum von 20 bis 30 Minuten wird somit eine vollständige Dosis-Wirkungskurve der Testsubstanz erhalten. Die jeweilige Relaxation wird als Prozentbruchteil der durch Gabe von (-)Isoprenalin (10^{-6} mol/l) maximal erreichbaren Relaxation ausgedrückt. Als Maß für die bronchodilatorische Aktivität dient die Konzentration der Testsubstanz, welche 50 % der maximal erreichbaren Relaxation bewirkt, ausgedrückt durch den negativen Logarithmus der EC_{50} mol/l: $-\lg[\text{EC}_{50}]$.

In der Tabelle 1 sind die Werte $-\lg[\text{EC}_{50}]$ und die Quotienten aus den EC_{50} -Werten für Theophyllin und die untersuchte Substanz angegeben. Die gefundenen Werte zeigen eine große Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber Theophyllin bezüglich der bronchospasmodischen Aktivität.

Tabelle 1

Lfd.Nr.	$-\lg[\text{EC}_{50}]$	$\frac{[\text{EC}_{50}]\text{Theophyllin/}}{[\text{EC}_{50}]\text{Substanz}}$
6	5,18	20,4
7	5,03	14,5
8	5,39	33,2
9	5,01	13,8
10	5,08	16,2
11	5,31	27,6
12	5,35	30,2

Fortsetzung Tabelle 1

Lfd.Nr.	$-lg[EC_{50}]$	$[EC_{50}]$ Theophyllin/ $[EC_{50}]$ Substanz
14	5,18	20,4
19	6,82	893
20	6,35	302
21	6,25	240
22	5,52	44,7
23	5,52	44,7
24	5,69	65,5
25	6,45	380
26	6,00	135
Theophyllin	3,87	1,0

Die bronchospasmolytische Wirkung wurde weiterhin am Modell "Histamininduzierter Bronchospasmus am narkotisierten Meerschweinchen" bestimmt:

Bei diesem Modell werden pharmakodynamische bzw. toxische Effekte an inneren sensiblen Rezeptoren, auf die Atmung und am Herz-Kreislauf-System vom Meerschweinchen simultan registriert [U. Kilian, E. Müller, E. Ch. Dittmann und J. Hamacher, Arzneimittel-Forschung 28 (II) 1699-1708, 1978]. An narkotisierten (Ethylurethan 1,25 g/kg i.p.) monovagotomierten, spontan atmenden Meerschweinchen (männl., 350 - 450 g) wurde das Pneumotachogramm registriert und zur Charakterisierung des durch Histamin (0,09 - 0,18 $\mu\text{mol/kg}$ i.v.) ausgelösten Bronchospasmus die maximale Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft während der Expiration (V_{max_e}) gemessen.

Ein Histaminspasmus vor Substanzgabe wurde mit mehreren Histaminspasmen nach Substanzgabe verglichen. Die Prüfsubstanzen wurden intravenös (i.v.) und/oder intrajejunal (i.j.) appliziert.

Es wurde gefunden, daß die untersuchten Verbindungen den histamin-induzierten Bronchospasmus am narkotisierten Meerschweinchen etwa 2 - 5 mal stärker hemmen als Theophyllin.

Tabelle 2

Mittlere prozentuale bronchospasmolytische Wirkung 0-1 Std. p.appl. und prozentuale bronchospasmolytische Wirkung nach 1 Std. p.appl., gemessen an der Hemmung der histamininduzierten Abnahme von V_{max_e}

Lfd.Nr.	Dosis $\mu\text{mol/kg}$	% Hemmung (0-1Std.)		% Hemmung nach 1 Std	
		i.v.-	i.j.-Gabe	i.v.-	i.j.-Gabe
3	20	34		20	
6	20	22		15	
9	20	16		20	
10	20	38		44	
11	20	30		26	
18	20	31		35	
	10	33	32	38	43
	5	40		49	
19	20	71		81	
20	20	40		48	
25	20	34		33	
26	20	15		12	
Theophyllin	100	34	45	22	44
	60	25	37	12	42
	20	13	11	5	8

Zusätzlich wurde die bronchospasmolytische Wirkung am Modell "Schutzwirkung gegen den Acetylcholin-induzierten Bronchospasmus am wachen Meerschweinchen" geprüft:

Die Versuchsführung erfolgt in Anlehnung an T. Olsson, Acta Allergologica 26, 438-447 (1971). Meerschweinchen (250 - 350 g) werden in einem verschlossenen Plexiglaszylinder (Volumen 5 l) vor Substanzgabe zweimal im Abstand von 20 Minuten nach Substanzgabe einem Acetylcholin-Nebel (0,06 % in 0,9 % Natriumchloridlösung; Ultraschallvernebler Heyer Use 77) ausgesetzt. Die Zeit vom Beginn der Verneblung bis zum Einsetzen deutlicher Atemanstrengungen (unter Umständen hypoxischer Krampfanfall in Seitenlage)

- 20 -

wird gemessen und als Latenzzeit bezeichnet. Eine Verlängerung der Latenzzeit nach Substanzgabe auf mindestens die dreifache mittlere Latenzzeit vor Substanzgabe wird als Schutzwirkung angesehen und die Anzahl der in dem Kollektiv geschützten Tiere ermittelt. Die Applikation der Prüfsubstanzen erfolgt oral mittels Schlundsonde (Dosis 100 $\mu\text{mol/kg}$, Volumen 1 ml/kg, Suspensionsmittel 4 %ige Methocelsuspension in 0,9 %iger Natriumchloridlösung).

Im Kontrollversuch (ohne Substanzapplikation) liegt die Latenzzeit bei 2 Minuten. Die Applikation der Prüfsubstanz erfolgt per oral mittels Schlundsonde (Standarddosis 100 μmol , Volumen 1 ml 4 %ige Methocelsuspension in 0,9 %iger Natriumchloridlösung/kg). Nach 30 Minuten werden die Tiere erneut dem Acetylcholin-Nebel ausgesetzt und die Latenzzeiten gemessen. Eine Verlängerung der Latenzzeit auf mindestens die dreifache Länge wird als Schutzwirkung angesehen.

Tabelle 3

Schutzwirkung gegen den Acetylcholin-induzierten Bronchospasmus am wachen Meerschweinchen, ermittelt 30 Minuten nach oraler Substanz- bzw. Placebo-Gabe. Angegeben ist die prozentuale Anzahl geschützter Tiere im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Lfd.Nr.	Dosis $\mu\text{mol/kg}$	% Schutzwirkung
2	30	50
	100	80
3	30	50
	100	70
	300	80
4	100	35
5	100	45
6	30	35
	100	85
7	100	35

Fortsetzung Tabelle 3

Lfd.Nr.	Dosis $\mu\text{mol/kg}$	% Schutzwirkung
8	100	50
9	100	65
10	100	50
11	100	80
12	100	50
13	100	65
18	10	75
	100	75
19	4	50
20	2	50
22	100	60
24	100	60
25	10	45
	100	70
26	10	70
Theophyllin	100	20
	200	40
	400	70

Als besonders aussagekräftig für eine zu erwartende bronchospasmolytische und/oder antiinflammatorische Wirkung wird die spezifische Hemmung der Phosphodiesterase IV (PDE IV = hoch affine cAMP-PDE durch cGMP nicht hemmbar, Rolipram-sensitiv) angesehen. Die Spezifität der Hemmung wird dabei durch den Quotienten aus $[\text{IC}_{50}]_{\text{PDE-III}}/[\text{IC}_{50}]_{\text{PDE-IV}}$ (PDE III = hoch affine cAMP-PDE durch cGMP hemmbar) beschrieben [H.Hidaka et al., Adv.Cycl.Nucl. Res. 13, 145 (1984); TiPS 5, 237 (1984); R.Weishaar et al., J.Med.Chem. 28, (1985); S.A.Harrison et al., Molec. Pharmac. 29, 506 (1986); J.Klein-Tebbe et al., Allergologie 12, 12 (1989); C.Schudt et al., Allergologie 12, 12 (1989); C.Schudt et al., Agents and Action 1991 im Druck; C.D.Nicholson et al., TiPS 12, (1), 19 (1991)].

Deshalb wurde die PDE-Hemmung der erfindungsgemäßen Verbindungen an einer aus humanen Thrombozyten isolierten PDE III bzw. aus humanen neutrophilen polymorphkernigen Zellen (PMN's) sowie aus der Hundetrachea isolierten PDE IV bestimmt. Die Phosphodiesterasen III und IV werden nach Polson et al., Biochem. Pharmacol. 31, 3403-3406 (1982) chromatographisch isoliert.

Die Substanzen werden in DMSO gelöst und weiter verdünnt. Aus einer Reihe von bis hundertfach verdünnten Lösungen werden jeweils 2,1 μ l vorgelegt und mit 212 μ l Reaktionsgemisch versetzt. Das Reaktionsgemisch enthält Hepes (100 mmol/l), DTE (5 mmol/l), $MgCl_2$ (5 mmol/l), $CaCl_2$ (10 μ mol/l), BSA Fraktion V 0,5 mg/ml, cAMP 0,5 μ mol/l, 2,8 - 3H -cAMP 250000 cpm/ml (0,3 μ Ci/ml, s.A. 33,5 μ Ci/mmol), SV (snake venom) 25 μ g/212 μ l Testansatz).

In der Tabelle 4 sind die negativen Logarithmen der gefundenen IC_{50} Werte und die Quotienten aus den für die PDE III- und PDE IV-Hemmung ermittelten IC_{50} -Werten der erfindungsgemäßen Substanzen aufgeführt. Die erfindungsgemäßen Substanzen hemmen die PDE IV bedeutend spezifischer und stärker als Theophyllin.

Tabelle 4

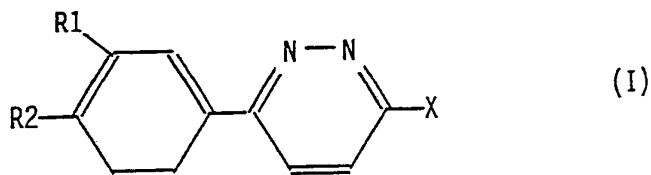
Hemmung der PDE III und PDE IV					
Lfd. Nr.	PDE III hum.Thromb. -lg[IC_{50}]	PDE IV Hund Trachea -lg[IC_{50}]	PDE IV hum.PMN's -lg[IC_{50}]	[IC_{50}]PDE III/ [IC_{50}]PDE IV Hund-Tr.	[IC_{50}]PDE III/ [IC_{50}]PDE IV PMN's
2	3,68	<5,0		< 20,9	
3	3,66	5,30		43,7	
6	<4,0	6,48	6,18	> 304	> 151
7	4,22	5,17		8,9	
8	4,11	5,37		18,2	
9	3,90	5,68		60,2	
10	3,65	5,37		52,5	
11	3,71	5,09		22,9	

Fortsetzung Tabelle 4

Lfd. Nr.	PDE III hum.Thromb. -lg[IC ₅₀]	PDE IV Hund Trachea -lg[IC ₅₀]	PDE IV hum.PMN's -lg[IC ₅₀]	[IC ₅₀]PDE III/ [IC ₅₀]PDE IV Hund-Tr.	[IC ₅₀]PDE III/ [IC ₅₀]PDE IV PMN's
12	3,50	4,42		9,6	
13	3,65	4,88		17,0	
14	4,27		7,15		1466
15	3,97		6,78		794
16	3,48		6,88		2515
17	3,82		6,96		1466
18	3,84		7,47		4265
19	4,20	5,82	6,58	41,7	240
20	4,83	5,08	5,89	1,8	11,5
21	4,35	-	5,19	-	6,9
22	4,92	-	6,26	-	21,9
23	3,90	-	7,03	-	1350
24	4,32	-	7,24	-	832
25	4,15	-	6,42	-	186
26	4,74	-	7,48	-	550
Theo- phyllin	3,82		3,77		0,3

Patentansprüche

1. 3-Amino-6-aryl-pyridazine der allgemeinen Formel I



worin einer der Substituenten R1 und R2 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy, und der andere 1-5C-Alkoxy, 4-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, 3-5C-Alkenyloxy oder 1-4C-Polyfluoralkoxy bedeutet, X Amino bedeutet, und ihre Salze mit Säuren und ihre N-Oxide.

2. 3-Amino-6-aryl-pyridazine der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy,

R2 1-4C-Alkoxy, 4-7C-Cycloalkoxy, 3-6C-Cycloalkylmethoxy, 3-4C-Alkenyloxy oder 1-2C-Polyfluoralkoxy und

X Amino bedeutet,

und ihre Salze mit Säuren und ihre N-Oxide.

3. 3-Amino-6-aryl-pyridazine der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 3-4C-Alkoxy, 4-7C-Cycloalkoxy, 3-6C-Cycloalkylmethoxy, 3-4C-Alkenyloxy oder 1-2C-Polyfluoralkoxy,

R2 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy und

X Amino bedeutet,

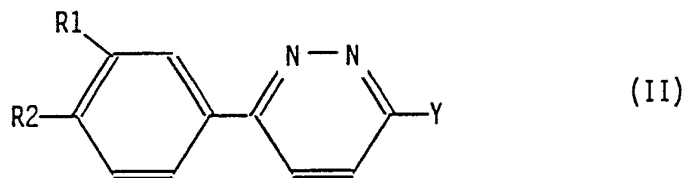
und ihre Salze mit Säuren und ihre N-Oxide.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin einer der Substituenten R1 und R2 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy, und der andere 1-4C-Alkoxy, 4-7C-Cycloalkoxy, 3-6C-Cycloalkylmethoxy oder 1-2C-Polyfluoralkoxy bedeutet und X Amino bedeutet, und ihre Salze mit Säuren und ihre N-Oxide.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R1 2-4C-Alkoxy, Cyclopentyloxy, Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Difluormethoxy oder 2,2,2-Trifluorethoxy bedeutet, R2 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet und X Amino bedeutet, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze mit Säuren und ihre N-Oxide.

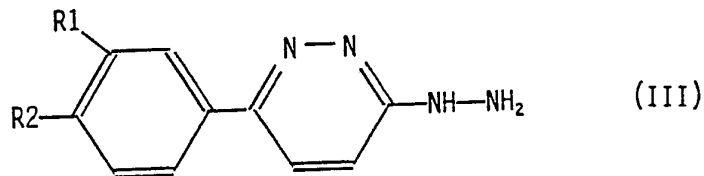
6. Verfahren zur Herstellung der 3-Amino-6-aryl-pyridazine der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R1, R2 und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und ihrer Salze mit Säuren und ihrer N-Oxide, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formel II,



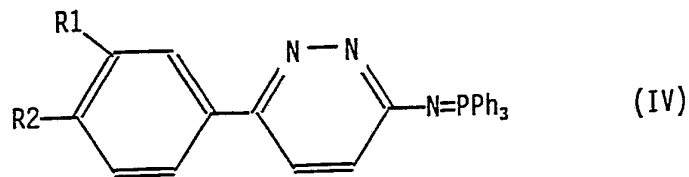
worin R1 und R2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und Y eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe bedeutet, mit Ammoniak umgesetzt, oder daß man

b) 3-Hydrazino-pyridazin der Formel III,



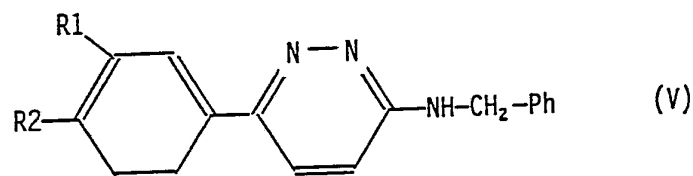
worin R1 und R2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, katalytisch hydriert, oder daß man

c) Phosphazene der Formel IV,



worin R1 und R2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, hydrolysiert, oder daß man

d) Benzylverbindungen der Formel V,



worin R1 und R2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, katalytisch hydriert,

und daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a), b), c) oder d) erhaltenen Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a), b), c) oder d) erhaltenen Verbindungen I in ihre N-Oxide überführt.

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen der Bronchien.

9. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen der Bronchien.

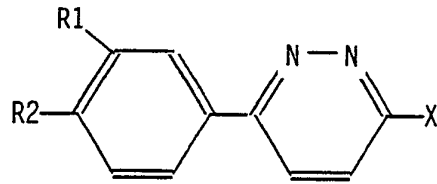
10. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Dermatosen bei Säugern, insbesondere Menschen.

11. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von proliferativen, entzündlichen oder allergischen Hauterkrankungen bei Säugern, insbesondere Menschen.

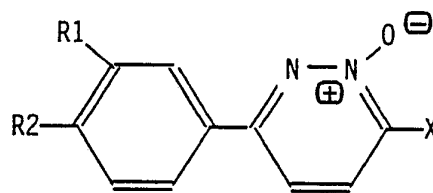
12. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Psoriasis oder atopischer Dermatitis bei Säugern, insbesondere Menschen.

13. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Dermatosen.

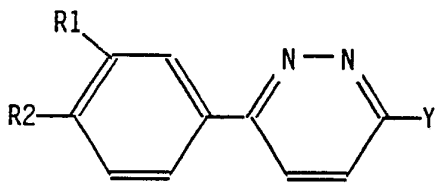
//
Formelblatt



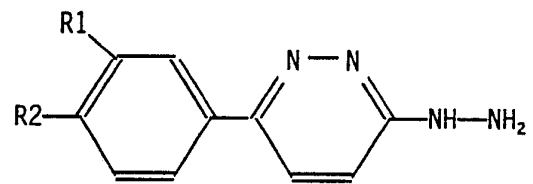
(I)



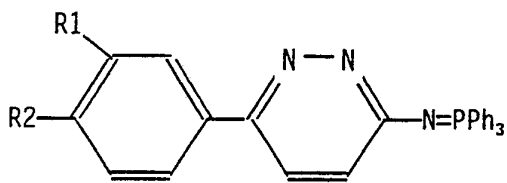
(I*)



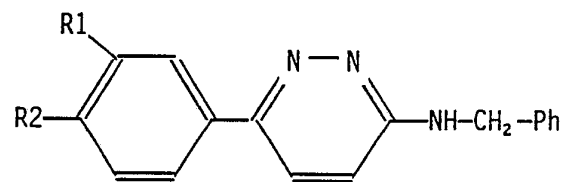
(II)



(III)



(IV)



(V)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP/92/00872

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int.Cl.:⁵ C07D237/20; A61K31/50
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 Int.Cl.:⁵ C07D; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 393 500 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK) 24 October 1990 see page 1 - page 12 -----	1,6-13
A	WO,A,8 606 719 (CHEMIE LINZ) 20 November 1986 see page 26 - page 27; claims -----	1

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 12 June 1992 (12-06-92)	Date of mailing of the international search report 19 June 1992 (19-06-92)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ EUROPEAN PATENT OFFICE Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.
---	---

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9200872
SA 58574**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 12/06/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0393500	24-10-90	AU-A- 5431390	16-11-90
		WO-A- 9012789	01-11-90
		EP-A- 0469013	05-02-92
WO-A-8606719	20-11-86	DE-A- 3517617	20-11-86
		AU-A- 5699986	04-12-86
		EP-A, B 0225886	24-06-87

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 92/00872

I. KLASSEFIZIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Kl. 5 C07D237/20; A61K31/50		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	C07D ; A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	EP,A,0 393 500 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK) 24. Oktober 1990 siehe Seite 1 - Seite 12 -----	1,6-13
A	WO,A,8 606 719 (CHEMIE LINZ) 20. November 1986 siehe Seite 26 - Seite 27; Ansprüche -----	1
<p>^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
12. JUNI 1992	19. 06. 92	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
EUROPAISCHES PATENTAMT	FRANCOIS J.C.	

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9200872
 SA 58574

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 12/06/92
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

12/06/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0393500	24-10-90	AU-A- 5431390	16-11-90
		WO-A- 9012789	01-11-90
		EP-A- 0469013	05-02-92
WO-A-8606719	20-11-86	DE-A- 3517617	20-11-86
		AU-A- 5699986	04-12-86
		EP-A, B 0225886	24-06-87

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82