

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 120791

Int. Cl. C 07 d 51/04 Kl. 12p-10/01

Patentsøknad nr. 167.103 Inngitt 3.III 1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 7.XII 1970

Prioritet begjært fra: 10.III 1966 Storbritannia,
nr. 10527/66

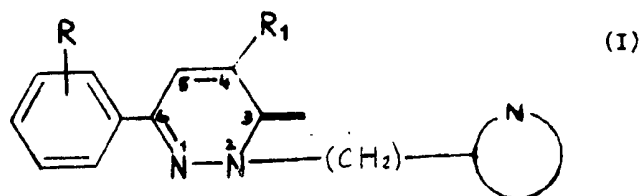
SEPERIC,
Ryfstrasse 196, Morat, Fribourg, Sveits.

Oppfinner: Jaques Baetz, 57 rue de Plaisance,
La Garenne Colombes (92), Frankrike.

Fullmektig: Siv.ing. Erling Quande.

Fremgangsmåte ved fremstilling av nye, terapeutisk aktive
6-fenyl-pyridaz-3-oner.

Foreliggende oppfindelse angår en fremgangsmåte ved fremstilling av nye,
terapeutisk aktive 6-fenyl-pyridaz-3-oner av den generelle formel (I) :



hvor R er hydrogen eller en substituent i ortho-, meta- eller para-stilling som kan
være halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy eller hydroxy,

R₁ betegner alkyl med 1 - 4 carbonatomer,

120791

2

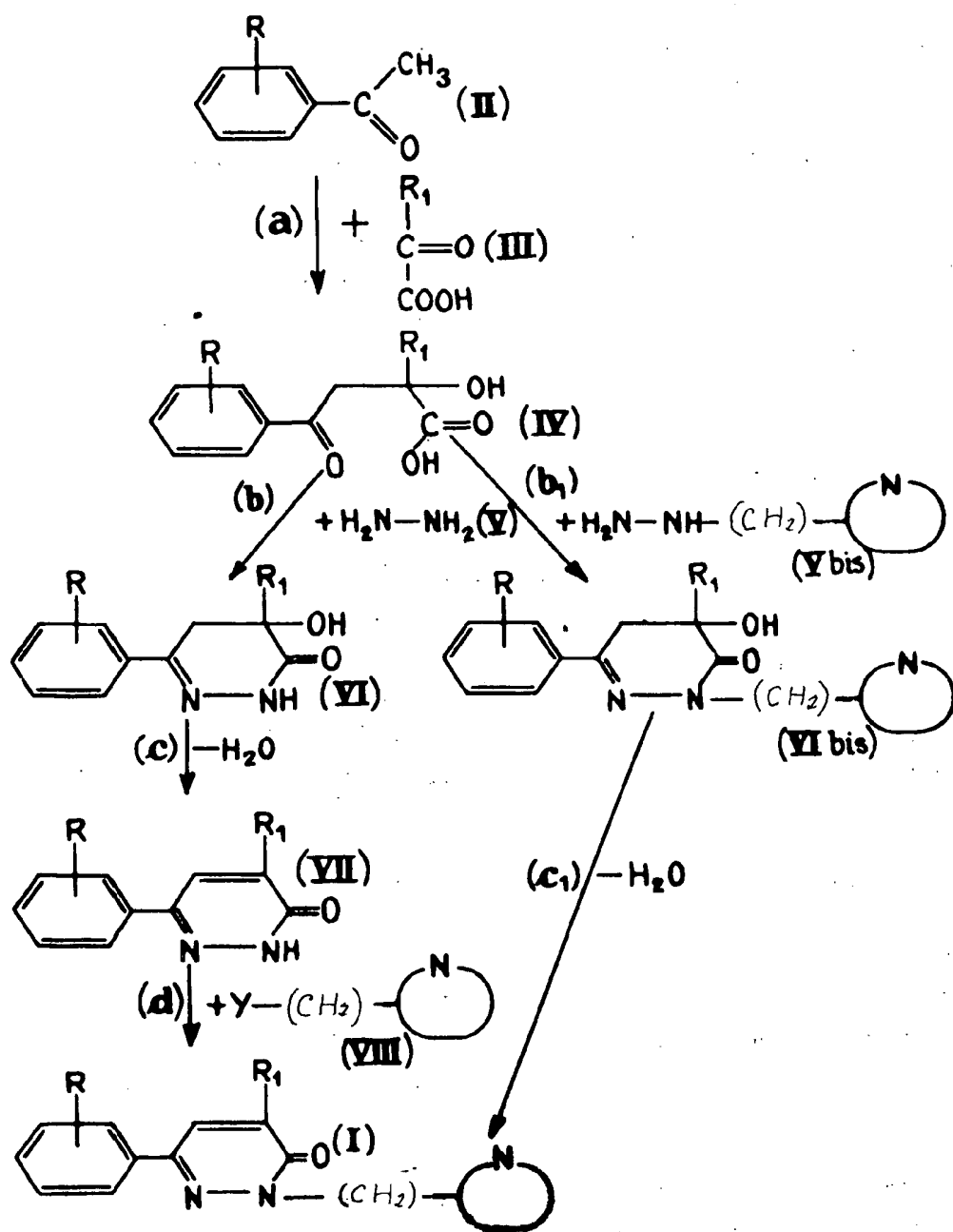


betegner α , β - eller γ -pyridyl,

samt syreaddisjonssalter derav, spesielt med i farmasøytisk henseende akseptable syrer.

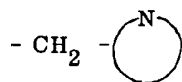
Forbindelsene av formel (I) har psychotropisk virkning, det vil si, de har virkning på sentralnervesystemet.

For fremstilling av de ovenfor beskrevne forbindelser anvendes en fremgangsmåte analog med den som er beskrevet i norsk søknad nr. 161.911. Hovedtrinnene av denne fremgangsmåte er illustrert i det nedenstående reaksjonsskjema.

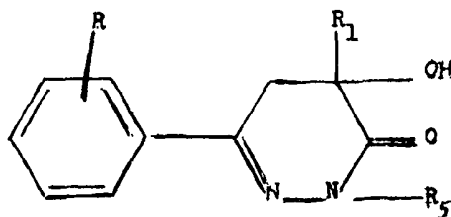


Ved fremstillingen av de nye 6-fenyl-pyridaz-3-oner benyttes der som utgangsmaterialer α -alkohol- γ -ketonsyrer (IV), hvilke fremstilles ved kondensasjon uten oppvarmning (trinn a) i nærvær av kaliumhydroxyd eller annen alkalisk base i methanol eller annet egnet oppløsningsmiddel, av arylketoner (II) med alkalimetallsaltene av α -ketonsyrer (III). Etter nøytralisering og bortskaffelse av oppløsningsmidlet i vakuum, ekstraheres den tilbakeblivende oppløsning i et surt medium med ether eller annet egnet oppløsningsmiddel. Den ønskede syre (IV) ekstraheres ved oppløsning i en bicarbonatoppløsning med påfølgende utfelning i et surt medium.

Idet der startes med den således erholdte α -alkohol- γ -ketonsyre (IV) utmerker fremgangsmåten ifølge oppfindelsen seg ved at man kondenserer denne syre eller en ester av syren med et hydrazin av den generelle formel $H_2N-NH-R_5$ hvor R_5 er hydrogen eller en gruppe:



hvorved der fåes et pyridazinon av formelen:



hvor R , R_1 og R_5 har de ovenfor angitte betydninger, dehydratiserer det erholdte pyridazinon til det tilsvarende pyridazon og, når R_5 er hydrogen, innfører gruppen

$-CH_2-\text{N}$ ved kondensasjon med et halogenid av formelen $Y-CH_2-\text{N}$, hvor Y er halogen, idet dehydratiseringen kan utføres før eller etter kondenseringen, og deretter, om ønskes overfører den erholdte forbindelse av formel (I) til et syreaddisjonssalt.

De forskjellige trinn av fremgangsmåten skal nu beskrives mer detaljert med henvisning til det ovenstående reaksjonsskjema. I reaksjonsskjemaet er det for oversiktens skyld gjort skille mellom det tilfellet hvor R i hydrazinet H_2N-NHR_5 er hydrogen og det tilfellet hvor R_5 er $-CH_2-\text{N}$.

Kondensasjonen av α -alkohol- γ -ketonsyren (IV) med usubstituert hydrazin (V) utgjør således trinn (b), mens kondensasjonen med substituert hydrazin (V bis) utgjør trinn (b₁).

Kondenseringen med hydrazin i henhold til trinn (b) eller (b₁) utføres i et egnet oppløsningsmiddel såsom butanol, som, som følge av dannelsen av en azeotrop, mulig-

gjør bortskaffelse av 2 mol vann fra kondensasjonen. Det er å merke at denne kondensasjon kan utføres like lett når α -alkohol- γ -ketonsyrene (IV) foreligger i form av enkle estere (såsom methylesteren, ethylesteren, o.s.v.)

Avhengig av hvorvidt trinn (b) eller trinn (b₁) anvendes, dannes der således henholdsvis pyridazinoner (VI) og (VI bis), som deretter må dehydratiseres til de tilsvarende pyridazoner.

Sådan dehydratisering utgjør trinn (c) når den utføres med forbindelser (VI) og trinn (c₁) når den utføres med forbindelser (VI bis).

Dehydratiseringen utføres ved moderat oppvarmning av pyridazinonet i oppløsningen i et surt medium, hvorved man får det tilsvarende pyridazon som separeres ved utfelning i kaldt vann. Da denne dehydratisering angår en tertiær hydroxylgruppe, kan den utføres med meget godt utbytte. Dette er ett av de originale trekk og én av hovedfordelene ved fremgangsmåten ifølge oppfindelsen sammenlignet med teknikkens stand, hvilket er en følge av valget i henhold til oppfindelsen av α -alkohol- γ -ketonsyrer (IV) som utgangsmaterialer. Det er å merke at denne dehydratisering ikke nødvendigvis forutsetter isolering av pyridazinonet. Trinnene (b) og (c), eller (b₁) og (c₁) kan således utføres i et eneste trinn ved oppvarmning av syren (IV) med hydrazin (V eller V bis) i surt medium og i nærvær av en liten mengde saltsyre.

Trinn (c₁) gir direkte terapeutisk aktivt pyridazon (I). Dersom man imidlertid går frem i henhold til trinn (c), fåes pyridazonet (VII), som er usubstituert i 2-stillingen og som må pyridylalkyleres i denne stilling. For dette formål trinn (d) kondenseres pyridazonet (VII) med et pyridylalkylhalogenid (forbindelse VIII, hvor Y er halogen). Kondensasjonen kan utføres i nærvær av et alkalimetallalkoxyd såsom natriummethoxyd eller -ethoxyd i den tilsvarende alkohol. Som en modifikasjon kan denne kondensasjon utføres i vann, i nærvær av en alkalisk base såsom natriumhydroxyd.

Av hensiktsmessighets grunner er trinnene (c) og (d) ovenfor beskrevet i denne rekkefølge. Dette er da også en av de mulige metoder. Imidlertid kan trinnene (c) og (d) utføres i den omvendte rekkefølge (som for oversiktighetens skyld ikke er vist i reaksjonsskjemaet). I det sistnevnte tilfelle pyridylalkyleres pyridazinonet (VI) til forbindelse (VI bis), hvilket bringer en tilbake til det tilfellet som allerede er beskrevet.

Pyridazoner (I) av basisk karakter kan omdannes til passende salter, for eksempel til hydroklorider eller salter av organiske syrer for å lette deres anvendelse.

De nedenstående eksempler vil ytterligere illustrere oppfindelsen.

I eksemplene 1 og 2 er bare trinn (d) av fremgangsmåten beskrevet, da fremstillingen av den som utgangsmaterialet anvendte forbindelse 4-metyl-6-fenylpyridaz-3-on (forbindelse VII, R = H, R₁ = CH₃) allerede er beskrevet i den ovennevnte norske patentsøknad.

Eksempel 1.2-(α -picolyl)-4-methyl-6-fenyl-pyridaz-3-on.

(Forbindelse I, R = H, R₁ = CH₃  = γ -pyridyl).

I en 500 milliliters kolbe innføres 160 ml ethanol og 4,6 g (0,2 gramatom) natrium, hvorefter der tilsettes 0,2 mol 4-methyl-6-fenyl-pyridaz-3-on (VII). Det oppvarmes for å oppløse blandingen. Det tilsettes deretter en suspensjon av 0,2 mol 4-klormethyl-pyridin-hydroklorid (VIII) og 160 ml ethanol inneholdende 4,6 g natrium. Blandingen oppvarmes med tilbakesløp i fem timer, hvorefter den tillates å avkjøle og natriumkloridet fraskilles ved filtrering. Filtratet inndampes til tørrhet i vakuum, og residuet oppløses i 600 ml vann inneholdende 26 ml saltsyre av spesifikk vekt 1,19. Oppløsningen kjøles på et isbad ved +5°C, og basen utfelles ved tilsetning av 100 ml ca. 10N natriumhydroxydoppløsning. Etter filtrering ved sugning og vaskning med vann erholdes 55,3 g urent 2-(γ -picolyl)-4-methyl-6-fenyl-pyridaz-3-on.

Denne base overføres til hydrokloridet eller til andre salter i henhold til vanlig praksis. Hydrokloridet smelter (rør) ved 209°C.

Eksempel 2.2-(α -picolyl)-4-methyl-6-fenyl-pyridaz-3-on

(Forbindelse I, R = H, R₁ = CH₃  = α -pyridyl).

200 ml vann inneholdende 25 ml 36°B^e natronlut oppvarmes ved 70°C på et vannbad. Der tilsettes så under omrøring 18,62 g (0,1 mol) 4-methyl-6-fenyl-pyridaz-3-on (VII).

Temperaturen bringes til 80 - 90°C og blandingen omrøres inntil alt er oppløst.

Der tilsettes så dråpevis, i løpet av 30 minutter en vandig oppløsning av 18,04 g (0,11 mol) 2-klormethyl-pyridin-hydroklorid (VIII) i 40 ml vann, mens temperaturen opprettholdes ved 80 - 90°C. Det utsaltes en rød olje.

Omrøringen fortsettes i ytterligere 15 minutter, hvorefter blandingen kjøles på et isbad ved +5°C under kraftig omrøring, inntil oljen herdner og deretter danner granuler (ca. 1,5 timer).

Omrøringen fortsettes i ytterligere 30 minutter.

Etter filtrering og vaskning med vann erholdes 25 g urent 2-(α -picolyl)-4-methyl-6-fenyl-pyridaz-3-on.

Denne base overføres til hydrokloridet på vanlig måte.

Smeltepunkt: 226 - 228°C.

Eksempel 3.2-(α -picolyl)-4-methyl-6-m-klorfenyl-pyridaz-3-on

(Forbindelse I, $R = m\text{-Cl}$, $R_1 = \text{CH}_3$  = γ -pyridyl)

I dette eksempel utføres trinnene (b_1) og (c_1) uten at man isolerer pyridazinonet (VI bis) før det dehydratiseres.

Ved kondensasjonen i henhold til trinn (b_1), gjøres der bruk av γ -picolyl-hydrazin som forbindelse (V bis), og fremstillingen av denne forbindelse skal derfor først beskrives.

1. γ -Picolyl-hydrazin

2,4 g (0,06 mol) natriumhydroxyd-pellets oppløses i 7,5 g (0,15 mol) hydrazinhydrat ved 70°C. Blandingen kjøles til romtemperatur (25°C), og der tilsettes under omrøring og porsjonsvis 4,92 g (0,03 mol) 4-klormethyl-pyridin-hydroklorid.

Det utvikles varme, og temperaturen holdes ved 35°C ved hjelp av et kaldt vannbad.

Blandingen omrøres i 15 minutter ved 30°C.

Blandingen tilsettes så 2 ml vann, og overskudd av hydrazinhydrat fjernes ved destillasjon i vakuum over et vannbad ved 60°C.

Der fåes et rødbrunt residuum som oppløses i 40 ml ethanol, og denne oppløsning destilleres deretter i vakuum over et vannbad holdt ved 60°C for å fjerne det gjenværende vann.

Residuet tas opp med 40 ml ethanol, natriumkloridet frafiltreres og det vaskes med alkohol. Filtratet tilsettes deretter 30 ml butanol, og blandingen destilleres i vakuum på et vannbad for å fjerne ethanolen.

Det erholdes en butanoloppløsning av γ -picolyl-hydrazin.

2. Trinn b_1

I en 250 mls kolbe oppløses 7,28 g (0,03 mol) α -methyl- α -hydroxy- γ -keto- γ -(methaklorfenyl)-smørsyre (forbindelse IV) i 40 ml n-butanol.

Butanoloppløsningen av γ -picolyl-hydrazin tilsettes. Kolben forsynes med en strippekolonne (Vigreux-kolonne) og butanol-vann-azeotropen, som destillerer ved 92°C, avdestilleres ved atmosfæretrykk.

Det oppsamles fra 0,3 til 0,4 ml vann.

3. Trinn c_1

Den gjenværende butanoloppløsning inndampes til tørrhet i vakuum over vannbad, og det oljeaktige residuum tas opp med 30 ml ren iseddik inneholdende 1 ml ren, konsentrert saltsyre.

Oppløsningen anbringes i en ovn ved 100°C i to timer.

Den eddiksure oppløsning inndampes til tørrhet i vakuum på et vannbad, og

residuet tas opp med 25 ml kloroform, hvorefter der tilsettes 20 ml vann og, under omrøring, dråpevis 10N natronlut inntil den vandige fases pH-verdi blir alkalisk.

Den organiske fase dekanteres og ekstraheres ytterligere en gang med 25 ml kloroform.

Kloroformekstraktene slås sammen og vaskes med vann inntil nøytral reaksjon, (4 x 10 ml vann).

Kloroformoppløsningen tørres over vannfritt natriumsulfat.

Etter filtrering, vaskning med kloroform og inndampning til tørrhet i vakuum på vannbad erholdes et purpurblålig residuum som tas opp med ca. 0,7 N saltsyre (destillert vann 90 ml, konsentrert saltsyre 7 ml).

De uoppløselige faste stoffer fraskilles ved filtrering, filtratet kjøles til 5°C og gjøres alkalisk under kraftig omrøring med 10 ml 10N natronlut. Det erholdes en purpurfarvet utfelning. Denne tillates å stå i tre timer på et isbad, hvorefter den frafiltreres ved sugning og vaskes med vann inntil nøytral reaksjon.

Residuet tørres deretter ved romtemperatur i vakuum natten over i nærvær av kaliumhydroxyd. Det erholdes 4 g purpurfarvet 2-(γ -picolyl)-4-methyl-6-(metaklorfenyl)-pyridaz-3-on.

Utbyttet er 42,5 prosent.

For å krystallisere denne forbindelse oppløses 4 g pyridazon i 30 ml ethanol under forsiktig oppvarmning, hvorefter oppløsningen behandles med aktiv kull i 15 minutter og deretter filtreres og vaskes med 2 x 5 ml varm ethanol.

Filtratet oppvarmes til kokning, og der tilsettes vann inntil oppløsningen begynner å bli grumset (ca. 50 ml).

Pyridazonet krystalliserer ved avkjøling. Det tillates å stå natten over i isbadet.

Det frafiltreres deretter ved sugning og vaskes med 2 x 5 ml 30 prosentig ethanol og deretter med vann.

Det tørres deretter i vakuum ved romtemperatur i nærvær av kaliumhydroxyd.

Det erholdes 2,5 g svakt farvet produkt.

Utbyttet ved krystallasjonen er 62,5 prosent, og utbyttet ved reaksjonen er således 26,5 prosent.

4. Fremstilling av hydrokloridet

2,25 g pyridazonbase oppløses i 16 ml aceton under oppvarmning.

Der bobles hydrogenkloridgass gjennom oppløsningen.

Hydrokloridet krystalliserer ved avkjøling, og tillates å stå natten over i isbadet.

Det frafiltreres deretter ved sugning og vaskes med 2 x 3 ml kaldt aceton.

Etter tørring natten over i vakuum ved romtemperatur i og nærvær av kaliumhydroxyd erholdes 2 g 2-(γ -picolyl)-4-methyl-6-(m-klorfenyl)-pyridaz-3-on-hydroklorid.

Smeltepunkt: 210°C.

Utbyttet: 76,4 prosent.

Det endelige utbytte er således 20,2 prosent.

Den nedenstående tabell I viser de fysikalsk-kjemiske egenskaper av forbindelsene fremstilt i henhold til de ovenstående eksempler og andre forbindelser fremstilt i henhold til fremgangsmåten ifølge oppfindelsen. Tabellen viser også LD₅₀, i mg/kg for forbindelsene. Disse verdier er bestemt på mus ved intraperitoneal administrering dersom ikke annet er angitt.

TABELL I - Pyridazoner (I)

R	R ₁		Empirisk formel	Smeltepunkt, °C	Kode-nummer	LD ₅₀
				hydroklorider		
H	CH ₃	α-pyridyl	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O	226-228	326	260
H	CH ₃	β-pyridyl	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O	226	327	365
H	CH ₃	γ-pyridyl	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O	209	328	130
H	-CH ₂ CH ₃	α-pyridyl	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O	190	360	2500
H	-CH ₂ CH ₃	β-pyridyl	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O	183	361	340
H	-CH ₂ CH ₃	γ-pyridyl	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O	237-238	362	600
m-Cl	CH ₃	β-pyridyl	C ₁₇ H ₁₄ N ₃ OC1	176-177	380	1400 per os
m-Cl	CH ₃	γ-pyridyl	C ₁₇ H ₁₄ N ₃ OC1	210-211	381	350 per os
m-OCH ₃	CH ₃	β-pyridyl	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂	165	383	330
m-OCH ₃	CH ₃	γ-pyridyl	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂	204	384	215

Farmakologisk undersøkelse av forbindelsene (I) har vist at de har sedative, analgetiske og antispasmodiske egenskaper, og en hypotensiv virkning kan også av og til fastslåes.

Forbindelsene ble underkastet to analgesia-tester og en test med hensyn til sedativ virkning, på følgende måte:

a) Ved den første av de ovennevnte analgesiatester måles inhiberingen av antallet av snurringsbevegelser utført av mus ved intraperitoneal injeksjon av 0,25 ml pr. mus av en parakinon-oppløsning inneholdende 25 mg av forbindelsen pr. 100 ml.

Forbindelsene som skulle utforskes, ble gitt dyrene 10 minutter før injeksjonen med parakinon, og snurringsbevegelsene ble talt i en time for hvert dyr. Den analgetiske virkning ble vurdert etter en skala fra 1 til 5.

Verdiene 4 og 5 ble gitt forbindelser som inhiberte disse snurringsbevegelser med mer enn 70 procent i en dose svarende til en femtedel av LD₅₀.

b) Ved den annen analgesia-test målttes musenes reaksjonstid ved neddykning av dyrenes hale i vann oppvarmet til 58°C.

Når dyrene ikke er gitt noen forbindelse, fjerner de halen etter 1,5 sekunder.

Testforbindelsene gis dyret 15 minutter før den første neddykning. Neddykningen av halen utføres hvert 30. minutt i 2,5 timer.

Den iaktatte aktivitet ble også i dette tilfelle vurdert etter en skala fra 1 til 5.

De forbindelser som forlenget dyrets reaksjonstid med 3 - 4 sekunder ved en dose svarende til en femtedel av LD₅₀, ble gitt verdien 3 eller høyere.

c) Den sedative virkning, som ble vurdert etter en skala fra 1 til 3 kryss, ble bestemt etter en konvensjonell metode for bestemmelse av den spontane aktivitet hos rotter. Dyrene ble anbrakt i et sirkelrundt avlukke, gjennom hvilket der på flere steder passerte en lysstråle, og det antall ganger lysstrålen ble brutt ved forbipassering av dyret, ble talt.

Resultatene av disse forsøk er oppført i den følgende tabell. Forbindelsene med understreket kodennummer er foretrukne forbindelser.

<u>Kode- nummer</u>	<u>Analgesia</u>		<u>Sedativ virkning</u>
	<u>1ste test</u>	<u>2de test</u>	
326	4	1,5	++
<u>327</u>	5	4	+++
<u>328</u>	3	3,5	+++
<u>360</u>	5	3	+
361	5	0	+
<u>362</u>	5	4	+
380	3	1,5	+
<u>381</u>	4,5	4,5	++
383	3	2,5	++
<u>384</u>	5	5	++

Den antispasmodiske virkning ble bestemt etter den konvensjonelle teknikk med den isolerte tarm, og alle de ovenfor omtalte forbindelser ble funnet å være praktisk talt like effektive antispasmodika.

Disse analgetiske, sedative og antispasmodiske egenskaper viste seg også å gjøre seg gjeldende hos mennesker, og forbindelsene er således nyttige ved den kliniske behandling av mennesker.

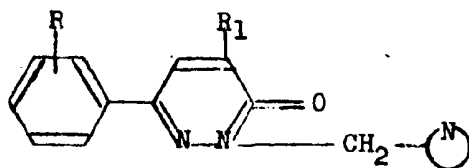
For dette formål kan forbindelsene (I), i fri form eller i form av salter, administreres oralt, parenteralt eller rectalt, i daglige doser fra 100 mg til 2 g.

Administrering ved injeksjon er særlig egnet for de vann-oppløselige forbindelser. De i vann uoppløselige forbindelser kan imidlertid injiseres i form av suspensjoner eller ved anvendelse av et annet oppløsningsmiddel.

For sådanne administreringer innlemmes forbindelsene i terapeutiske preparater sammen med bærere som egner seg for de forskjellige administreringsmåter. Preparatene kan gis enhetsdoseformer såsom tabletter, stikkpiller og ampuller inneholdende fortrinnsvis fra 100 til 400 mg forbindelse.

Patentkrav:

1. Fremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk virksomme 6-fenyl-pyridaz-3-oner av den generelle formel:

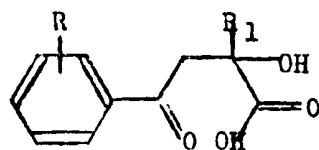


hvor R er hydrogen eller en substituent i ortho-, meta- eller parastilling som kan være halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy eller hydroxyl,

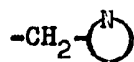
R_1 betegner alkyl med 1 - 4 carbonatomer,

$\text{N}<$ betegner α -, β - eller γ -pyridyl, samt syreaddisjonssalter derav,

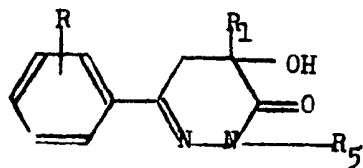
karakterisert ved at man kondenserer en α -alkohol- γ -ketonsyre av formelen:



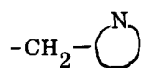
hvor R og R_1 har de ovenfor angitte betydninger, eller en ester av denne syre, med et hydrazin av den generelle formel $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{R}_5$ hvor R_5 er hydrogen eller en gruppe



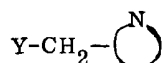
hvorved der fåes et pyridazinon av formelen:



hvor R, R₁ og R₅ har de ovenfor angitte betydninger, dehydratiserer det erholdte pyridazinon til det tilsvarende pyridazon og, når R₅ er hydrogen, innfører gruppen



ved kondensasjon med et halogenid av formelen:



hvor Y er halogen, idet dehydratiseringen kan utføres før eller etter kondenseringen og, om ønskes, overfører den erholdte forbindelse av formel (I) til et syreaddisjons-salt.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2-(β-picolyl)-4-methyl-6-fenyl-pyridaz-3-on og dets salter, karakterisert ved at der som utgangsmaterialer anvendes α-methyl-α-hydroxy-γ-keto-γ-fenyl-smørsyre og β-picolyl-hydrazin.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2-(γ-picolyl)-4-methyl-6-fenyl-pyridaz-3-on og dets salter, karakterisert ved at der som utgangsmaterialer anvendes α-methyl-α-hydroxy-γ-keto-γ-fenyl-smørsyre og γ-picolyl-hydrazin.

Anførte publikasjoner: -