



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C07 D 237/20

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENT SCHRIFT A5

11

629 787

21 Gesuchsnummer: 7205/77

22 Anmeldungsdatum: 10.06.1977

30 Priorität(en): 11.06.1976 IT 24177/76

24 Patent erteilt: 14.05.1982

45 Patentschrift
veröffentlicht: 14.05.1982

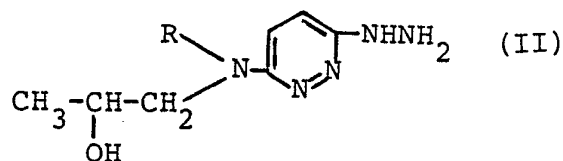
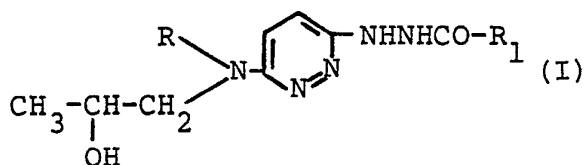
73 Inhaber:
I.S.F. Società per Azioni, Trezzano s.
Naviglio/Milano (IT)

72 Erfinder:
Luciano Dorigotti, Milano (IT)
Francesco Parravicini, Milano (IT)

74 Vertreter:
Bovard & Cie., Bern

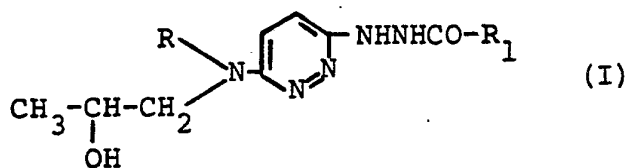
54 Verfahren zur Herstellung von Hydrazinopyridazin-Derivaten.

57 Hydrazinopyridazin-Derivate der Formel I, worin R gegebenenfalls hydroxylsubstituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen und R₁ Wasserstoff, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Phenyl oder 3-Pyridyl bedeuten, und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze sind wegen ihrer blutdruckerniedrigenden Wirksamkeit in der Humanmedizin nützlich. Die Herstellung erfolgt durch Acylierung von Verbindungen der Formel II oder Salzen davon bei -10 bis +10°C.

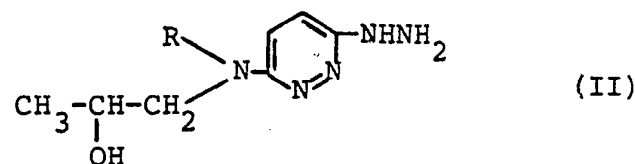


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Hydrazinopyridazin-Derivaten der Formel



worin R gegebenenfalls hydroxylsubstituiertes Alkyl mit 1-4 C-Atomen und R₁ Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 C-Atomen, Phenyl oder 3-Pyridyl bedeuten, sowie von deren pharmazeutisch annehmbaren Additionssalzen mit anorganischen oder organischen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man die entsprechende freie Hydrazinoverbindung der Formel



oder deren Salz bei einer Temperatur von -10 bis +10°C acyliert und dann die gewünschte Verbindung als freie Base oder in Form eines Salzes gewinnt.

2. Nach dem Verfahren nach Anspruch 1 hergestellte Hydrazinopyridazin-Derivate der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbare Additionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist das im Patentanspruch 1 definierte Verfahren zur Herstellung von neuen, in 3-Stellung mit einer N(2'-Hydroxypropyl)-amino-Gruppe substituierten 6-(2'-Acylhydrazino)-pyridazine der Formel I und von deren pharmazeutisch annehmbaren Additionssalzen mit anorganischen oder organischen Säuren.

Die erfindungsgemäss hergestellten Hydrazinopyridazin-Derivate zeichnen sich durch eine interessierte antihypertensive Wirksamkeit aus.

Die Bezeichnung gegebenenfalls hydroxylsubstituiertes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen umfasst lineare oder verzweigte gesättigte Alkylreste, insbesondere Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, und 2-Hydroxyäthyl und 2-Hydroxypropyl.

Die Bezeichnung anorganische Säure umfasst unter anderen Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel- und Phosphorsäure. Die Bezeichnung organische Säure umfasst unter anderen Essig-, Bernstein-, Benzoe- und p-Toluolsulfonsäure. Unter den Hydrazinopyridazinen, die sich durch eine antihypertensive Wirksamkeit auszeichnen, sind die in der CH-PS 596 188 beschriebenen und beanspruchten 3-(2'-Hydroxypropyl)alkylamino-6-hydrazinopyridazine von besonderem Interesse; solche Verbindungen wurden mit den strukturell am meisten ähnlichen Verbindungen der vorliegenden Erfindung verglichen und als Vergleichs-Standardsubstanzen gewählt. Er zeigte sich, dass die Verbindungen der Formel I praktisch frei von einer Tachycardie-Wirksamkeit sind und eine antihypertensive Wirkung erzeugen, welche langsam vorwärts schreitet und lange andauert. Die Wirksamkeit der erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel I wurde getestet mit in Nieren hypertensiv geweckten Ratten gemäss der A. Grollman'schen Methode (Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 57, 102, 1944)

durch orale Verabreichung. Die Produkte wurden verabreicht an Gruppen von je vier Tieren mit mindestens drei Dosisspiegeln. Der arterielle Druck (Druck) und die Herzfrequenz (Frequenz) wurden sogleich vor und nach 1-, 3-, 5-, 7-, 24- und 30stündiger Verabreichung bestimmt.

Die Ergebnisse dieser durchgeführten Versuche mit einer beispielsweise gewählten Verbindung der Formel I 3-(2'-Hydroxypropyl)-methylamino-6-(2'-acetylhydrazino)pyridazin im Vergleich zu Hydralazin und zu 3-(2'-Hydroxypropyl)methylamino-6-hydrazinopyridazin sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle I

Verbindung	Durch Nieren hypertensive Ratten		
	Herzfrequenz DE ₂₅ mg/kg	Druck DE ₂₅ mg/kg	Halbwirkung in Stunden
Hydralazin	8,0	8,1	5
3-(2'-Hydroxypropyl)methylamino-6-hydrazinopyridazin	2,0	1,7	5
3-(2'-Hydroxypropyl)methylamino-6-(2'-acetylhydrazino)pyridazin	6	2	> 30

DE₂₅ zeigt die Dosis an, welche eine Erniedrigung im Druck (Druck DE₂₅) oder eine Erhöhung in der Herzfrequenz (Frequenz DE₂₅) und 25%, im Vergleich zum Grundwert, anzeigt. Die Halbwirkung bedeutet der Zeitabstand der zwischen der Behandlung und dem Moment, bei welchem der Druck auf die Hälfte der maximalen Wirkung abfällt, verstreicht.

Aus den in obiger Tabelle I angeführten Werten ist klar ersichtlich, dass das erfindungsgemässe Produkt, obschon es eine antihypertensive Wirksamkeit von einer äquivalenten Intensität zu jener von 3-(2'-Hydroxypropyl)-methylamino-6-hydrazinopyridazin hat, doch eine bedeutend länger andauernde Wirkung, und zwar eine sechsfach längere Wirkung hat, und überdies bei klaren antihypertensiven Dosismengen als frei von einer Tachycardie-Wirksamkeit zu betrachten ist. Dies ist klar ersichtlich aus dem Quotienten von Frequenz DE₂₅/Druck DE₂₅ und der in folgender Tabelle II angeführt ist.

Tabelle II

Verbindung	Frequenz DE ₂₅ /Druck DE ₂₅
Hydralazin	0,98
3-(2'-Hydroxypropyl)methylamino-6-hydrazinopyridazin	1,17
3-(2'-Hydroxypropyl)methylamino-6-(2'-acetylhydrazino)pyridazin	3

Die Abwesenheit der Tachycardie-Wirkung bei therapeutischen Dosismengen erlaubt es die vorliegenden erfindungsgemässen Verbindungen in sämtlichen Fällen von Hypertension, aber insbesondere in Fällen von mit Herzbeschwerden verbundener Hypertension, nützlich anzuwenden. Erfindungsgemäss werden die neuen Verbindungen der Formel I ausgehend von 3-(2'-Hydroxypropyl)-alkylamino-6-hydrazinopyridazin durch Acylierung, zweckmässig in wasserfreien Bedingungen in einem geeigneten Lösungsmittel erzeugt. Die

genannten Ausgangsverbindungen werden gemäss Angaben in der CH-PS 596 188 erhalten. Beim erfindungsgemässen Verfahren kann eine organische Base, vorzugsweise Pyridin, als Lösungsmittel in nützlicher Weise verwendet werden. Die Acylierung erfolgt zweckmässig in Gegenwart eines Überschusses des Acylierungsmittels, im allgemeinen in Gegenwart des Chlorids oder des Anhydrids der gewünschten Säure. Die Ausgangssubstanzen werden mit Vorteil in Form von Salzen angewendet und die Endprodukte sind freie Basen, und können aus entsprechenden Verbindungen gemäss bekannten Techniken ausgesalzt werden. Die Erfindung wird im nachfolgenden durch einige Beispiele erläutert.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 27 g von, gemäss CH-PS 596 188 erhaltenem 3-(2'-Hydroxypropyl)methylamino-6-hydrazinopyridazin-dihydrochlorid in 200 ml wasserfreiem Pyridin werden 7 ml Acetylchlorid tropfenweise bei 0°C zugesetzt. Nachher wird das Reaktionsgemisch unter Rühren während zwei Stunden bei 0 bis 5°C, hernach über Nacht bei 0°C, stehen gelassen. Nach Entfernen des Pyridins durch Abdestillieren in einem Rotationsabdampfer unter Vakuum bei 10°C erhält man einen öligen Rückstand, der bei 0°C und unter Rühren mit einer Lösung von Natriummethylat behandelt wird. Das erhaltene Produkt wird bei 10°C getrocknet, der Rückstand mit Isopropylalkohol aufgenommen, mit Hilfe eines Cellitkuchens filtriert und das Filtrat unter Vakuum getrocknet; man erhält 3-(2'-Hydroxypropyl)methylamino-6-(2'-acetylhydrazino)pyridazin, das, nach Umkristallisieren aus Äthylalkohol, ein F von 168°C aufweist.

Beispiel 2

Das in Beispiel 1 angeführte Verfahren wird unter Verwendung von 3-(2'-Hydroxypropyl)äthylamino-6-hydrazinopyridazin-dihydrochlorid als Ausgangssubstanz durchgeführt und man erhält 3-(2'-Hydroxypropyl)äthylamino-6-(2'-acetylhydrazino)pyridazin mit F bei 156 bis 158°C.

Beispiel 3

Das Verfahren von Beispiel 1 wird wiederholt unter Verwendung von Propionylchlorid als Acylierungsmittel und man erhält 3-(2'-Hydroxypropyl)methylamino-6-(2'-propionylhydrazino)pyridazin mit F von 155 bis 157°C.

Beispiel 4

Gemäss Verfahren von Beispiel 1 und unter Verwendung von 3-[bis-(2'-Hydroxypropyl)-amino]-6-hydrazinopyridazin und 3-[bis-(2'-Hydroxypropyl)amino]-6-(2'-acetylhydrazino)pyridazin wird erhalten mit F von 150 bis 155°C.

Beispiel 5

Nach Durchführung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens und unter Verwendung von Pivaloylchlorid als Acylierungsmittel erhält man 3-(2'-Hydroxypropyl)methylamino-6-(2'-pivaloylhydrazino)pyridazin mit F von 170 bis 172°C.

Beispiel 6

Das Verfahren gemäss Beispiel 1 wird wiederholt und unter Verwendung von Nicotinoylchlorid als Acylierungsmittel erhält man 3-(2'-Hydroxypropyl)methylamino-6-(2'-nicotinoylhydrazino)pyridazin mit F von 75°C (Zers.).

Beispiel 7

13,5 g von 3-(2'-Hydroxypropyl)methylamino-6-hydrazinopyridazin-dihydrochlorid werden in 25 ml Ameisensäure gelöst und es werden bei 0°C 6 ml Essigsäureanhydrid und nach Ablauf von 30 Minuten 8,4 g Natriumbicarbonat zugefügt. Das Gemisch wird bei 0°C während 30 Minuten gerührt und bei Zimmertemperatur über Nacht stehen gelassen. Danach wird das Lösungsmittel entfernt und das als Rückstand erhaltene 3-(2'-Hydroxypropyl)-methylamino-6-(2'-formylhydrazino)pyridazin wird aus Aceton/Äthanol 8:2 umkristallisiert und weist ein F von 130 bis 132°C auf.