

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

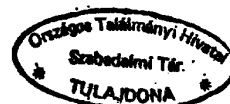
SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
193687 B

(22) A bejelentés napja: 84.07.11. (21) 2715/84
(33) IT:
(32) 83.07.12.
(31) 22013 A/83

(51) Int. Cl.
C 07 D 471/04
A 61 K 31/33

(41) (42) A közzététel napja: 1985.05.28.
(45) Megjelent: 1989.09.29.



(72) Feltaláló:
TOJA Emilio, Milánó, IT

(73) Szabadalmaz:
Gruppo Lepetit S.p.A., Milánó, IT

(54) ELJÁRÁS PIRIDAZINO [4,3-c] IZOKINOLIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű vegyületek — e képletben

R jelentése metil-, fenilcsoport vagy helyettesített fenilcsoport,

R₁ jelentése klóratom, egy -NR₄R₅ általános képletű csoport — ahol

R₄ vagy R₅ jelentése hidrogénatom és

R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül 1—4 szénatomos alkil-, vagy helyettesített 1—4 szénatomos alkilcsoport, fenil-(1—4 szénatomos)-alkil-csoport, vagy

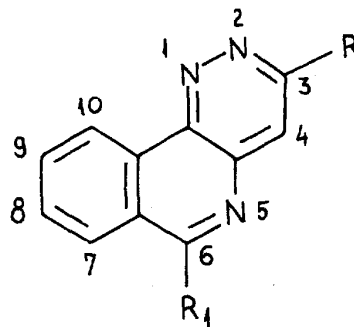
R₄ és R₅ a hordozó nitrogénatommal együtt azetidinil-, pirrolidinilcsoport, adott esetben 1—4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált piperidinilcsoport, pirazolidinil-, morfolinil-, imidazolidinilcsoport, vagy adott esetben fenil- vagy 1—4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált piperazinilcsoport,

R₁ jelentése egy -OR₆ általános képletű csoport — e képletben

R₆ jelentése adott esetben 1—4 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített 1—4 szénatomos alkilcsoport, —

és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai aktivitást mutatnak, nevezetesen szorongás elleni hatást mutatnak.



(1)

A találmány tárgya eljárás új piridazino[4,3-c]izokinolin-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti új piridazino[4,3-c]izokinolin-származékok az (I) általános képlettel írhatók le; e képletben

R jelentése metil-, fenil- vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoporthal, vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport,

R₁ jelentése klóratom, egy -NR₄R₅ általános képletű csoport — ahol

R₄ vagy R₅ jelentése hidrogénatom és R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül 1—4 szénatomos alkilcsoport, 1—4 szénatomos alkoxi-karbonil-, hidroxil- vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoporthal helyettesített 1—4 szénatomos alkilcsoport, fenil-(1—4 szénatomos)-alkil-csoport, vagy

R₄ és R₅ a hordozó nitrogénatommal együtt azetidil-, pirrolidinilcsoport, adott esetben 1—4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált piperidinilcsoport, pirazolidinil-, morfolinil-, imidazolidinilcsoport vagy adott esetben fenil- vagy 1—4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált piperazinilcsoport, vagy

R₁ jelentése egy -OR₆ általános képletű csoport — e képletben

R₆ jelentése adott esetben 1—4 szénatomos alkoxicsoporthal helyettesített 1—4 szénatomos alkilcsoport.

Az „1—4 szénatomos alkil” megjelölés, akár önmagában, akár egy csoport részeként szerepel, 1—4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú telített szénhidrogéncsoportot jelent, amilyen a metil-, etil-, propil-, 1-metil-etil-, butil-, 1-metil-propil- és 1,1-dimetil-etil-csoport.

Az „1—4 szénatomos alkoxi” megjelölés, akár önmagában, akár egy csoport részeként szerepel, 1—4 szénatomos egyenes vagy elágazó alkoxicsoportha vonatkozik, amilyen a metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, 1-metil-1-etoxi-, 1,2-dimetil-1-etoxi- és az 1,1-dimetil-1-etoxi-csoport.

A „halogén” megjelölés halogénatomot, közelebbről klór-, bróm-, fluor- vagy jódatomot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek jellegzetes savaddíciós sóinak — melyek előállítása nem képezi a találmány tárgyát — azokat tekintjük, amelyeket a szokásos reakcióval állítunk elő, szerves és szervetlen savak alkalmazásával, amilyenek pl. a következők: sósav, kénsav, foszforsav, ecetsav, bórostyánkősav, citromsav, tejsav, maleinsav, fumársav, palmitinsav, kólsav, pamoinsav, nyálkasav, glutaminsav, kámforsav, glutársav, glikolsav, ftálsav, borkősav, laurinsav, sztearinsav, szalicilsav, metán-szulfonsav, benzol-szulfonsav, szorbinsav, pikrinsav, benzoészav, fahéjsav stb. A találmány szerinti szabad aminovegyületek átalakítása a megfelelő savaddíciós sókká és ennek az ellentettje, azaz egy találmány szerinti vegyület

2

savaddíciós sójának átalakítása a nem savas vagy szabad aminoalakká a szakember szokásos ismereteihez tartozik.

Az (I) általános képletű vegyületek és sók tulajdonságainak hasonlóságára tekintettel mindaz, amit a jelen leírásban mondunk az (I) általános képletű vegyületek biológiai aktivitásával kapcsolatban, ezek gyógyászati szempontból elfogadható sóira is vonatkozik, és viszont.

A reakciósorozat első lépése a (II) általános képletű vegyület laktónkötésének felnyitása és a kapott vegyület ciklizálása a (III) általános képletű laktámvegyületté. Ez a reakciólépés közelebbről abban áll, hogy egy (II) általános képletű 6H-(2)-benzopirano[4,3-c]piridazin-6-ont — amelyben R jelentése az előbbieken megadott — moláris feleslegben levő ammóniával vagy ammónium-sóval reagáltatunk (olyan ammóniumsót kell alkalmaznunk, amely a reakciókörülmények között ammónia gyors leadására képes). Példák az ilyen ammóniumsókra az ammónium-acetát és gyenge savak ammóniumsói. A reakció autoklávban hajtható végre, közömbös oldószer hozzáadásának szükségessége nélkül, vagy egy poláros aprotikus oldószer jelenlétében — amilyen egy rövidszénláncú alkohol, pl. a metanol és az etanol —, vagy előnyösen egy szerves sav jelenlétében, amilyen az ecetsav. Ha oldószert alkalmazunk, a reakcióelegyet általában a visszafolytatás hőmérsékletére melegítjük a reakció gyorsítására, még akkor is, ha a reakció szobahőmérsékleten is végbemehet. Az így kapott (III) általános képletű piridazino[4,3-c]izokinolin-6-(5H)-on-származékot úgy nyerjük ki, hogy az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és/vagy a csapadékot szűréssel összegyűjtjük és vízzel mossuk. Ez a közti termék kívánt esetben kristályosítással tisztítható. Általában közvetlenül, kristályosítás nélkül felhasználható a következő reakciólépésben.

A következő, B lépés azzal jellemezhető, hogy a 6. helyzetű oxocsoportot klóratommal helyettesítjük. Ennek érdekében a (III) általános képletű piridazino[4,3-c]izokinolin-6-(5H)-ont klórozó szerrel, pl. PCl₅-dal vagy POCl₃-dal reagáltatjuk. Ez a reakció úgy hajtható végre, hogy oldószerként moláris POCl₃ felesleget alkalmazunk, vagy klórozott szerves oldószer — pl. szén-tetraklorid, metilén-diklorid stb. — jelenlétében dolgozunk, előnyösen oly módon, hogy a reakcióelegyet a visszafolytatás hőmérsékletére melegítjük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követhetjük. Ha a reakció befejeződött, a klórozószer feleslegét a szokásos módon távolítjuk el. A kapott terméket ezután kristályosítással tisztítjuk.

Az (I) általános képletű vegyület piridazino[4,3-c]izokinolin-6-(5H)-on-származékában a 6. helyzetű klóratom egy -NR₄R₅ általános képletű aminocsoporttal vagy egy -OR₆ általános képletű alkoxicsoporthal helyet-

65

tesíthető, ahol R_4 , R_5 és R_6 jelentése az előbbieken meghatározott. Közelebből: ezt a helyettesítési lépést előnyösen úgy végezhetjük, hogy a kiválasztott 6-klór-piridazino [4,3-c] izokinolint — előnyösen a visszafolyatás hőmérsékletén — legalább moláris mennyiségű HNR_4R_5 általános képletű aminnal vagy $MeOR_6$ általános képletű alkoholattal vagy cikloalkohollal reagáltatjuk (ez utóbbi általános képletben Me jelentése alkálifématom, egyébként pedig a helyettesítők jelentése az előbbieken megadott). Ha a HNR_4R_5 általános képletű amin alkalmazzuk, szerves oldószer hozzáadására nem feltétlenül van szükség, mivel maga az aminfelesleg szolgálhat a reakció közegéül. Ellenkezőleg: ha a reagens egy $MeOR_6$ általános képletű alkoholát, közömbös szerves oldószer jelenlétére szükség van. Az ebben a reakciólépésben használható közömbös szerves oldószerre jellegzetes példák a következők: R_6OH általános képletű rövidszénláncú alkanolok (azaz az alkalmazott alkoholnak megfelelő alkohol feleslege), glikol-éterek, dioxán, tetrahidrofuran stb. Ha olyan (I) általános képletű piridazino [4,3-c] izokinolin-vegyületet kapunk, amelyben R_4 és R_5 közül legalább az egyik jelentése hidroxil- (1—4 szénatomos)-alkil-csoport, ez önmagukban ismert halogénező reakciók segítségével átalakítható a megfelelő halogén- (1—4 szénatomos)-alkil-származékká. Ezek a halogén- (1—4 szénatomos)-alkil-származékok ezután olyan megfelelő (I) általános képletű vegyületekké alakíthatók át, amelyekben R_4 és/vagy R_5 jelentése (1—4 szénatomos)-alkoxil- (1—4 szénatomos)-alkil-csoport.

Az olyan (I) általános képletű piridazino [4,3-c] izokinolinokat, amelyekben R_1 jelentése hidrogénatom, előnyösen úgy állítjuk elő, hogy katalitikusan hidrogénezzük a megfelelő vegyületeket, amelyekben R jelentése klóratom, előnyösen 10%-os palládium-szén alkalmazásával, kb. sztöchiometrikus mennyiségű magnézium-oxid jelenlétében (a kiindulási 6-klór-származékra számítva), szobahőmérsékleten és légköri nyomáson. Az így kapott 5,6-dihidro-piridazino [4,3-c] izokinolint ezután szelektíve dehidrogénezzük, előnyösen jó alkalmazásával, kálium-acetát vagy más megfelelő erős bázis jelenlétében, poláris aprotikus közömbös oldószerben, pl. etanolban.

A (II) általános képletű kiindulási anyagok az irodalomban leírt módon állíthatók elő (I. E. Troja és társai., Tetrahedron Letters, 1979, 31., 2921—2924 oldal). Közelebből: egy általános eljárás ezeknek a kiindulási anyagoknak az előállítására magában foglalja a (IV) általános képletű hidrazonok bázissal katalizált átrendeződését az (V) általános képletű 3-aril-4-(1H)-piridazonok keletkezése közben, amelyeket ezután kondenzáltató szerrel kezelünk a (II) általános képletű 6H-(2)-benzopirano [4,3-c] piridazin-6-onok keletkezése mellett.

A (IV) általános képletű hidrazonok viszont oly módon állíthatók elő, hogy (VI)

általános képletű N-amino-ftalimidint ismert módon (I. E. Troja és társai. Tetrahedron Letters, 1976, 2., 111—114 oldal) (VII) általános képletű benzoil-ecetsav-etilészterekkel kondenzáljuk.

A találmány szerinti vegyületek szorongást gátló aktivitását először úgy mutattuk ki, hogy néhány jellegzetes vegyületet a benzodiazepin receptor próbának vetettünk alá. Ténylegesen ismert, hogy a központi idegrendszerben specifikus benzodiazepin kötő helyek léteznek, amelyek közreműködnek a benzodiazepinek anxiolitikus hatásának kialakításában és kimutatták — pl. S. Lippa et al., Pharmacol. Biochem. and Behaviour, 9., 853—856. oldal (1979) és H. Möhler és T. Okada, Brit. J. Psychiat. 133., p. 261—268. oldal (1978) —, hogy egy vegyület azon képessége, hogy kizorítsa a 3H -diazepamot specifikus patkányagy receptorából, jelentős mértékben összefügg anxiolitikus tulajdonságai-
val. Kísérleteinket H. Möhler és T. Okada módszere szerint (Life Sciences 20., p. 2101—2110, 1977) végeztük.

Az ezekben a kísérletekben néhány jellegzetes, találmány szerinti vegyülettel kapott eredményeket az I. táblázatban összegezzük.

I. Táblázat

30	A vonatkozó példaszám	Gátlás, %	K_i
35	1.	-36	
	2.		$2,84 \times 10^{-8}$
	3.		$6,52 \times 10^{-8}$
	4.		$1,36 \times 10^{-7}$
40	5.		$1,14 \times 10^{-8}$
	6.		$1,52 \times 10^{-7}$
	9.		$1,48 \times 10^{-6}$
	10.		$1,9 \times 10^{-6}$
	13.		$6,33 \times 10^{-8}$
45	14.		$2,21 \times 10^{-7}$
	15.		$1,18 \times 10^{-6}$
	16.	-69%	
	17.		$1,3 \times 10^{-7}$
50	18.		$1,87 \times 10^{-8}$
	19.	-70%	
	20.	-76%	
	21.	-39%	
55	22.	-61%	
	24.	-47%	
	27.	-63%	
	32.		$2,45 \times 10^{-7}$
60	*A 3H -diazepam-kötődés %-os gátlása a vizsgálandó vegyület 3,6 μM koncentrációja mellett.		

A találmány szerinti vegyületek azon képességét, hogy növelik a büntetett válasz gyakoriságát állatoknál, konfliktus helyzetekben (ez az eljárás nagy valószínűséggel teszi

lehetővé gyógyszerek anxiolitikus hatásának előrejelzését), e vegyületek patkányokban való vizsgálatával határozzuk meg, J.R. Vogel, B. Beer és D.E. Clody (Psychopharmacologia 21, p. 1—7., 1971) A.S. Lippa et al. által módosított (Anxiolytics, Industrial Pharmacology, 3., Futura Publishing, 1979., p. 41—81.) módszere szerint.

Röviden: a vizsgálat előtt 48 órán át a patkányok nem juthatnak vízhez és 20 órán át ételhez. A vizsgálandó vegyület bevétele után 60 perccel mindegyik patkányt különlegesen felszerelt ketrecbe helyezük. Egy, a ketrec hátsó részében elhelyezett csapból glükóz-oldat nyerhető. A lapokkal burkolt padló és a csap közé állandó frekvenciájú sokkoló áramot vezetünk be. A patkányokat 20 másodpercen át engedjük sokkolás nélkül inni, majd 5 másodperces sokkolásmentes és 5 másodperces sokkolásos periódusokból álló ciklusokat kezdünk meg. A sokkolásos periódusban a csap és a nyelv érintkezését sokk kíséri. Az egyes állatok által elszívott sokkok számát rögzítjük és meghatározzuk a minimális hatásos dózisokat.

A következő táblázat a minimális hatásos dózisokat (MED) mutatja be, amelyek jelentősen növelték a sokkok számát s kezelt állatokban a kontrollhoz képest néhány találmány szerinti jellegzetes vegyület esetében.

Táblázat

A vegyületnek megfelelő példa sorszáma	MED (mg/kg, i.p.)
2.	10
3.	10
4.	30
5.	5
6.	15
13.	10
14.	30
15.	10
17.	30
18.	20
19.	10
20.	30
32.	20

A találmány szerinti jellegzetes vegyületek gyakorlatilag mentesnek bizonyultak az antikonvulzív aktivitástól, pentiléntetrazol és bikukullin próbában egérben, max. 100 mg/kg dózisokban. Az antipentiléntetrazol vizsgálatot egérben lényegében a Berger által leírt [J. Pharm. Exptl. Ther. 104, 468, (1952)] módszer szerint hajtottuk végre. A pentiléntetrazolból fatális dózist (140 mg/kg, s.c.) adagoltunk be 10—10 egérből álló csoportoknak, amelyeket 30 perccel a konvulzív szer bevétele előtt a vizsgálandó vegyület meghatározott dózisával kezeltünk. Az állatok egyik csoportja, a „kontroll” csoport, nem

kapott a vizsgálandó vegyületből, ennek csupán a konvulzív szert adagoltuk. A 3., 4., 5. és 6. példa szerint előállított vegyület 100 mg/kg dózisban (ez a legmagasabb vizsgált dózis) nem volt képes megelőzni a görcsös feszítőizom letapadásokat, míg a 2., 13., 14., 15., 17., 18., 19., 20. és 32. példa szerint előállított vegyület hatástalannak bizonyult 50 mg/kg dózisban (ez a legmagasabb vizsgált dózis).

Ugyanebben a kísérletben a diazepam ED₅₀ értéke (az a dózis, amely a kezelt állatok 50%-ában megelőzi a görcsös feszítőizom letapadásokat) 0,2 mg/kg i.p. A találmány szerinti jellegzetes vegyületeket hasonló módon alávetettük az antibikukullin próbának, amely egy másik, az antikonvulzív aktivitás kimutatására alkalmazott vizsgálati rendszer. A kísérleteket lényegében a De La Mora és R. Tapia által leírt [Biochem. Pharmac. 22, 2635—2639, (1973)] módszer szerint végeztük. 10—10 egérből álló csoportoknak 2 mg/kg bikukullint (s.c.) adagoltunk, miután az egereknek 30 perccel a kezelés előtt a vizsgálandó vegyület meghatározott dózisát adtuk be. Az állatok egyik csoportja, a kontroll csoport nem kapott a vizsgálandó vegyületből, csupán a konvulzív szerből és a vivőanyagból. Ebben a próbában a 2., 13., 14., 15., 17., 18., 19., 20. és 32. példa szerint előállított vegyület nem volt képes 100 mg/kg (i.p.) dózisban — ez a legmagasabb vizsgált dózis — megelőzni a letapadásokat, míg a 3., 4., 5. és 6. példa szerint előállított vegyület 50 mg/kg i.p. dózisban (legmagasabb vizsgált dózis) hatástalannak bizonyult. Ugyanebben a kísérletben a diazepam ED₅₀ értéke (az a dózis, amely a kezelt állatok 50%-a esetében megelőzi a görcsös feszítőizom letapadásokat) 0,18 mg/kg i.p. A találmány szerinti vegyületek egyik vonása tehát az, hogy „szorongás elleni” aktivitásuk a kísérleti modellekben láthatóan elkülönül a „görcs elleni” esetleges aktivitástól. Mint az előzőekben arra rámutattunk, meglehetősen szokatlan az a tény, hogy a találmány szerinti jellegzetes vegyületekről bebizonyosodott, hogy ezek anxiolitikus tulajdonságokkal rendelkeznek kísérleti modellekben, amelyek anxiolitikus farmakológiai aktivitás előrejelzésére ismeretese (1. az előbbi, a benzodiazepin receptorra és a patkányok konfliktustűrő képességére vonatkozó vizsgálatok eredményeit), és ugyanakkor mentesek az antikonvulzív aktivitástól (1. az előbbieken ismertetett antipentiléntetrazol és bikukullin próba eredményeit) jóval magasabb dózisoknál, mint a „szorongást gátló” anyagok hatásos dózisa. Ennek a ténynek a jelentősége még nem teljesen tisztázott, mivel csak a közelmúltban írták le először két kinolinszármazékkal kapcsolatban [J. G. Le Fur et al., Life Sci. 28, 1439—1448, (1981)]. Az előbbieken alapján azonban lehetségesnek látszik, hogy a találmány szerinti vegyületeket „tisztán konfliktus elleni” ve-

gyületekként határozzuk meg, szemben a szorongást gátló „közönséges” vegyületekkel (ideértve a diazepamot is), amelyek állati, konfliktus elleni és antikonvulzív aktivitásra vonatkozó próbákban egyaránt hatásosak. A találmány szerinti vegyületek kedvező farmakológiai tulajdonságait általában alacsony toxicitás kíséri, u.i. a találmány szerinti vegyületek akut toxicitása ténylegesen általában 200 mg/kg-tól 600 mg/kg feletti értékekig terjed, i.p. Az előbbiekkal összehangban a találmány szerinti vegyületek antikonvulzív és szorongást gátló szerekként való alkalmazása a találmány egyik közelebbi tárgya. Az „alkalmazás” szóval valamennyi iparilag kiaknázható vonatkozásra és tevékenységre utalni kívánunk, ideértve az új vegyületek gyógyszerkészítmények előállítására való felhasználását.

A megfelelő gyógyszerkészítmények az új vegyületeket szerves vagy szervetlen, szilárd vagy cseppfolyós gyógyászati hígítókkal együtt, keverék vagy elegy formájában tartalmazzák és enterális vagy parenterális bevitelre alkalmazhatók. Megfelelő hígítók azok az anyagok, amelyek nem reagálnak az új vegyületekkel, amilyen pl. a víz, zselatin, laktóz, keményítők, magnézium-sztearát, talkum, növényi olajok, benzil-alkohol, polialkilén-glikolok vagy más ismert gyógyászati szempontból alkalmazható hígítók. Az új vegyületek különböző utakon vihetők be: orálisan, intramuszkulárisan vagy intravénásan; pl. az orális út a leginkább kitüntetett. Orális alkalmazásra a vegyületeket megfelelő alakban készítjük ki, amilyen a tabletták, diszpergálható por, kapszula, granulátum, szirup, elixír és oldat. Intravénás vagy intramuszkuláris bevitel céljából az aktív komponenseket injektálható adagolási formákba visszük be. Ezeket a készítményeket a szakember számára ismert módon állítjuk elő. A találmány szerinti vegyületek szorongásgátló kezelés céljából való alkalmazása esetén az adagolási előírások számos tényező függvényében állapíthatók meg, ideértve a használandó konkrét vegyületet, a bevitel módját és a kezelés típusát. Jó eredmények érhetők el, ha a találmány szerinti vegyületeket kb. 0,1— kb. 2,0 g napi dózis-tartományban vesszük be, előnyösen elosztott dózisokban. Nyilvánvaló azonban, hogy az említett tartománytól eltérő napi dózis is alkalmazható, a kezelendő beteg egyéni körülményei függvényében. Ennek megfelelően a találmány szerinti eljárással gyógyszerkészítmények állíthatók elő, amelyek a találmány szerinti vegyületeket mint aktív komponenset kb. 5— kb. 500 mg (és előnyösen kb. 25—250 mg) mennyiségben tartalmazzák, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal együtt.

A találmány megvalósítása során alkalmazható jellegzetes gyógyszerkészítmények:

Kapszula előállítás:

	3-fenil-6-(1-pirrolidinil)-piridazino [4,3-c]-izokinolin	200mg
5	szacharóz	35 mg
	polivinil-pirrolidon	5 mg
	nátrium-dioktilszulfoszukcinát	1,8 mg
	magnézium-sztearát	10 mg
10	kukoricakeményítő	q.s. 300 mg

Tabletta előállítás:

	3-fenil-6-(1-pirrolidinil)-piridazino [4,3-c]-izokinolin	150 mg
15	szacharóz	300 mg
	polivinil-pirrolidon	5 mg
	nátrium-dioktilszulfoszukcinát	1,4 mg
	magnézium-sztearát	8 mg
20	kukoricakeményítő	q.s. 250 mg

A következő példák ezenkívül leírják a találmány szerinti eljárást, valamint néhány, találmány szerinti jellegzetes vegyületet. Ezek a példák nem tekinthetők a találmány teljes oldalmi körét korlátozónak.

A kiindulási anyagok előállítása

A) A 3-fenil-6H-(2)-benzopirano [4,3-c]-piridazin-6-ont, amely az 1. példában alkalmazott kiindulási anyag a Tetrahedron Letters 31., 2921—2924. oldalán írják le (1979). A 3-(4-metoxi-fenil)-6H-(2)-benzopirano [4,3-c]piridazin-6-on, amely a 11. példában alkalmazott kiindulási anyag, a következő eljárás szerint állítható elő:

1500 ml etanolt és 105,7 g (0,3 mól) 3-[(2,3-dihidro-1-oxo-1H-2-izindolil)-imino]-3-(4-metoxi-fenil)-propánsav-etilésztert (o.p. 89—90°C) bemérünk egy 3 literes lombikba és nitrogén áramban, vízmentes körülmények között kb. 60°C-ra melegítjük fel az elegyet. Amikor oldat képződik, részletekben 24 g (0,33 mól) nátrium-etilátot adunk hozzá. Az elegyet kb. további 1 órán át 60°C-on tartjuk, amíg vörös csapadék képződik. Az etanolos fázist csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot 3 liter víz és 300 ml 2N vizes nátrium-hidroxid elegyében öntjük, amelybe gyorsan oxigént buborékolatunk. Ezt a vizes szuszpenziót meleg gőz átbuborékolásával kb. 40°C-on tartjuk. Kb. 4 óra elteltével a zavaros sárga oldatot négyszer 500 ml etil-éterrel extraháljuk. A vizes réteget szénrel kezeljük, a pH-t 80 ml cc. sósavval kb. 3-ra állítjuk be és 25 ml 10%-os sósavat adagolunk. A keletkező csapadékot szűrővel kinyerjük, majd szárítjuk. Így 2-[4-hidroxi-6-(6-metoxi-fenil)-3-piridazinil]-benzoesavat kapunk, o.p. 224—227°C (metanolból); kitermelés 72,1 g (74%).

B) 100 ml ecetsav-anhidridet, 11 g (0,0342 mól) 2-[4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)-3-piridazinil]-benzoesavat és 100 ml toluolt bemérünk egy 250 ml-es lombikba és olajfürdőn, kb. 130°C-on reagáltatjuk. A reakció

befejeződése után a toluol-ecetsav elegyet 96—108°C-on ledesztilláljuk (kb. 100 ml) — 1,5 óra sebességgel). Az ecetsav-anhidridet vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 250 ml metilén-kloridban felvesszük, az oldatot 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd vízzel — semlegesre — mossuk. A szerves réteget szárítjuk és szárazra töményítjük be. 9,8 g 3-(4-metoxi-fenil)-6H-(2)-benzopirano-[4,3-c]piridazin-6-ont kapunk, o.p. 230—231°C. Kitermelés 9,8 g (92%).

A 3-(4-klór-fenil)-6H-(2)-benzopirano-[4,3-c]piridazin-6-ont (o.p. 273—275°C), amely a 1312. példában leírt előállítási eljárás kiindulási anyaga, az előbbi eljárás szerint állítjuk elő, de 3-(4-klór-fenil)-3-[(2,3-dihidro-1-oxo-1H-2-izindolil)-imino]-propánsav-etil-észterből kiindulva. Köztiterméként ekkor 2-[6-(4-klór-fenil)-4-hidroxi-3-piridazinil]-benzoesav-monohidrátot kapunk (o.p. 270°C). Hasonlóképpen a 3-metil-6H-[2-(benzopirano[4,3-c]piridazin-6-ont (o.p. 350°C felett) — amely a 12. példa szerinti vegyület kiindulási anyaga — az előző eljárás szerint állíthatjuk elő, de 3-metil-3-[(2,3-dihidro-1-oxo-1H-2-izindolil)-imino]-propánsav-etil-észterből kiindulva. Köztiterméként ekkor 2-(6-metil-4-hidroxi-3-piridazinil)-benzoesavat kapunk (o.p. 214—216°C, bomlik). Ezen utóbbi vegyületek kiindulási anyagait viszont E. Troja és társai módszere szerint állítjuk elő (Tetrahedron Letters 1976, 111. old.).

1. példa

6-Klór-3-fenil-piridazino[4,3-c]izokinolin

A) 11 g (0,04 mól) 3-fenil-6H-[2-(benzopirano[4,3-c]piridazin-6-ont és 110 g ammónium-acetátot bemérünk egy autoklávba, és az elegyet 9 órán át 190°C-on tartjuk. A reakció befejeződése után az elegyet lehűtjük, és a szilárd anyagot vízzel mossuk, és vízzel bontjuk meg az emulziót. A szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük és szárítjuk. 97%-os kitermeléssel 3-fenil-piridazino[4,3-c]izokinolin-6-(5H)-ont kapunk, o.p. 340—342°C.

B) Egy 2 literes lombikba bemérünk 760 ml foszfor-oxikloridot, 74 g (0,27 mól) 3-fenil-piridazino[4,3-c]izokinolin-6-(5H)-ont és 58 g (0,278 mól) foszfor-pentakloridot, és az elegyet keverés közben a visszafolyatás hőmérsékletére melegítjük. A melegítést kb. 3,5 órán át folytatjuk; így oldatot kapunk, amelyet csökkentett nyomáson bepárolunk a foszfor-oxiklorid-felesleg eltávolítására. A szilárd anyagot benzolban felvesszük, majd szárazra pároljuk a nem reagált foszfor-oxiklorid eltávolítására. A reakcióelegyből visszamaradt anyagot 1500 ml metilén-kloridban felvesszük és 10%-os vizes ammónium-acetát oldattal (kétszer: először 800 ml-rel, majd 400 ml-rel), majd vízzel — semlegesre — mossuk. A metilén-kloridos fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson el-

távolítjuk. A szilárd maradékot eldörzsöljük és 300 ml metilén-kloriddal mossuk, majd szűrjük. 63 g 6-klór-3-fenil-piridazino[4,3-c]izokinolint kapunk. Az anyalúgok szárazra párlásával és a kapott szilárd anyag acetontól való kristályosításával 11 g ugyanilyen terméket kapunk. Ezt a két 6-klór-3-fenil-piridazino[4,3-c]izokinolin származék frakciót egyesítjük és acetontól átkristályosítjuk. Az összes kitermelés 90%. A termék o.p.-ja 177—178°C.

2. példa

3-Fenil-N,N-dimetil-piridazino[4,3-c]izokinolin-6-amin

5,83 g (0,02 mól) 6-klór-3-fenil-piridazino[4,3-c]izokinolint, 6 g dimetil-amint és 120 ml dimetoxi-etánt bombacsőben kb. 8 órán át 120°C-on tartunk. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, a maradékot 200 ml vízzel eldörzsöljük, és a szűrővel elkülönített szilárd anyagot szárítjuk. 5,8 g nyers terméket kapunk, amelyet acetontól kristályosítunk. 3,2 g cím szerinti terméket kapunk, o.p. 134—136°C. Egy további, kb. 1,7 g-os mennyiséget kapunk oly módon, hogy az anyalúgok betöményítésével nyert maradékot szilikagél oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként kloroformot alkalmazva. Az összes kitermelés 4,9 g (81,5%).

3—4. példa

Az előbbi példa szerinti eljárást követve, de a dimetil-amint a kiválasztott amin-származékkal helyettesítve a következő vegyületeket kapjuk:

3. példa

N-Etil-3-fenil-N-metil-piridazino[4,3-c]izokinolin-6-amin

Kitermelés 71,5%. O.p. 130—133°C (etil-acetátból).

4. példa

1-[(3-Fenil-piridazino[4,3-c]izokinolin-6-il)-metil-amino]-2-propanol

Kitermelés 77%. O.p. 161—162°C (etanolból).

5. példa

3-Fenil-6-(1-pirrolidinil)-piridazino[4,3-c]izokinolin

5,83 g (0,02 mól) 6-klór-3-fenil-piridazino[4,3-c]izokinolint és 100 ml dimetoxi-etánt egy 250 ml-es lombikban kevertetés közben a visszafolyatás hőmérsékletére melegítünk. A kapott oldathoz 3,1 g (0,044 mól) pirrolidint adunk, és a melegítést további 2 órán át folytatjuk. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet szárazra pároljuk, csökkentett nyomáson, és a maradékot vízzel felvesszük (200 ml). A kapott szuszpenzió szűrésével szilárd anyagot kapunk, amelyet szárítva 6,1 g nyers 3-fenil-6-(1-pirrolidinil)-piridazino[4,3-c]izokinolinhoz jutunk. Etil-acetátból való kristályosítással 5,6 g tiszta, cím

11

szerinti terméket kapunk. Kitermelés 85%, o.p. 174—176°C.

6—8. példa

Lényegében az előző példák szerinti eljárást követve, de pirrolidin helyett a kiválasztott amint alkalmazva a következő vegyületeket kapjuk:

6. példa

3-Fenil-6-(4-morfolinil)-piridazino [4,3-c] izokinolin
Kitermelés 82%, o.p. 214—216°C (etil-acetáttól).

7. példa

3-Fenil-6-(4-fenil-1-piperazinil)-piridazino [4,3-c] izokinolin
Kitermelés 78%, o.p. 204—206°C (benzolból).

8. példa

3-Fenil-N-(fenil-metil)-piridazino [4,3-c] izokinolin-6-amin
Kitermelés 96%, o.p. 207—209°C (etil-éterből).

9. példa

6-Etoxi-3-fenil-piridazino [4,3-c] izokinolin
Nátrium-etilát oldatot állítunk elő oly módon, hogy 50 ml etanolt és 0,5 g fém-nátriumot reagáltatunk egy 500 ml-es lombikban, nitrogénáramban. A keveréket óvatosan kb. 30°C-ra melegítjük, és lassan hozzáadunk 5,83 g (0,02 mól) 6-klór-3-fenil-piridazino [4,3-c] izokinolint. Ezt a keveréket lassan kb. 80°C-ra melegítjük és kb. 1 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. A reakció előrehaladását a szokásos módon vékonyréteg-kromatográfiával követjük, és amikor a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson szárazra töményítjük be. A maradékot kevés vízzel felvesszük, a szilárd anyagot szűrővel kinyerjük és vákuumban szárítjuk. A visszamaradt nyers terméket acetontól kristályosítjuk; így 6-etoxi-3-fenil-piridazino [4,3-c] izokinolint kapunk. Kitermelés 92%, o.p. 155—156°C.

10. példa

3-Fenil-6-(1-metil-etoxi)-piridazino [4,3-c] izokinolin

Ezt a vegyületet lényegében az előző példa szerinti eljárást követve állítjuk elő, de úgy, hogy izopropanolt alkalmazunk etanol helyett, és a reakcióelegyet kb. 1,5 órán át kb. 60°C-on tartjuk. Kitermelés 95%, o.p. 132—133°C (acetontól).

11—12. példa

A 11. és 12. példa szerinti vegyületeket lényegében az 1. példa szerinti eljárást követve állítjuk elő, de a megfelelő 3-aryl-6H-(2)-benzopirano [4,3-c] piridazin-6-onból kiindulva.

12

11. példa

6-Klór-3-(4-metoxi-fenil)-piridazino [4,3-c] izokinolin
O.p. 224—227°C (toluolból).

12. példa

6-Klór-3-(4-klór-fenil)-piridazino [4,3-c] izokinolin
O.p. 228—230°C (diglimből).

13—25. példa

A következő vegyületeket a 2—10. példával analóg módon állítjuk elő, a 11. példa szerinti klór-származékból kiindulva.

13. példa

N,N-Dimetil-3-(4-metoxi-fenil)-piridazino [4,3-c] izokinolin-6-amin
O.p. 160—162°C (acetontól).

14. példa

1-[3-(4-metoxi-fenil)-piridazino [4,3-c] izokinolin-6-il]-metil-amino]-2-propanol
O.p. 147—149°C (acetontól).

15. példa

N,N-Bisz(2-metoxi-etil)-3-(4-metoxi-fenil)-piridazino [4,3-c] izokinolin-6-amin
O.p. 127—128°C (metanolból).

16. példa

4-[3-(4-Metoxi-fenil)-piridazino [4,3-c] izokinolin-6-il]-metil-amino]-butánsav-etil-észter
O.p. 90—92°C (metil-terc-butyl-éterből).

17. példa

6-(1-Azetidinil)-3-(4-metoxi-fenil)-piridazino [4,3-c] izokinolin
O.p. 196—198°C (benzolból).

18. példa

3-(4-Metoxi-fenil)-6-(1-pirrolidinil)-piridazino [4,3-c] izokinolin
O.p. 176—177°C (etil-acetáttól).

19. példa

3-(4-Metoxi-fenil)-6-(1-piperidinil)-piridazino [4,3-c] izokinolin
O.p. 168—169°C (etil-acetáttól).

20. példa

3-(4-Metoxi-fenil)-6-(4-morfolinil)-piridazino [4,3-c] izokinolin
O.p. 218—220°C (benzolból).

21. példa

1-[3-(4-Metoxi-fenil)-piridazino [4,3-c] izokinolin-6-il]-4-piperidin-karbonsav-etil-észter
O.p. 160—161°C (etanolból).

22. példa

4-[3-(4-Metoxi-fenil)-piridazino [4,3-c] izokinolin-6-il]-1-piperazin-karbonsav-etil-észter
O.p. 199—200°C (acetontól).

23. példa

1- [3-(4-Metoxi-fenil)-piridazino [4,3-c] izokinolin-6-il]-3-piperidin-karbonsav-etil-észter
O.p. 181—183°C (víz/etanol elegyből)

24. példa

6-(2-Metoxi-etoxi)-3-(4-metoxi-fenil)-piridazino [4,3-c] izokinolin
O.p. 148—150°C (dioxánból)

25—30. példa

Lényegében a 2—10. példa szerinti eljárást követve, de a 12. példa szerinti klórszármazékból kiindulva a következő 6-helyettesített vegyületeket állítjuk elő:

25. példa

1- [3-(4-Klór-fenil)-piridazino [4,3-c] izokinolin-6-il]-metil-amino]-2-propanol
O.p. 151—153°C (acetonból)

26. példa

3-(4-Klór-fenil)-N,N-bisz(2-metoxi-etil)-piridazino [4,3-c] izokinolin-6-amin
O.p. 123—125°C (metanolból)

27. példa

3-(4-Klór-fenil)-6-(1-pirrolidinil)-piridazino [4,3-c] izokinolin
O.p. 212—214°C (etil-acetátból)

28. példa

1- [3-(4-Klór-fenil)-piridazino [4,3-c] izokinolin-6-il]-4-piperidin-karbonsav-etil-észter
O.p. 148—150°C (etanolból)

29. példa

3-(4-Klór-fenil)-6-(4-morfolinil)-piridazino [4,3-c] izokinolin
O.p. 244—246°C (benzolból)

30. példa

3-(4-Klór-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-piridazino [4,3-c] izokinolin
O.p. 148—150°C (dioxánból).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás. (I) általános képletű vegyületek előállítására — e képletben
R jelentése metil-, fenilcsoport vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoporthal, vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport,
R₁ jelentése klóratom, egy -NR₄R₅ általános képletű csoport — ahol
R₄ vagy R₅ jelentése hidrogénatom és R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül 1—4 szénatomos alkil-, 1—4 szénatomos alkoxi-karbonil-, hidroxil- vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoporthal helyettesített 1—4 szénatomos alkilcsoport, fenil-(1—4 szénatomos)-alkil-csoport, vagy
R₄ és R₅ a hordozó nitrogénatommal együtt azetidil-, pirrolidinilcsoport, adott esetben 1—4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált piperidinilcso-

port, pirazolidinil-, morfolinil-, imidazolidinilcsoport, vagy adott esetben fenil- vagy 1—4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált piperazinilcsoport, vagy

5

R₁ jelentése egy -OR₆ általános képletű csoport — a képletben

R₆ jelentése adott esetben 1—4 szénatomos alkoxicsoporthal helyettesített 1—4 szénatomos alkilcsoport

10

azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet — e képletben R jelentése az előbbieken megadott — ammónia vagy egy, a reakció körülményei között ammóniát könnyen leadó ammóniumsó feleslegével reagáltatjuk, a kapott (III) általános képletű vegyületet — e képletben R jelentése az előbbieken megadott — klórozószerrel reagáltatjuk, kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet — amelyben R₁ jelentése klóratom és a többi helyettesítő jelentése az előbbieken meghatározott — valamely NHR₄R₅ általános képletű aminnal vagy valamely MeOR₆ általános képletű — e képletben Me jelentése alkálifématom, R₆ jelentése a fenti — alkálifém-alkoholáttal reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1984.07.11.)

15

20

25

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása, amelyekben R jelentése fenil- vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport, R₁ jelentése klóratom, -NR₄R₅ általános képletű csoport, ahol R₄ és R₅ jelentése az 1. igénypont szerinti vagy -OR₆ általános képletű csoport, ahol R₆ jelentése az 1. igénypont szerinti, előállítására, azzal jellemezve, hogy olyan (II) általános képletű vegyületeket használunk, amelyekben R jelentése a tárgyi körben megadott. (Elsőbbsége: 1983.07.12.)

30

35

40

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy klórozószerként moláris feleslegben foszfor-pentakloridot vagy foszfor-oxikloridot alkalmazunk.

45

(Elsőbbsége: 1983.07.12.)
4. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű 6-klór-piridazino [4,3-c] izokinolint egy NR₄R₅ általános képletű amin — e képletben a helyettesítők jelentése az előbbieken megadott — moláris feleslegével kezeljük, amely amin egyben a reakcióelegy oldószere, vagy egy MeOR₆ általános képletű alkálifém-alkoholát moláris feleslegével kezeljük — e képletben R₆ jelentése az előbbieken megadott és Me jelentése alkálifématom — egy közömbös szerves oldószer, mégpedig valamely R₆OH általános képletű rövidszénláncú alkohol — e képletben R₆ jelentése ugyanaz, mint az alkalmazott alkoholátban —, glikol-éter, dioxán vagy tetrahidrofuran jelenlétében. (Elsőbbsége: 1983.07.12.)

50

55

60

65

5. Eljárás szorongást gátló hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) álta-

lános képletű vegyület — R és R₁ jelentése az 1. igénypontban megadott — egy gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal keverünk össze. (Elsőbbsége: 1984.07.11.)

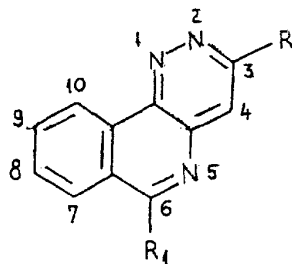
6. Eljárás szorongást gátló hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jelle-

mezve, hogy egy, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyület — R és R₁ jelentése a 2. igénypontban megadott — egy gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal keverünk össze. (Elsőbbsége: 1983.07.12.)

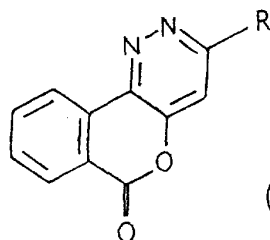
5

2 lap rajz képletekkel

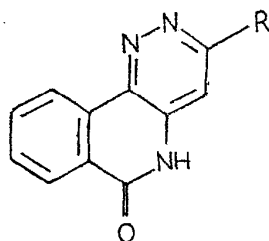
Int.Cl₄ C 07 D 471/04; A 61 K 31/33



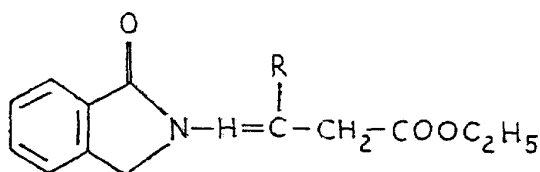
(I)



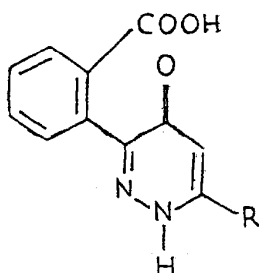
(II)



(III)

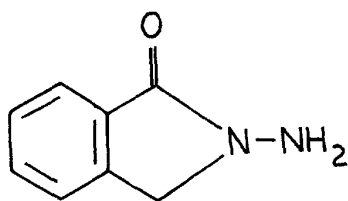


(IV)

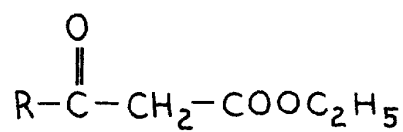


(V)

Int.Cl. C 07 D 471/04; A 61 K 31/33

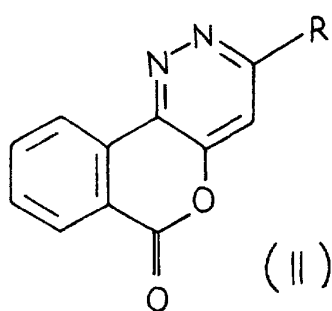


(VI)



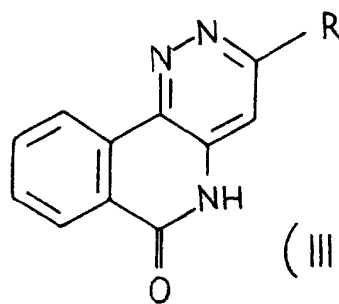
(VII)

1. reakcióvázlat

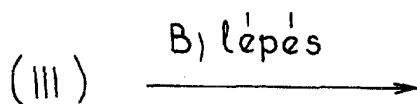


(II)

A) lépés

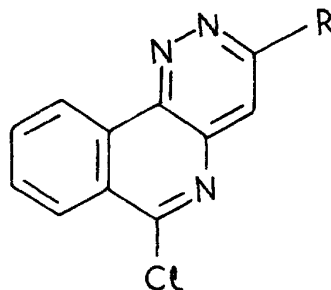


(III)



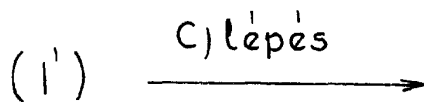
(III)

B) lépés



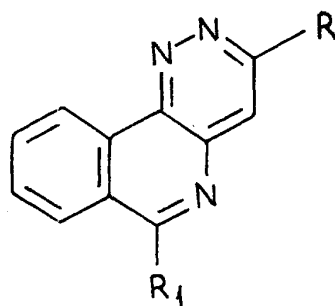
(I')

Cl



(I')

C) lépés



(I)

R₁

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 5331. Nyomdaipari vállalat, Ungvár