



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(SU) 1342416 A3

(51) 4 C 07 D 237/14 // A 61 K 31/50

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

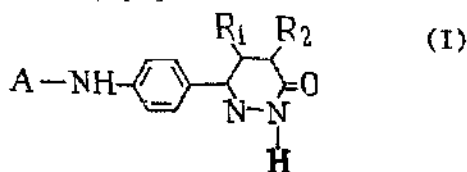
К ПАТЕНТУ

- (21) 3826169/23-04
(22) 13.12.84
(31) 235480/83; 50693/84
(32) 14.12.83; 16.03.84
(33) JP
(46) 30.09.87. Бюл. № 36
(71) Мицубиси Кемикал Индастриз Лимитед (JP)
(72) Хироми Окусима, Акихиро Нариматсу, Макио Кобаяси, Исао Симоода, Есими Китада и Рикизо Фуруя (JP)
(53) 547.852.3(088.8)
(56) Вейганд-Хильгетад. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия, 1968, с.427.
- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДАЗИНОНА ИЛИ ИХ ВОДОРАСТВОРИМЫХ СОЛЕЙ С ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМОЙ КИСЛОТОЙ
- (57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям, в частности к способу получения производных пиридазинона (ПД) или их водорастворимых

солей с фармацевтически приемлемой кислотой, которые обладают кардиотонической активностью и могут найти применение в медицине. Синтез производных ПД общей формулы $A-NH-C_6H_4-$
 $-C=N-NH-C(O)-C R_2-C R_1$, где А - 4-пиридил или 2-пиримидил; R_1 и R_2 - независимо друг от друга H или C_1-C_5 -алкил, пунктирная линия - одинарная или двойная связь, или их солей ведут их А-Х и соединения формулы $H_2N-C_6H_4-$
 $-C=N-NH-C(O)-C R_2-C R_1$, где R_1 , R_2 , А указано выше; Х - галоген, в среде полярного растворителя при температуре от 60°C до кипения реакционной среды. Выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде водорастворимой соли с фармацевтически приемлемой кислотой. Новые СПД проявляют активность в дозе 0,01-0,03 мг/кг при токсичности $LD_{50} = 97$ мг/кг (внутривенно) и 341 мг/кг (через рот).
 2 табл.

(SU) 1342416 A3

Изобретение относится к способу получения новых производных пиридазина общей формулы



где А - 4-пиридил или 2-пиримидил;
 R_1 и R_2 - независимо друг от друга - атом водорода или C_1 - C_5 -алкил;
 пунктирная линия - одинарная или двойная связь,
 или их солей с фармацевтически приемлемой кислотой, которые обладают кардиотонической активностью и могут найти применение в медицине.

Целью изобретения является получение соединений, обладающих более высокой кардиотонической активностью по сравнению с известными производными 3(2Н)-пиридазинона.

Пример 1. 6-[4-(4'-Пиридил)аминофенил]-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинон.

3,89 г хлористоводородного 4-бромпиридина и 3,78 г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинона растворяют в 50 мл N,N-диметилформамида и нагревают 2 ч при 105°C в токе газообразного азота. Реакционную смесь выливают в 800 мл воды, содержащей 2,12 г карбоната натрия, отфильтровывают осажденные кристаллы, промывают водой и сушат при пониженном давлении, получают 4,28 г (70,7%) целевого продукта. Полоса поглощения в ИК-спектре (KBr) при 1642 см⁻¹. Молекулярная масса, определенная с помощью масс-спектрологии, M^+266 .

Полученное основание растворяют в метиловом спирте при нагревании, добавляют этанол, насыщенный HCl и серным эфиром осаждают хлористоводородную соль полученного основания.

Пример 2. 6-[4-(2'-Пиримидинил)аминофенил]-4,5-дигидро-3(2Н)пиридазинон.

Смесь, состоящую из 2 г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинона и 1,22 г 2-хлорпиримидина нагревают с обратным холодильником в 10 мл диметилформамида в течение 4 ч и охлаждают для осаждения кристаллического вещества. Осажденное кристаллическое вещество отфильтровывают, промывают диметилформамидом и тетрагидро-

фураном, сушат и получают 1,2 г (42,5%) целевого продукта. Полоса поглощения в ИК-спектре (KBr) при 1670 см⁻¹.

Пример 3. 6-[4-(4'-Пиридил)аминофенил]-4-метил-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинона гидрохлорид.

1,02 г 6-(4-аминофенил)-4-метил-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинона растворяют в 5 мл N-метилпирролидона, в этот раствор добавляют 0,35 мл триэтиламина, нагревают до 90°C, добавляют 0,75 г хлористоводородного 4-хлорпиридина и продолжают нагревание в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждают на льду и добавляют 50 мл ацетона. Осажденное кристаллическое вещество отфильтровывают и растворяют в 50 мл воды. Водный раствор доводят примерно до pH 9 при помощи 1 н. раствора NaOH. Осажденное кристаллическое вещество собирают посредством декантации и промывают смесью ацетона и n-гексана. Полученный кристаллический продукт растворяют в 10 мл ДМФА и хроматографируют на силикагеле с использованием в качестве элюентов хлороформа и метанола. Фракцию продукта концентрируют и сушат, твердый остаток растворяют в этаноле и смешивают с 1 н. раствором HCl в этаноле и получают хлористоводородную соль, которую осаждают добавлением бензола, гексана и этилацетата, отфильтровывают, сушат и получают 0,98 г (61,8%) гидрохлорида, т.пл. 241-244°C.

Пример 4. 6-[4-(4'-Пиридил)аминофенил]-5-метил-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинона гидрохлорид.

0,81 г 6-(4-аминофенил)-5-метил-4,5-дигидро-3(2Н)пиридазинона растворяют в 4 мл N-метилпирролидона, смешивают с 0,28 мл триэтиламина, а затем нагревают до 90°C. Добавляют 0,60 г хлористоводородного 4-хлорпиридина и продолжают нагревание в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждают в ледяной бане и смешивают с 50 мл ацетона для осаждения кристаллического вещества. Кристаллическое вещество растворяют в воде и подщелачивают 1 н. раствором NaOH до выпадения осадка, который хроматографируют на силикагеле с использованием смеси хлороформа и метанола. Нужные фракции концентрируют, сушат и переводят в хлористоводородную соль, как

описано в примере 1, получают 0,863 г (68,3%) гидрохлорида, т.пл. 249-252°C.

П р и м е р 5. 6-[4-(4'-пиридил)аминофенил]-3(2H)-пиридазинона гидрохлорид.

Смесь, состоящую из 2,33 г хлористоводородного 4-бромпиридина и 1,87 г 6-(4-аминофенил)-3(2H)-пиридазинона, подвергают взаимодействию в 30 мл N,N-диметилформамида в течение 4 ч при 110°C в токе газообразного азота.

После охлаждения реакционной смеси в нее добавляют 75 мл воды. Реакционную смесь нейтрализуют при помощи 2 н. раствора гидроксида натрия с последующей фильтрацией осажженного кристаллического вещества. Сырое кристаллическое вещество перекристаллизовывают из смеси этанола и воды, тщательно очищают посредством хроматографии на силикагеле с целью удаления следов загрязняющих примесей, нужные фракции концентрируют, сушат и переводят в хлористоводородную соль, как описано в примере 1, получают 0,23 г гидрохлорида. Полоса поглощения в ИК-спектре (KBr) при 1650 см⁻¹.

П р и м е р 6. Смесь 2,5 г 4-хлорпиридина гидрохлорида и 3,15 г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-3(2H)-пиридазинона подвергают взаимодействию в течение 7 ч при 60°C. Затем смесь охлаждают, добавляют 200 мл ацетона и перемешивают на ледяной бане до выпадения кристаллов. Выпавшие кристаллы фильтруют, сушат, получают 3,49 г 6-[4-(4'-пиридил)аминофенил]-4,5-дигидро-3(2H)-пиридазинона гидрохлорида (идентифицировано как соединение примера 1).

Фармакологические и токсикологические исследования новых производных пиридазина 1 на их пригодность в качестве сердечных средств выполнены с применением следующих методов.

Влияние на сокращение препарата выделенной папиллярной мышцы с перекрестным кровообращением у собаки.

Препарат выделенной папиллярной мышцы с перекрестным кровообращением у собаки готовили в соответствии с методом Эндо и Хашимото (Американ журнал ов физиологии, 1970, 218, 1459-1463). Воздействие соединения измеряли посредством внутриартериального впрыскивания соединения, растворенного в растворителе, в папиллярную

мышцу с целью определения его влияния на сокращение папиллярной мышцы. Степень увеличения сокращения папиллярной мышцы показана в табл. 1.

Влияние на сокращение выделенного левого предсердия у морской свинки.

Левое предсердие выделяли у самца морской свинки с весом тела 200 - 300 г вскоре после нанесения удара в заднюю часть его головы. Отверстие митрального клапана сердца закрепляли у основания ванны для органов, заполненной 30 мл раствора Кребса-Хенселейта с температурой 35°C. Через раствор Кребса-Хенселейта в ванне для органов пропускали газовую смесь, содержащую 95% O₂ и 5% CO₂. Изометрическое напряжение измеряли посредством присоединения левого предсердия к датчику с помощью нити. Предсердию было сообщено напряжение покоя, равное 0,5 г, после чего его возбуждали с помощью прямоугольных импульсов длительностью 1 мс и напряжения, в 1,5 раза превышающего пороговое значение при частоте 2 Гц, с использованием биполярных платиновых электродов.

После стабилизации предсердия в течение 30 мин с момента его приготовления в ванну для органов добавляли исследуемое соединение в растворителе с целью измерения его действия. Степень увеличения сокращения левого предсердия показана в табл. 1.

Влияние на сокращение миокарда у анестезированных собак.

Использовали самцов и самок нечистокровных собак с весом тела 8-15 кг. Собаку анестезировали посредством внутривенной инъекции пентабарбитала натрия в расчете 30 мг/кг веса тела и создавали у нее искусственное дыхание. У собаки вскрывали грудную клетку между четвертым и пятым ребром, которое выпиливали. Перикардий надрезали с целью обнажения сердца. Кровоток через аорту, который измеряли с помощью электромагнитного расходомера крови, датчик которого прикрепляли к восходящей части дуги аорты, использовали в качестве приблизительного индекса работы сердца (CO). Давление в левом желудочке (LVP) измеряли с помощью катетерного датчика давления Миллера, а первое производное LVP (спад/наполнение) измеряли при помощи дифференциатора. Сокращение

мышцы правого желудочка измеряли с помощью тензодатчика, прикрепленного к стенке. Кровяное давление во всем организме измеряли у левой бедренной артерии. Частоту сердцебиений измеряли с помощью электрокардиограммы (отведение II) и кардиотаксометра. Раствор соединения вводили внутривенно через левую бедренную вену.

Максимальное значение спада (наполнение/спад), максимальное наполнение и степень увеличения сокращения мышцы правого желудочка и работы сердца показаны в табл. 1.

Острая токсичность.

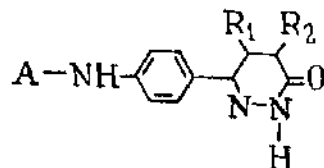
Острая токсичность (LD_{50}) в случае внутривенного введения и введения через рот у самцов мышей определяли по методу Ричфилда и Вилкоксона (Журнал фармакологии энд экспериментальной терапии, 1949, 96, 99-113). Результат показан в табл. 1.

В табл. 2 приведены данные кардиотонической активности для известных соединений ряда пиридазинона II в сравнении с предлагаемым соединением I.

Из табл. 2 видно, что предлагаемые соединения I обладают преимуществами по сравнению с известными пиридазинонами и могут быть использованы в медицине.

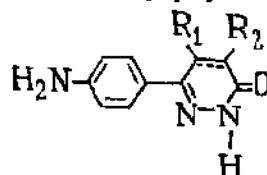
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производных пиридазинона общей формулы



где A - 4-пиридил или 2-пиримидил;
R₁ и R₂ - независимо друг от друга водород или C₁-C₅-алкил;

пунктирная линия - одинарная или двойная связь,
или их водорастворимых солей с фармацевтически приемлемой кислотой,
отличающийся тем, что соединение общей формулы



где R₁ и R₂ имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с соединением формулы



где X - галоген;

A имеет указанные значения, в среде полярного растворителя при температуре от 60°C до температуры кипения реакционной среды и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде водорастворимой соли с фармацевтически приемлемой кислотой.

Приоритет по признакам:

14.12.83 - при A - 4-пиридил и 2-пиримидил;

R₁ и R₂ - водород; ===== - одинарная связь.

16.03.84 - при A - 4-пиридил;

R₁ и R₂ - водород; ===== - двойная связь.

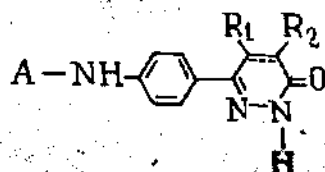
Т а б л и ц а 1

Соединение по номеру	Сокращение папиллярной мышцы собаки		Сокращение левого предсердия морской свинки		Анестезия собаки				LD ₅₀ , мг/кг	
	Доза, мкг/кг внутривенно	Увеличение, %	Доза г/мл	Увеличение, %	Доза, мкг/кг внутривенно	Увеличение спада/максимального наполнения, %	Увеличение сокращения мышцы правого желудочка, %	Усиление работы сердца, %	Внутривенно	Через рот
1	10	13,2	10 ⁻³	115	10	45	23	13	97	341
	30	15,4	3 x 10 ⁻⁵	138	30	93	57	28		
2	30	5,7	10 ⁻⁵	42						
	100	15,9	3 x 10 ⁻⁵	66						
3	10	22,6	10 ⁻³	85,9	30	29,1	21,6	8,6		
	30	50,0	3 x 10 ⁻⁵	109,3	100	64,7	64,0	26,7		

Продолжение табл.1

Соединение по примеру	Сокращение папиллярной мышцы собаки		Сокращение левого предсердия морской свинки		Анестезия собаки				LD ₅₀ , мг/кг	
	Доза, мгт/внутриартериально	Увеличение, %	Доза г/мл	Увеличение, %	Доза, мгт/кг внутривенно	Увеличение спада/максимального наполнения, %	Увеличение сокращения мышцы правого желудка, %	Усиление работы сердца, %	Внутривенно	Через рот
4	3	28,6	10 ⁻⁵	86,6	3	14,4	13,3	14,4		
	10	38,7	3 x 10 ⁻⁵	97,9	10	73,8	75,9	26,7		
5	30	12,4	10 ⁻⁵	163	30	64	31	13		
					100	108	39	11	103	

Таблица 2



Соединение	Доза, мг/кг внутривенно	Увеличение, % спада/наполнения макс.
1	2	3
по примеру I	0,01	45*
	0,03	93*
Известное соединение II	0,01	26**
где A - CH ₃ CO; R ₁ и R ₂ - H;	0,03	54**
двойная связь	0,1	81**
	0,3	78**
одинарная связь	0,01	46
	0,03	94
	0,1	130
	0,3	120
	1,0	89
Известное соединение II, где ANH - I-имидазолил; R ₁ и R ₂ - H	0,01	9***
	0,03	32***

Продолжение табл. 2

1	2	3
одинарная связь	0,1	57***
	0,3	87***
двойная связь	0,01	3
	0,03	15
	0,1	40
	0,3	78

* Соль, например, гидрохлорид растворимый в воде, дающий возможность для назначений

** Соединения не образуют водорастворимых солей. Кардиотоническая активность при тех же дозах много ниже, чем у предлагаемых соединений.

*** Хотя соединение растворимо в подкисленной воде, кардиотоническая активность много ниже, чем у предлагаемых соединений

Редактор И.Рыбченко Составитель Г.Жукова
Техред И.Попович Корректор М.Поже

Заказ 4447/58 Тираж 371 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г.Ужгород, ул.Проектная, 4