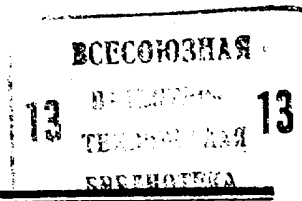




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



(21) 3696574/23-04

(22) 20.01.84

(31) 8300954

(32) 21.01.83

(33) FR

(46) 30.09.87. Бюл. № 36

(71) Санофи (FR)

(72) Катлеен Бизьер, Жан-Пьер Шам-
бон и Андре Аллот (FR)

(53) 547.852.2.07(088.8)

(56) Вейганд-Хильгетаг. Методы экс-
перимента в органической химии. М.:
Химия, 1967, с. 413.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ПИРИДАЗИНА

(57) Изобретение касается азотсодер-
жащих гетероциклических соединений,
в частности производных пиридазина
(ПРИ) общей формулы I $X=N-N=CH-(Ar)-$
 $-CH=CH$, где Ar - C_6H_5 -... R_3R_4 ; R_3 -
галлоид, низший алкил, низший алкокс-
сил, H, CF_3 , NO_2 , CN; R_4 - водород,
галлоид, или Ar - незамещенный наф-
тил; $X \rightarrow C-NR_1R_2$; причем R_1 и R_2 с
азотом образуют замещенный R'_1 в 3-
положении пиперидин $R'_1=OH$; $(CH_2)_2$;
 $-OC(O)C_3H_7$; $OC(O)-CH-(CH_2)_2$;
 $OC(O)NR_8R_9$; R_8R_9 -независимо равны
H, низшему алкилу или в 4-положении
оксо- или 1,3-спиродиоксолан-2-ил,
или образуют замещенный в 4-положе-
нии пирролин ($R''=OH$ или $-CH_2-OH$),
которые обладают гипнотической или
бронхорасширяющей активностью и мо-
гут найти применение в медицине. Цель
изобретения - выявление более актив-
ных соединений указанного класса.

Синтез ПРИ ведут из соединений фор-
мул II и III $OC(=O)CH=CH=...=CAr-N=$
 $=N$ (II); NHR_1R_2 (III), где Ar - ука-
зано выше, R_1 и R_2 с атомом азота
образуют группу пиперидина, замещен-
ную в 3- или 4-положении группой
 $(CH_2)_mOH$, где $m=0$ или 2, или в 4-по-
ложении 1,3-спиродиоксолан-2-илом,
либо образуют группу пирролина, за-
мещенную в 4-положении OH или CH_2OH .
Процесс ведут в среде спирта при
температуре кипения смеси. В случае
необходимости полученное соединение
ПРИ, где R_1 и R_2 с атомом азота об-
разуют группу пиперидина, замещен-
ную в 3- или 4-положении группой OH,
превращают: а) в сложный эфир обра-
боткой хлорангидридом кислоты в при-
сутствии третичного амина в апротон-
ном растворителе; б) в N-однозаме-
щенный карбамат обработкой алкилизо-
цианатом при нагревании в апротон-
ном растворителе; в) в N,N-дизамещен-
ный карбамат обработкой хлористым
карбамилем в растворителе при кипе-
нии и в присутствии акцептора водород-
ной кислоты. Когда в ПРИ R_1 и R_2 с
атомом азота - группа пиперидина, за-
мещенная в 4-положении спиродиоксо-
ланом, то проводят гидролиз в кислой
среде. Испытания производных пирида-
зина показывают, что они малотоксич-
ны и обладают более высокой противо-
судорожной активностью, чем вальпро-
ат натрия, и дополнительно проявляют
успокаивающую и гипнотическую актив-
ность. 4 табл.

(19) **SU** (11) **1342415** **A3**

Изобретение относится к способу получения производных пиридазина - новых биологически активных соединений, которые могут найти применение в медицине.

Цель изобретения - получение новых производных пиридазина, обладающих более высокой противосудорожной активностью, а также гипнотической и успокаивающей активностью при сохранении низкой токсичности.

Пример 1. 3-(4-Оксипиперидин)-6-(2-нитрофенил)-пиридазин (SR 41673).

Смешивают 3 г 3-хлор-6-(2-нитрофенил)-пиридазина с 3,86 г 4-оксипиперидина в 60 мл н. бутанола и нагревают при перемешивании при 100°C в течение 5 ч.

Реакционную смесь концентрируют в вакууме досуха, затем остаток растворяют в воде и экстрагируют в этилацетате. Органическую фазу промывают водой, сушат на сульфате натрия и концентрируют досуха. Полученное масло хроматографируют на силикагеле, используя смесь хлороформ-метанол (90:10) в качестве элюента. После выпаривания растворителей оставшееся масло кристаллизуют. Повторную кристаллизацию проводят в ацетонитриле с получением 2,6 г целевого соединения, т.пл. 138-139°C, выход 68%.

Пример 2. 3-(4-Оксипиперидин)-6-(2-хлорфенил)-пиридазин (SM 40907).

5 г 3-хлор-6-(2-хлорфенил)-пиридазина растворяют в 120 мл н. бутанола и смешивают с 6,74 г 4-оксипиперидина, затем нагревают при рефлюксе. В соответствии с условиями, указанными в примере 1, получают после рекристаллизации в абсолютном этаноле 5 г целевого продукта, т.пл. 154-155°C.

Пример 3. 3-(4-Бутироилокси-пиперидин)-6-(2-хлорфенил)-пиридазин (SR 41172).

2,9 г соединения, полученного в примере 2, растворяют в 100 мл тетрагидрофурана, затем прибавляют 3,5 мл триэтиламина и 2,6 г бутирилхлорида, после чего смесь нагревают при рефлюксе в течение 3 дн. Прибавляют 0,7 мл триэтиламина и 0,52 мл бутирилхлорида и нагревают смесь снова при рефлюксе в течение 24 ч. Реакционную смесь затем концентрируют насуху, а оста-

ток растворяют в 1 н. соляной кислоте, после чего промывают в простом эфире.

5 После добавления карбоната натрия экстрагируют в этилацетате. Органическую фазу сушат на сульфате натрия и концентрируют насуху. Получившееся масло подвергают хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента этилацетат. После концентрирования и рекристаллизации в простом изопропиловом эфире получают 2,7 г SR 41172, т.пл. 89-90°C.

15 **Пример 4.** 3-(4-Метилкарбамоилоксипиперидин)-6-(2-хлорфенил)-пиридазин (SR 41820).

20 Растворяют 2,7 г соединения, полученного в примере 2, в 50 мл тетрагидрофурана. Нагревают раствор при рефлюксе в течение 48 ч в присутствии 1,65 мл метилизоцианата, после чего прибавляют еще 1,65 мл метилизоцианата, нагревание ведут еще в течение 48 ч.

25 Реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле, используя в качестве элюента этилацетат. После концентрирования соединение рекристаллизуют в этилацетате. Получают 1 г SR 41820, т.пл. 134-136°C.

30 **Пример 5.** 4-(4-Диметилкарбамоилоксипиперидин)-6-(2,4-дихлорфенил)-пиридазин (SR 42432).

35 **A.** 3-(4-Оксипиперидин)-6-(2,4-дихлорфенил)-пиридазин (SR 41378).

Действуют аналогично примеру 1, используя при этом как исходное соединение 3-хлор-6-(2,4-дихлорфенил)-пиридазин и 4-оксипиперидин.

40 Таким же образом получают целевое соединение, т.пл. 151-153°C (этанол), выход 77,6%.

B. SR 42432.

45 4,7 г полученного выше соединения растворяют в 60 мл диоксана, затем прибавляют 6,3 мл триэтиламина и 4,7 мл диметилкарбамоилхлорида. Проводят нагревание при рефлюксе в течение 7 дн, после чего выпаривают растворитель досуха под вакуумом. Остаток растворяют в водном растворе (10%-ном) карбоната натрия и экстрагируют в этилацетате. Органическую фазу отделяют, сушат на сульфате натрия и выпаривают растворитель досуха в вакууме. Остаток подвергают хроматографии на силикагеле, применяя в качестве элюента этилацетат.

Полученное вещество кристаллизуют. После повторной кристаллизации в этилацетате получают целевой продукт, т.пл. 196-198°C; выход 2,8 г.

Пример 6. 3-[1,4-Диокса-8-аза-спиродек(4,5)-8-ил]-6-(2-хлорфенил)-пиридазин (SR 42487).

Нагревают при рефлюксе в течение 18 ч смесь 4,5 г 3-хлор-6-(2-хлорфенил)-пиридазина и 8,2 г 1,4-диокса-8-аза-спиродекан(4,5) в 100 мл бутанола. Выпаривают бутанол досуха в вакууме и растворяют остаток в воде. Экстрагируют с этилацетатом и высушивают органический раствор на сульфате натрия. Растворитель выпаривают досуха в вакууме и рекристаллизуют остаток в этилацетате. Получают целевой продукт, т.пл. 156-158°C, выход 5,2 г.

Пример 7. 3-(4-Оксопиперидин)-6-(2-хлорфенил)-пиридазин (SR 42488).

Нагревание ведут при рефлюксе в течение 4 ч 4 г соединения, полученного в примере 6, растворенного в смеси 40 мл муравьиной кислоты и 60 мл воды. Реакционную смесь выливают в раствор едкого натра, перенасыщенного льдом, экстрагируют с метилхлоридом, отделяют органический слой и сушат на сульфате натрия.

Растворитель выпаривают досуха в вакууме, после чего проводят рекристаллизацию остатка в абсолютном этаноле. Получают целевой продукт, т.пл. 158-160°C, выход 3,2 г.

Используя аналогичные методы, получают соединения, описанные в табл. 1.

Биологические испытания.

Определение гипногенного и успокаивающего эффекта соединений.

Эффект соединений на самопроизвольную подвижность.

Успокаивающий эффект проявляется в снижении самопроизвольной подвижности животных. Этот эффект определялся с помощью актиметрического теста, разработанного Буасье и Симон. Тест выполняли с помощью двух актиметрических клеток типа Apelat (26·21,5 × 10 см), просвечиваемых двумя световыми лучами, которые фиксируются фотоэлементом. Партия подопытных животных состояла из 12 самок мышей Charles River CD1 весом по 20-24 г. Животные были помещены индивидуально в клетки на 45 мин после введения

орально исследуемых соединений в дозе 250 или 100 мг/кг. Каждое пересечение светового пучка фиксировалось индивидуально с помощью счетчика. Соответствующее количество передвижений животных регистрировалось в течение 10 мин и сравнивалось с количеством перемещений, отмеченных у контрольных животных, которые были обработаны только эксципиентом(0,1 N HCl).

Результаты приведены в табл. 2.

После введения орально в дозе 100 или 250 мг/кг предлагаемых соединений наблюдают мощное успокоительное действие этих соединений, проявляющееся в значительном снижении подвижности животных.

С другой стороны, доза в 100 мг/кг соединения SM 41378 вызывает потерю рефлекса характерного переворачивания от индуктивного эффекта у 60% обработанных животных.

В. Способность к усилению наркоза, достигаемого пентобарбиталом.

Для уточнения гипногенного действия предлагаемых соединений была изучена их способность к усилению эффекта, достигаемого одной субнаркотической дозой пентобарбитала, на примере мышей. Партия подопытных животных состояла из 10 мышей Charles River CD1 весом по 20-24 г. Пентобарбитал (20 мг/кг, в.б.) был введен через 60 мин после введения мышам орально предлагаемого соединения. Критерием отмечаемого засыпания была потеря рефлекса поворотов.

Способность к усилению действия пентобарбитала, мг/кг:

SM 40907	96
SR 41155	20
SR 41378	21
SR 42095	7,4
SR 42488	67

Предлагаемые соединения способны усилить наркотическое действие пентобарбитала; это свойство является предикативным гипногенному действию. Оценка противосудорожного действия соединений.

Противосудорожное действие предлагаемых соединений на мышей было оценено на модели судорог, вызванных электрошоком, и на модели судорог, вызванных химическим веществом - бикучулином.

Антагонизм судорог, вызванных электрошоком.

Этот тест был несколько изменен по сравнению с тестом Свингарда и Азами. Использовали импульсный генератор Каста, снабженный 2 глазными электродами, дающий ток в 12,5 В в течение 0,3 с. Партия животных состояла из 10 мышей Charles Rivers CD1 весом по 20-24 г. Соединения были введены животным орально за 60 мин до электрошока. Животные, не проявляющие тонических выпрямлений задних конечностей, расценивались как защищенные от судорожного криза.

Антагонизм судорог, вызванных бикукулином.

Партия животных состояла из 10 мышей Charles Rivers CD1 весом по 20-24 г. Соединения были введены орально за 60 мин до введения бикукулина (0,8 мг/кг, в.в.). Появление тонических судорог было замечено в течение 60 мин после введения бикукулина.

Результаты приведены в табл. 3.

После орального введения мышам предлагаемых соединений проявляются противосудорожные свойства этих соединений по отношению к электрошоку и действию бикукулина.

Определение летальной дозы для мыши после скорого введения соединений.

Соединения вводили орально партии животных из 5 самок мышей Charles Rivers CD1 весом 20-24 г в виде раствора в 0,1 N соляной кислоты.

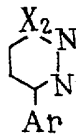
Токсичность проявлялась в течение 72 ч после введения соединений. Летальная доза (DL_{50}) была рассчитана для двух соединений.

Результаты (в процентах), показывающие количество животных, которые погибли в течение 71 часа после введения орально предлагаемых соединений, приведены в табл. 4.

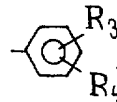
Таким образом проведенные опыты показывают, что предлагаемые соединения имеют низкую токсичность, обладают более высокой противосудорожной активностью, чем вальпроат натрия и, кроме того, проявляют успокаивающую и гипнотическую активность.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производных пиридазина общей формулы I

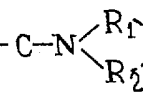


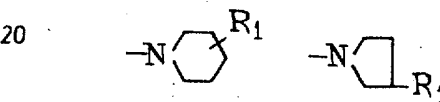
где Ar - группа



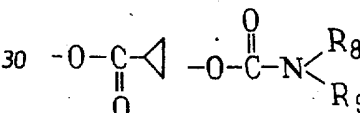
5 где R_3 - водород, галоген, низшая алкильная группа, низшая алкоксилгруппа, группа трифторметил, оксигруппа, нитрогруппа или цианогруппа;

10 R_4 - водород или галоген, или Ar - незамещенная нафтилгруппа;

15 X_2 - группа  где R_1 и R_2 составляют с атомом азота, с которым они связаны, одну из следующих групп пиперидина или пирролина;

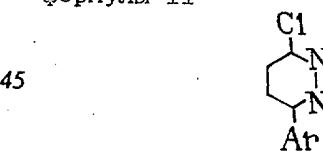


20 причем группа пиперидина замещена в 3- или 4-положении группой R_1 , означающей $-OH$; $-CH_2-CH_2-OH$; $-O-C(=O)-C_3H_7$;

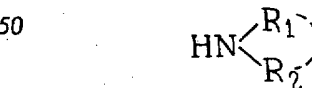


30 где R_8 и R_9 - независимо друг от друга атом водород или низший алкил,

35 а в 4-м положении оксогруппой или группой 1,3-спиро-диоксолан 2-ил, при этом группа пирролина замещена в 4-положении группой $-OH$ или $-CH_2OH$; от л и ч а ю щ и с я т е м , ч т о подвергают взаимодействию соединения формулы II



45 где Ar имеет указанные значения с амином формулы



50 где R_1 и R_2 образуют с атомом азота, с которым они связаны, либо группу пиперидина, замещенную в 3- или 4-положении группой $(CH_2)_m-OH$, где $m=0$ или 2, или в 4-положении группой 1,3-

спиродиоксолан-2-ил, либо группу пирролина, замещенную в 4-положении оксигруппой или CH_2OH ;

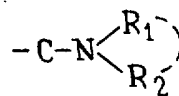
в спирте при температуре кипения смеси и в случае необходимости превращают полученное соединение общей формулы I,

где X_2 - группа $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ где R_1 и

R_2 образуют с атомом азота, с которым они связаны, группу пиперидина, замещенную в 3- или в 4-положении группой OH ;

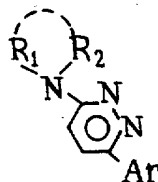
в сложный эфир действием хлорангидрида кислоты в присутствии третичного амина в апротонном растворителе, в N-одномзамещенный карбамат воздействием алкилизотиоцианата, нагревая

смесь в апротонном растворителе, в N,N-дизамещенный карбамат воздействием хлористого карбамила в растворителе при температуре кипения смеси и в присутствии акцептора водородной кислоты, превращают полученное соединение общей формулы I, где X_2 - группа



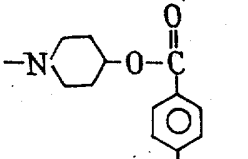
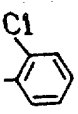
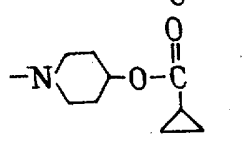
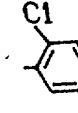
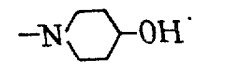
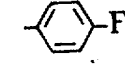
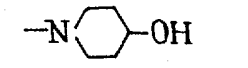
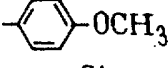
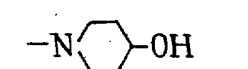
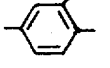
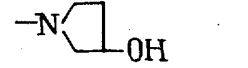
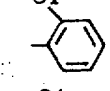
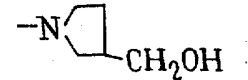
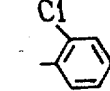
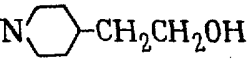
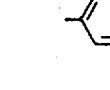
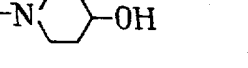
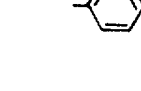
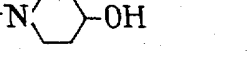
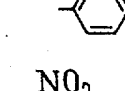
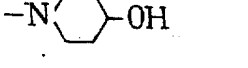
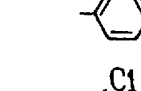
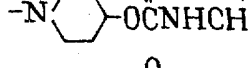
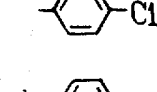
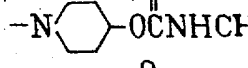
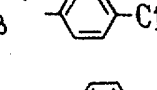
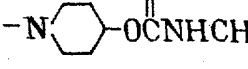
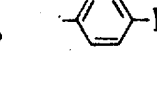
где R_1 и R_2 составляют с атомом азота, с которым они связаны, группу пиперидина, замещенную в 4-положении группой спиродиоксолана, путем гидролиза в кислой среде в соответствующее оксопроизводное.


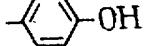
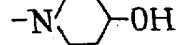
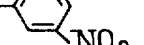
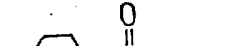

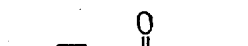
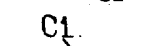



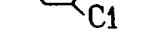


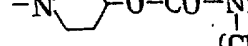
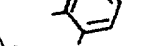
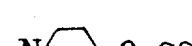
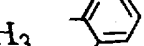


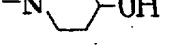

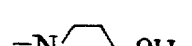

Т а б л и ц а 1



Соединение	$-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$	Ar	Т.пл., °С (растворитель кристаллизации), выход, %
1	2	3	4
СМ 40857			150 (этилацетат) 70,5
СМ 41096			154 (этилацетат) 56,9
СМ 41127			174-176 (абсолют. этанол) 62,9
SR 41155			150-152 (этилацетат) 80,2
SR 41171			150 (ацетонитрил) 47,9

Продолжение табл. 1

1	2	3	4
SR 41173			142-144 (ацетонитрил) 71,2
SR 41174			88-90 (метиленхлорид - пр. изопрпиловый эфир) 60,7
SR 41184			162-164 (этиловый спирт)
SR 41185			182-184 (этиловый спирт)
SR 41188			152-154 (этил-ацетат)
SR 41254			170-172 (этиловый спирт)
Sr 41259			136-138 (этиловый спирт - пр. изопрпиловый эфир)
SR 41261			88-90 (изопрпанол - пр. изопрпиловый эфир)
SR 41558			132-134 (этанол - пр. изопрпиловый эфир)
SR 41559			141-143 (ацетонитрил) 47,5
SR 41673			138-139 (ацетонитрил) 68
SR 41900			168-170 (ацетонитрил) 88,8
SR 41915			216-218 (ацетонитрил) 73,8
SR 41917			170-172 (ацетонитрил) 70,7

1	2	3	4
SR 41950			230 (этанол) 58,4
SR 41931			165 (ацетонитрил) 74
SR 41935			164-166 (этил-ацетат) 77,6
SR 41965			166-167 (этил-ацетат) 71,2
SR 41932			172-173 (этанол) 70
SR 42087			156-158 (этил-ацетат) 69,6
SR 42095			154-155 (этил-ацетат - пр. изопропиловый эфир) 40,8
SR 42095			131 (этилацетат - пр. изопропиловый эфир) 34,4
SR 42159			136-138 (этил-ацетат - пр. изопропиловый эфир) 64,3
SR 42356			187-188 (метанол) 26,6
SR 42368			176-178 (этил-ацетат) 16,5
SR 42399			148-150 (этил-ацетат) 21,3

Т а б л и ц а 2

Продолжение табл.2

Соединение	Доза, орально, мг/кг	Локомацион- ная актив- ность, %	1	2	3	
1	2	3				
CM 40857	100	8**	5	SR 41261	100	27*
CM 40907	100	66**		SR 41185	250	78**
CM 41127	100	68**	10	SR 41558	250	93**
SR 41155	100	82**		SR 41559	250	66*
SR 41171	100	34	15	SR 41654	250	57**
SR 41172	100	32**		SR 41672	250	61**
SR 41184	100	91**	20	SR 41174	100	15
SR 41188	100	77**		SR 41932	150	59**
SR 41254	100	34*	25	SR 42095	100	28*
SR 41259	100	19		SR 42487	100	42**

*p 0,05, тест Student.

**p 0,01 -"-

Т а б л и ц а 3

Соединение	Средняя эффективная доза (ED ₅₀), мг/кг, орально	
	Антагонизм к электрошоку	Антагонизм к бикукулину
Вальпроат натрия	349	274
CM 40857	63	-
CM 40907	16	38
CM 41127	28	98
SR 41171	86	83
SR 41172	28	39
SR 41184	48	-
SR 41188	45	-
SR 41378	30	5,7
SR 41558	115	30

Продолжение табл.3

Соединение	Средняя эффективная доза (ED ₅₀), мг/кг, орально	
	Антагонизм к электрошоку	Антагонизм к бикукулину
SR 41673	27	81
SR 41820	10	13
SR 41174	92	-
SR 41932	30	131
SR 42095	2	1,6
SR 42399	38	-
SR 42487	57	-
SR 42488	40	35
SR 41254	130	-
SR 41900	100	-
SR 41935	120	-
SR 41965	5,5	1,4

Т а б л и ц а 4

Соединение	LD ₅₀ , %, при дозе орально, мг/кг		
	250	500	1000
CM 40907	0	DL=807	-
CM 41127	0	0	-
SR 41155	0	100	100
SR 41171	0	0	100
SR 41172	0	0	100
SR 41184	0	60	100
SR 41185	0	0	0
SR 41188	0	0	60
SR 41254	0	0	10

Продолжение табл. 4

Соединение	LD ₅₀ , %, при дозе орально, мг/кг		
	250	500	1000
SR 41378	-	DL=423	-
SR 41558	0	0	80
SR 41559	0	0	0
SR 41654	0	0	60
SR 41673	0	0	20
SR 41932	0	0	100
SR 42094	0	0	0
SR 42399	0	0	
SR 42487	0	0	0
SR 42488	0	0	0

Редактор И.Рыбченко Составитель В.Волкова
 Техред И.Попович Корректор Н.Король

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