



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **173653**

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 413/04, 417/04

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr 875358
(22) Inng. dag 21.12.87
(24) Løpedag 21.12.87
(41) Alm. tilgj. 23.06.88
(44) Utlegningsdato 04.10.93

(86) Int. inng. dag og søknadsnummer
(85) Videreføringssdag
(30) Prioritet

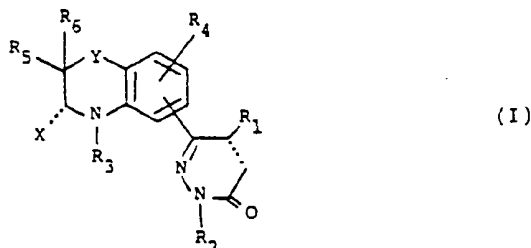
22.12.86, US, 944316
22.06.87, US, 64638
02.12.87, US, 125142

(71) Patentsøker Ortho Pharmaceutical Corp, Route No. 202, Raritan, NJ, US
(72) Oppfinner Donald W. Combs, Piscataway, NJ, US
(74) Fullmektig Lars Brevig, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 6- benzoksazinyl- og 6-benzotiazinyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-oner**

(56) Anførte publikasjoner NO B 157895, EP A1 155798, A1 223674, GB A 2031404, US A 4562190.

(57) Sammendrag Syntese av benzoksazinyl- og benzotiazinylpyridazinon-forbindelser med formelen



hvor X er H₂ eller O; Y er O eller S; R₁ er H, C₁₋₆ rett eller forgrenet alkyl eller C₃₋₆-cykloalkyl; R₂ er H, C₁₋₆ rett eller forgrenet alkyl, C₃₋₆-cykloalkyl eller C₂₋₆-alkenyl; R₃ er H, C₁₋₆ rett eller forgrenet alkyl eller C₃₋₆-cykloalkyl og når X er H₂, er R₃ også C₂₋₆-acyl, arylacyl eller alkansulfonyl; R₄ er H, halogen, C₁₋₆ rett eller forgrenet alkyl, C₃₋₆-cykloalkyl eller C₁₋₆-alkoksy; R₅ og R₆ uavhengig er H, C₁₋₆ rett eller forgrenet alkyl eller C₃₋₆-cykloalkyl; og den stiplede linjen er en enkelt- eller dobbeltbinding mellom C₄ og C₅ i pyridazinringen.

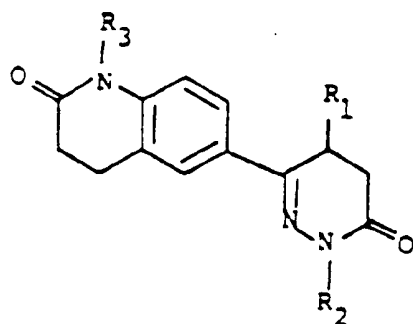
Disse nye forbindelsene som fremstilles er kardiotoniske midler og inhibitorer av fosfodiesterase. Videre er forbindelsene nyttige som relakserende midler på glatt muskulatur og har aktivitet som bronkodilatorer.

Det er videre beskrevet fremgangsmåter for fremstilling av de nye forbindelsene samt deres mellomprodukter.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av nye, terapeutisk aktive 6-benzoksazinyll- og 6-benzotiazinyll-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-oner.

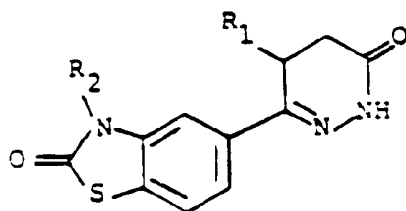
Disse forbindelsene er nyttige som kardiotoniske og vasodilaterende midler og som inhibitorer av fosfodiesterase-fraksjon III og blodplateaggregering. Videre er forbindelsene aktive som relakserende midler på glatt muskulatur og som bronkodilatorer.

Kinolinsubstituerte pyridazin-3-oner har blitt vist å være kardiotoniske midler og inhibitorer for blodplateaggregering. EP patentsøknad, publ.nr. 155.798 og GB patent 2.031.404 beskriver forbindelser med formelen:



hvor R_1 , R_2 og R_3 kan være H eller laverealkyl.

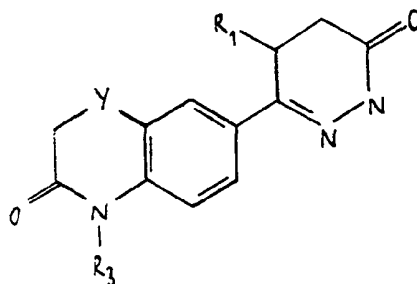
US patent 4.562.190 beskriver benzotiazol-substituerte pyridazin-3-oner med formelen:



III

hvor R_1 er C_1 - C_6 -alkyl og R_2 er H, C_1 - C_6 -alkyl eller aryl.

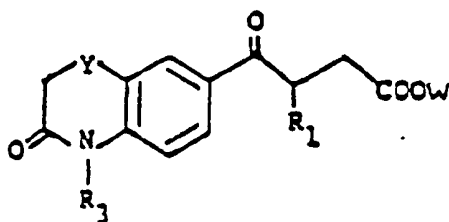
Ovennevnte nye, terapeutisk aktive 6-benzoksazinyll- og 6-benzotiazinyll-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on-forbindelser har den generelle formelen:



hvor

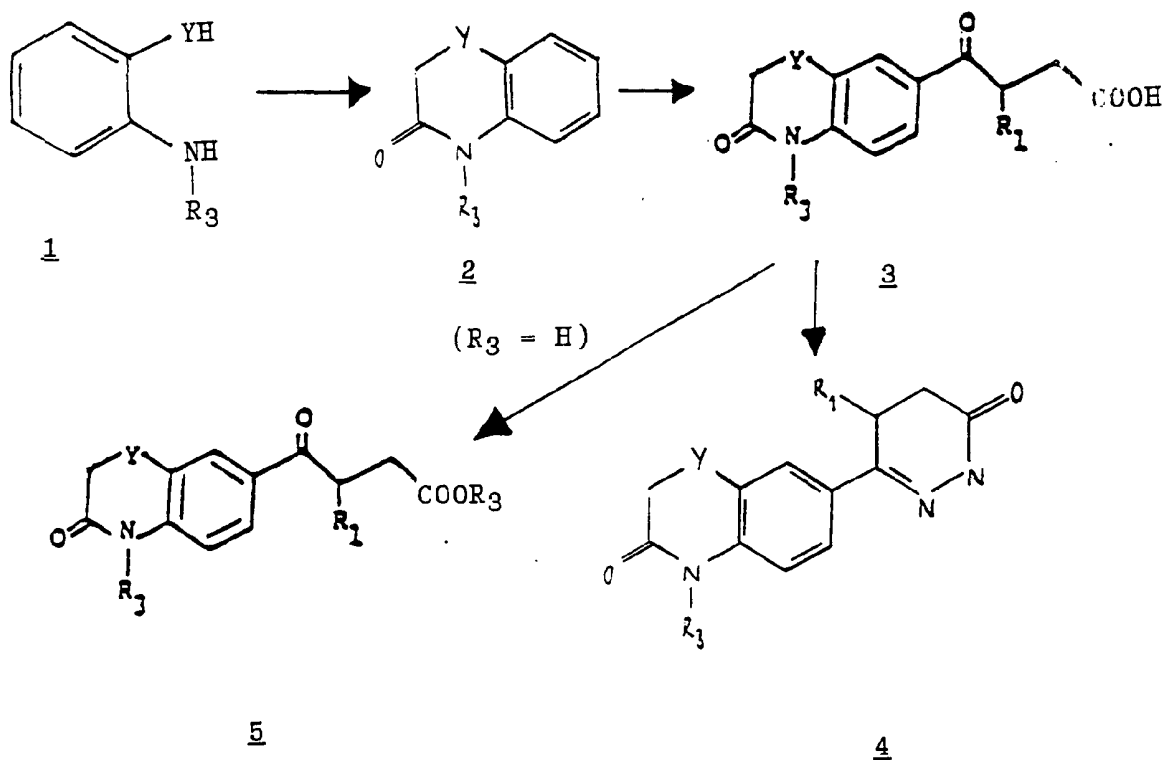
R_1 er C_{1-4} alkyl, R_3 er H eller C_{1-4} alkyl, og N er O eller S.

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles de ovenfor angitte nye forbindelsene med formel I ved at man omsetter en forbindelse med formelen:



hvor W er H eller C_{1-4} alkyl, og R_1 og R_3 har de ovenfor angitte betydninger, med hydrazin.

Fremstilling av forbindelsene med formel I og aktuelle utgangsmaterialer illustreres i nedenstående reaksjonsskjema.

Reaksjonsskjema

25

hvor R_1 , R_3 og Y har de ovenfor angitte betydninger.

30 Benzoksazinon- eller benzotiazinforbindelsen 2 fremstilles
 fra forbindelse 1 ved metoden ifølge Shridhar, Org. Prep.
 Proc. Int. 14, 195 (1982). Benzoksazin- eller benzotiazin-
 forbindelse 2 blir acylert med propionylklorid ved metoden
 ifølge Thyges, J. Med. Chem., 26, 800 (1983) under anvendelse
 av ravsyreanhydrid, og det resulterende produkt omdannes til
 35 forbindelse 3 ved metoden ifølge McEvoy og Allen, J. Org.
 Chem., 38, 4044 (1973). Forbindelse 3 omsettes med hydrazin
 eller alkyleres for dannelse av forbindelser 4 og 5,

respektivt. Forbindelse 5 kan omsettes med hydrazin for oppnåelse av forbindelse 4. Nærmere bestemt blir forbindelse 3 tilbakeløpskokt i 1-8 timer med 2,2 ekvivalenter hydrazin i et alkoholoppløsningsmiddel slik som metanol for dannelse av forbindelse 4. Alternativt kan forbindelse 4 fremstilles ved først å forestre forbindelse 3 i alkoholisk HCl for dannelse av forbindelse 5 og deretter omsette forbindelse 5 med hydrazin.

Farmasøytiske preparater som inneholder en forbindelse med formel I som aktiv bestanddel i intim blanding med en farmasøytisk bærer, kan fremstilles i overensstemmelse med konvensjonelle farmasøytiske sammenblandingsteknikker. Bæreren kan ha en rekke forskjellige former avhengig av den form for preparat som er ønsket for administrasjon, f.eks. intravenøs, oral eller parenteral. Preparatet kan også administreres ved hjelp av en aerosol. Ved fremstilling av preparatene i oral doseringsform kan et hvilket som helst av de vanlige farmasøytiske media benyttes, slik som f.eks. vann, glykoler, oljer, alkoholer, smaksstoffer, preservative, fargemidler og lignende i tilfellet for orale væskeformige preparater (slik som f.eks. suspensjoner, eliksirer og oppløsninger); eller bærere slik som stivelser, sukker, fortynningsmidler, granuleringsmidler, smøremidler, bindemidler, desintegreringsmidler og lignende i tilfellet for orale faste preparater (slik som f.eks. pulvere, kapsler og tableter). På grunn av deres lette administrasjon representerer tableter og kapsler den mest fordelaktige orale doseringsenhetsform, og i dette tilfellet blir faste farmasøytiske bærere åpenbart benyttet. Om ønsket kan tableter bli sukkerbelagte eller enterisk belagte ved hjelp av standard teknikker. For parenterale preparater vil bæreren vanligvis omfatte sterilt vann, skjønt andre bestanddel f.eks. for å hjelpe oppløselighet eller for conserverende formål, kan innbefattes; injiserbare suspensjoner kan også fremstilles og i dette tilfellet kan passende væskeformige bærere, suspensjonsmidler og lignende anvendes. De farma-

søytiske preparatene vil vanligvis inneholde doseringsenhet, f.eks. tablett, kapsel, pulver, injeksjon, teskje o.l., fra 0,001 til 10 mg/kg og fortrinnsvis fra 0,01 til 0,1 mg/kg av den aktive bestanddel.

5

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

EKSEMPEL 1

6-(3,4-dihydro-3-okso-1,4(2H)-benzoksazin-7-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-5-metylpyridazin-3-on

10

4-okso-4-(3,4-dihydro-3-okso-1,4(2H)-benzoksazin-7-yl)-3-metylsmørsyre (31,0 g, 0,12 mol) ble suspendert i etanol (300 ml) og vannfri hydrazin (4,7 ml, 15 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp natten over og avkjølt og de hvite krystallene ble oppsamlet ved filtrering og vasket med etanol. Det faste stoffet ble tørket ved 1 mmHg og 100°C hvilket ga 28,5 g (93%) av tittelforbindelsen, Smp. > 300°C.

15

Teoretisk $C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C 59,18; H 5,17; N 15,93
 Funnet: C 58,88; H 5,04; N 16,03

20

EKSEMPEL 2

6-(3,4-dihydro-4-metyl-3-okso-1,4(2H)-benzoksazin-7-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-5-metylpyridazin-3-on

25

Metoden i eksempel 1 ble fulgt ved bruk av metyl-4-okso-4-(3,4-dihydro-4-metyl-3-okso-1,4(2H)-benzoksazin-7-yl)-3-metylbutyrat. Produktet ble rensset ved kromatografi på silisiumdioksydgel eluert med 5% CH_3OH i CH_2Cl_2 , smp. 188-190°C.

30

Teoretisk $C_{14}H_{15}N_3O_3$: C 61,52; H 5,54; N 15,38
 Funnet: C 61,45; H 5,68; N 15,15

35

EKSEMPEL 36-(3,4-dihydro-3-okso-1,4(2H)-benzotiazin-7-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-5-metylpyridazin-3-on

4-(3,4-dihydro-3-okso-1,4(2H)-benzotiazin-7-yl)-4-okso-3-metylsmørsyre (1,2 g) ble oppvarmet ved tilbakeløp natten over i 50 ml etanol inneholdende 0,2 ml hydrazin. Filtrering ga et hvitt pulver som ble kromatografert på silisiumdioksydgel eluert med 5% metanol i metylenklorid, hvilket ga 180 mg av tittelforbindelsen som smeltet ved >300°C.

Teoretisk $C_{13}H_{13}N_3O_2S \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C 55,80; H 4,88; N 15,02
 Funnet: C 56,13; H 4,75; N 15,00

EKSEMPEL 46-(3,4-dihydro-4-metyl-3-okso-1,4(2H)-benzotiazin-7-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-5-metylpyridazin-3-on

Metyl-4-(3,4-dihydro-4-metyl-3-okso-1,4(2H)-benzotiazin-7-yl)-4-okso-3-metylbutyrat (1,7 g) ble oppvarmet ved tilbakeløp natten over med 0,3 ml hydrazin i 50 ml etanol. Filtrering ga et hvitt pulver som ble kromatografert på silisiumdioksydgel eluert med 5% metanol i metylenklorid, hvilket ga 110 mg av den navngitte forbindelsen, smp. 193-194,5°C.

Teoretisk $C_{14}H_{15}N_3O_2S$: C 58,10; H 5,24; N 14,52
 Funnet: C 57,81; H 5,42; N 14,15

1. Kardiotonisk aktivitet

Den kardiotoniske aktiviteten for forbindelsene ble bestemt ifølge metoden til Alousi, A.A., et al., J. Cir. Res. 45, 666 (1979). I prinsippet ble voksne hunder av blandingsrase bedøvet med natriumpentobarbital og gitt kunstig åndedrett. Arterietrykk ble registrert via en lårarterie og trykkpulsene benyttet for å utløse et kardiotachometer for hjertehastighet. Venstre ventrikulærtrykk ble målt med et Millar-kateter og dP/dt ble utledet. Hjerteeffekt ble bestemt ved å måle

stigende aorta-blodstrøm med en elektromagnetisk strømningsprobe og myokardial kontraktilkraft ble målt med en Walton Brodie-spenningmåler som var sydd fast til høyre ventrikkel. Leder II EKG ble også registrert. En standarddose dopamin ble administrert for å bestemme myokardial respons. Testforbindelser ble administrert ved i.v. infusjon eller bolusadministrasjon og effektene på kardiiovaskulære parametre ble bestemt. Dose-relaterte effekter av testforbindelsen på BP, HR, dP/dt maks., C.F. og C.O. ble sammenlignet med forbehandlings-kontrollverdier og uttrykt som en prosentendring. Resultatene er angitt i nedenstående tabell I.

2. Fosfodiesterase-inhiberende aktivitet

Den fosfodiesterase-inhiberende aktiviteten ble bestemt ifølge metoden til Thompson, W.J. et al., i Adv. Cycli. Nucleotide Res., Ed. Brooker, G. et al., vol. 10. s. 69-92 (1979). Denne bestemmelsen måler forbindelsenes evne til å inhibere cyklisk nukleotid-fosfodiesterase. Dette enzym omdanner enten cyklisk AMP eller cyklisk GMP til den ikke-ringsluttete AMP eller GMP, respektivt. Forbindelser ble testet ved forskjellige konsentrasjoner i nærvær av cyklisk AMP (0,10-1,0 μM inneholdende 0,2 μCi ^3H -cyklisk AMP), enzym og 0,05M Tris-Cl-buffer pH 7,4, inneholdende 5 mM MgCl_2). Etter en spesifisert tid, ble reaksjonen stoppet ved oppvarming til 100°C i ett minutt. Etter avkjøling ble 0,10 ml av en oppløsning inneholdende slangegift (1 mg/ml) tilsatt og reaksjonen fikk forløpe i 30 minutter. Avslutning av denne reaksjonen ble oppnådd ved tilsetning av 1,0 ml 33% Dowex-oppslemming for å separere produktet fra uomdannet substrat. En aliquot ble fjernet fra supernatanten og kvantifisert ved væskescintillasjonsspektrometri. Resultatene er vist i nedenstående tabell som IC_{50} som er konsentrasjonen (μM) av forbindelse som skal til for å inhibere 50% av aktiviteten til cyklisk nukleotidfosfodiesterase.

TABELL

Forbindelse (eksempel)	Dose (mpk) ^a	CF ^b	IC ₅₀ ^c (μ m)
1	0,075	130	0,3
2	0,075	109	0,3
3	0,035	160	<0,1
4	0,027	32	<0,1

a i.v. dose benyttet for kardiotonisk aktivitetsanalyse.

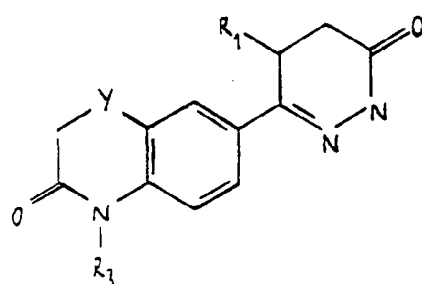
b Prosent økning i hjerteeffekt

c Mikromolar konsentrasjon for 50% inhibering av aktivitet til cyklisk nukleotid.

P a t e n t k r a v

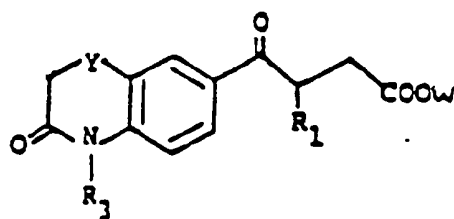
1.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive
 5 6-benzoksazinyll- og 6-benzotiazinyll-2,3,4,5-tetrahydro-
 pyridazin-3-on-forbindelser med formelen:



(I)

15 hvor R_1 er C_{1-4} alkyl, R_3 er H eller C_{1-4} alkyl, og Y er O
 eller S, k a r a k t e r i s e r t v e d at man omsetter
 en forbindelse med formelen:



30 hvor W er H eller C_{1-4} alkyl, og R_1 og R_3 har de ovenfor
 angitte betydninger, med hydrazin.

2.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 6-
 (3,4-dihydro-3-okso-1,4(2H)-benzoksazin-7-yl)-2,3,4,5-
 35 tetrahydro-5-metylpyridazin-3-on, k a r a k t e r i s e r t
 v e d at man anvender tilsvarende substituerte
 utgangsmaterialer.

3.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 6-(3,4-dihydro-4-metyl-3-okso-1,4(2H)-benzoksazin-7-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-5-metylpyridazin-3-on, k a r a k t e r i s e r t v e d at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

4.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 6-(3,4-dihydro-3-okso-1,4[2H]-benzotiazin-7-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-5-metylpyridazin-3-on, k a r a k t e r i s e r t v e d at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

5.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 6-(3,4-dihydro-4-metyl-3-okso-1,4[2H]-benzotiazin-7-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-5-metylpyridazin-3-on, k a r a k t e r i s e r t v e d at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.