

의약품으로 개발된 Pyridazine 유도체

권 순 경*
덕성여자대학교 약학대학

Pyridazine Derivatives Developed as Medicines

Soon-Kyoung KWON*

College of pharmacy, Duksung Women's University, Seoul, Korea, 132-714

(Received January 22, 2000; accepted February 22, 2000)

Abstract—Although the first pyridazine was obtained in 1886, this heterocycle was not thoroughly investigated such isomers as pyrimidine and pyrazine especially in the field of drug development because pyridazine derivatives do not occur as natural products. Recently medicinal chemists have an growing interest in the pyridazine derivatives, since many pyridazine derivatives were found to possess various potential therapeutic activities. In this paper sixty-eight pyridazine derivatives, which are already introduced as medicines or are being developed as drugs were classified according to their pharmacological activities, reviewed since 1955 and the relationship of structure-activities was discussed.

Keywords □ Pyridazine, 1,2-Diazine, antihypertensive, cardiotonic, anticoagulant, anxiolytic, anticonvulsant, anti-inflammatory, antiviral, antibacterial, antihistamine, choleric, antidepressant.

2개의 질소를 갖는 6각형 헤테로 고리 화합물에는 3개의 이성체가 가능하며 1,2-diazine을 pyridazine, 1,3-diazine을 pyrimidine, 그리고 1,4-diazine을 pyrazine이라 한다(Fig. 1. 참조).

이 3개의 이성체 중에서 pyrimidine과 pyrazine유도체는 자연에 많이 존재하며 특히 pyrimidine은 DNA를 구성하고 있는 base의 하나일 뿐만 아니라 기타 중요한 생체반응에서 매우 중요한 역할을 하고 있다. Pyrimidine에 대해서는 많은 연구가 되어 있으며 pyrazine에 대해서도 비교적 많은 연구가 되어 있다. Pyridazine은 1886년 Fischer(Fischer, 1886; Tisler등, 1968)가 처음 얻음으로서 비교적 빠른 시기에 알려졌으나 관심을 끌지 못했으며 별로 연구된 바도 없는데 그 이유는 자연에 존재하지 않기 때문이었다. 의약품 개발분야에서도 pyrimidine이나 pyrazine 유도체는 의약품으로

많이 개발되었으나 상대적으로 관심이 적었던 pyridazine유도체는 개발된 의약품이 극히 한정되어 있는 실정이다.

그러나 pyridazine 구조는 매우 흥미 있는 구조이고 특히 의약품 분자 중에 많이 나타나는 pyrazole구조와 비교 해보면 pyridazine은 2개의 질소가 직접 연결된 형태의 6각형이지만 pyrazole은 2개의 질소가 연결된 5각형이다(Fig. 2. 참조). Pyrazole유도체도 pyridazine 유도체와 마찬가지로 오랫동안 자연에서 발견되지 않았으나 1959 수박씨(*Citrullus*

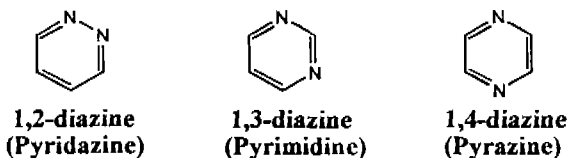


Fig. 1. Diazine isomers.

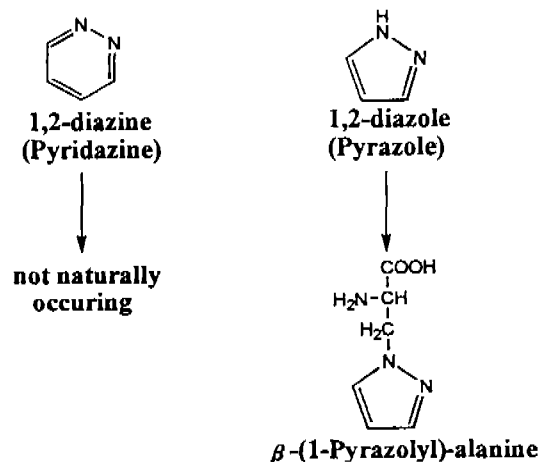


Fig. 2. Structures of pyridazine and pyrazole.

*To whom correspondence should be addressed.

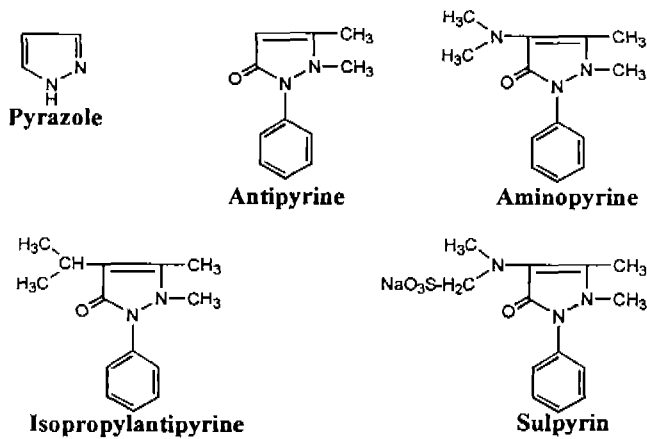


Fig. 3. Pyrazolone derivatives as analgesics.

lanatus) 중에서 β-(1-pyrazolyl)-alanine 이 발견된 바 있고 (Bayer, 1984) 대표적인 약물인 pyrazolone계 해열진통제인 antipyrine, aminopyrine, sulpyrin, isopropylantipyrine은 잘 알려져 있는 약물이다(Druey, 1958; 1959) (Fig. 3. 참조).

최근 약화학자들은 상대적으로 연구가 많이 되어있지 않은 pyridazine구조에 관심을 갖게 되어 다양한 유도체들이 합성되고 있으며 또한 다양한 생리활성이 밝혀지고 있을 뿐만 아니라 일부 유도체들은 이미 의약품으로 도입되어 시판되고 있다

현재 개발되어 많이 사용되는 약물로서 혈압강하제가 가장 많으며 기타 밝혀진 생리활성은 강심작용, 불안신경안정 및 항불안작용, 항혈액응고 및 혈소판응집억제, 항경련, 소염진통, 혈당강하, 항암, 항바이러스, 항균, 항히스타민, 항계양, 담즙분비촉진 등 다양하다.

본 종설에서는 이미 시판 중이거나 개발 중인 pyridazine 계열 약물을 중심으로 구조-활성관계를 살펴보고자 한다.

생리활성 pyridazine 유도체

혈압강하제

Pyridazine유도체의 혈압강하 효과는 혈관확장에 기인한다. 즉 혈관의 평활근에 직접 작용하여 평활근을 이완시키므로써 혈관이 확장되는데 약물에 따라 동맥을 확장시키는

것과 정맥을 확장시키는 것이 있으며 정맥확장제의 대표적인 것이 아질산 유도체이다.

1950년대 항히스타민제를 개발하는 과정에서 aminophthalazine골격의 화합물이 혈관을 확장시켜 혈압강하 작용을 나타낸다는 사실이 처음 밝혀진 이래 혈압강하제가 개발되게 되었으며 이 화합물의 공통구조는 pyridazine핵이 benzene과 접합(fused ring)된 구조인 phthalazine(benzo [d]pyridazine)의 1과 4에 hydrazinog기가 1 또는 2개가 치환된 형태로서(Fig. 4. 참조)그 중에 대표적인 것은 hydralazine (Schmid, 1981), todralazine(ecarazine)(Wolf, 1981), budralazine(Konno, 1981; Chiba, 1981), dihydralazine(Steiner, 1981)이다.

최근에 많이 개발되고 있는 것으로서 pyridazine의 3이 hydrazinog기로 그리고 6은 primary 또는 secondary amine으로 치환된 형태인 hydrazinopyridazine 유도체가 있으며 그 중에서 대표적인 것은 cadralazine(Semerano등, 1981; Yukimura, 1988), endralazine(Lehmann등, 1976; 1977, Unterhalt, 1978), hydrocarbazine(Budavari, 1996e), mopidralazine(Baldoli등, 1985; Koch, 1985; Bellasio등, 1984; Assandri등, 1985), pildralazine(ISF-2123)(Carpi, 1974; Dorigotti, 1984), prizidilol(SKF-92657) (Hopkins, 1980), ISF-2469(Amann, 1979; van Brummelen, 1979), L-6150(Castaner, 1977), RGH-5526(Szilagy등, 1984; Druey 등, 1959) 등이 있다(Fig. 5. 참조). Endralazine은 aminoalkyl 기가 pyridazine 핵과 환을 형성한 형태인 tetrahydropyridazino [4,3-c] pyridazine으로서 작용기전이 기타 다른 hydrazinopyridazine계열 약물과 달라서 말초혈관 확장작용으로 혈압강하 작용을 나타낸다.

기타 pyridazine유도체로 cilazapril(Ding 등, 1988; Clozel 등, 1988; Nakamura 등, 1988; Sanchez 등, 1988; Murinari 등, 1988; White 등, 1988)은 ACE-inhibitor로 작용기전이 다르며 hexahydropyridazine에 1,2-hexahydrodiazepinone이 접합된 bicyclo화합물이고 motapizone(Prop 등, 1986; Meanwell, 1990)은 6에 imidazolyl thiophene이 치환된 형태로서 혈관확장작용과 혈액응고작용을 동시에 갖고 있다. 3에 keto 기가 도입되고 6에는 aryl기나 aminoalkyl기가 도입된 3-pyridazinone 유도체인 CL-90,394 (Curran등, 1974; McEvoy 등, 1974)는 동맥혈관 확장작용과

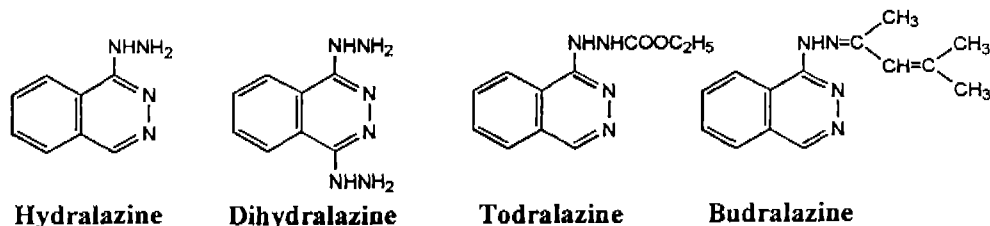


Fig. 4. Vasodilator phthalazine derivatives.

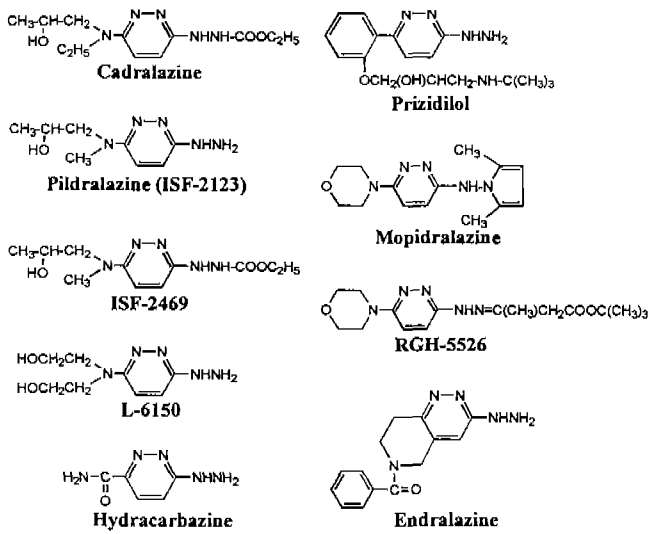


Fig. 5. Structures of antihypertensive hydrazinopyridazine derivatives.

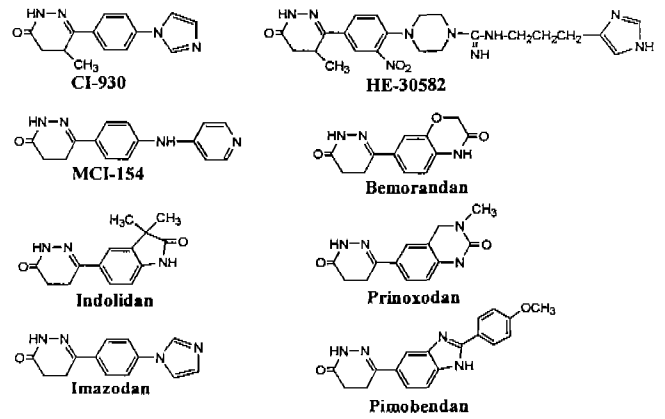


Fig. 7. Structures of pyridazinone cardiotonics.

축적성이 있어서 중독을 일으킬 위험성이 많다고 할 수 있다. 울혈성 심부전은 심근의 불완전한 수축으로 심장기능이 저하된 상태에서 심근세포에 충분한 산소공급능력이 불가능하게 되며 빈맥을 초래하게 된다. 근원적인 해결책으로서 산소소비량의 증대를 수반하면서 심근(心筋)의 수축력을 증대시키므로써 심부전(心不全)이 개선되어 치료효과를 나타내는 새로운 강심제의 개발이 진행되고 있다.

이러한 작용을 여러가지 화합물군에서 발견할 수 있는데 그 중에 pyridazine유도체도 포함되어 있다. 현재 시판 중인 것 중에서 대표적인 것으로 pimobendan(Honerjager 등, 1984; Bitterman 등, 1988; Fugino 등, 1988; Scheld 등, 1989)을 들 수 있는데 이것은 phosphodiesterase(PDE III) 억제제에 속하며 심근 수축 단백질의 Ca⁺⁺ 민감도를 증대시키므로써 심근수축력을 강화하며 혈관확장작용도 있다. Pimobendan이외에 사용중이거나 개발 중인 화합물은 bemorandan(Bonte 등, 1974; Combs, 1993; Moussavi 등, 1991), imazodan(CI-914)(Jafri 등, 1986), indolidan(LY-195115)(Thyes 등, 1983; McNay 등, 1990; Kauffman 등, 1990), prinoxodan(RGW-2938) (Pendleton 등, 1987; Barrett 등, 1990a; 1990b), CI-930(Bristol 등, 1984; Guengerich, 1984; Warner-Lambert 등, 1985), HE-30582(Evans, 1989; Moersdorf 등, 1989), MCI-154(Kitada 등, 1987; Narimatsu 등, 1987; Katayama 등, 1987; Hosono 등, 1987; Shibata 등, 1988), BB-S226(Castaner 등, 1978) 등이 있다. 화학구조적 특징은 BB-S226을 제외한 모든 후보화합물이 4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone유도체로서 6이 phenyl이나 다른 헤테로고리와 접합된 aryl 기로 치환되어 있다(Fig. 7. 참조).

BB-S226은 pyridazine핵이 tetrazole과 접합된 형태를 갖고 있으므로 앞에서 다른 pyridazinone유도체와는 구조적으로 차이가 있다. 또한 BB-S226의 특징은 cephalosporin계 항생제와 동일한 화학구조를 갖고 있으므로 cephalosporin유도체라고 할 수 있으며 3에 tetrazolopyridazinothiometyl기

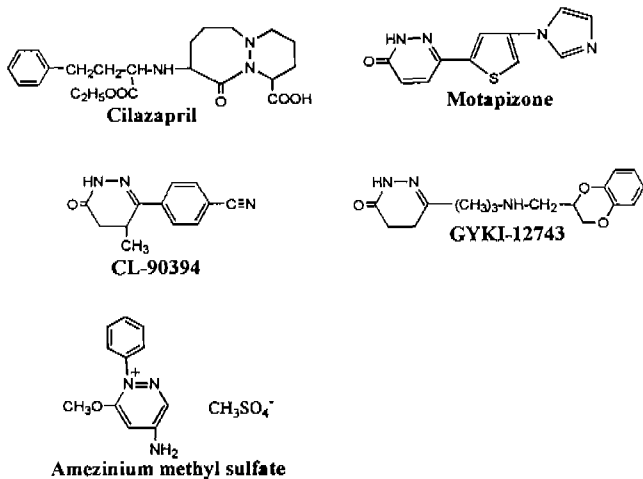


Fig. 6. Structures of cilazapril, motapizone, CL-90,394, GYKI-12743 and amezinium methyl sulfate.

강심작용을 동시에 갖고 있으며 GYKI-12743(Kasztreiner 등, 1989)은 α-adrenoceptor로서 개발 중에 있다(Kwon, 1996).

Azeminium methyl sulfate(Reicheneder, 1981; Gries, 1981)는 phenylpyridazinium methyl 황산염으로서 2에 phenyl기로 치환된 것이 특징이며 간접적인 교감신경 흥분을 통해 동맥혈압을 높이는 것으로 알려진 유일한 pyridazine 계열 혈압상승제 이다(Fig. 6. 참조).

강심제

Withering이 digitalis제제를 심부전성 부종 치료제로 도입한 이래 현재까지도 강심제는 digitalis 및 관련배당체가 주류를 이루고 있다. Digitalis 배당체의 단점은 안전성이 좁고

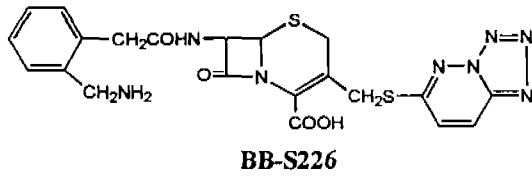


Fig. 8. Structure of BB-S226.

가 치환된 형태이다(Kwon, 1996)(Fig. 8).

항혈액응고제

혈전은 혈소판의 활성화로 형성되며 협심증, 심근경색, 뇌졸중의 원인이 되고 있다. 지금까지 알려진 혈전형성기전은 혈소판 표면이 활성화되어 혈액응고가 진행되는 동안 신속하게 thrombin이 생성되고 thrombin은 fibrinogen을 분해하여 fibrin을 형성하며 fibrin은 중합화 반응으로 혈전을 형성한다. 활성화혈소판 자체도 ADP, 5-HT 및 TxA₂(thromboxane A₂)등과 같은 혈소판 활성화물질을 분비한다.

특히 혈소판 cAMP 농도가 상승하면 생체 혈소판 활성인자로 인한 혈소판 응고를 억제할 수 있다. Adenyl cyclase 활성으로 cAMP 합성을 직접 촉진시킬수 있는 물질과 cAMP phosphodiesterase 억제제로 cAMP 분해를 억제할 수 있는 물질들은 모두 혈소판 응고와 분비를 강하게 억제할 수 있는 능력을 나타낸다. cAMP 대사 isozyme을 선택적으로 억제하는 화합물로 phthalazinol(EG-626) (Asano, 1977; Hillier, 1978; Meanwell, 1990)이 처음 보고되었고 이 화합물은 pyridazine 유도체의 일종이다.

그후 pyridazine 유도체 중에서 혈소판 cAMP phosphodiesterase 억제활성을 갖는 항혈액응고제 개발연구가 많이 수행되었다. 사용 중이거나 개발 중인 것으로 phthalazinol 이외에 carbazeran(Weishaar, 1986), MY-5445 (Hagiwara, 1984; Lanza, 1987), amipizone(Lehmann, 1981; BASF AG. 1982; Thyges, 1983), imazodan(CI-914) (Steffen, 1986; Jafri, 1986), indolidan(LY-195115) (Robertson, 1986), motapizone(Prop, 1986; Meanwell, 1990), pimobendan(UDCG-115)(Berger, 1985; Bitterman, 1988), CCI-17810 (Griffett, 1981; Lecker, 1980), Y-590(Mikashima, 1983; 1984), CI-930(Bristol, 1984), UDCG-212(Eldor, 1986) 등이 있다.

화학구조적으로 phthalazinol, carbazeran, MY-5445는 phthalazine 유도체이고(Fig. 9. 참조) amipizone을 비롯한 기타 다른 것은 3-pyridazinone 유도체이다(Fig. 10. 참조). 항혈액응고효능이 있는 pyridazinone계열 화합물의 화학구조에서 알 수 있듯이 강심효능을 갖는 pyridazinone과 구조적으로 매우 유사하며 따라서 대부분이 강심효과를 동시에 갖고 있고 이러한 복합효능은 상호보완 적으로 작용할 수 있으므로 심혈관계 질환치료에 매우 유용하다고 할

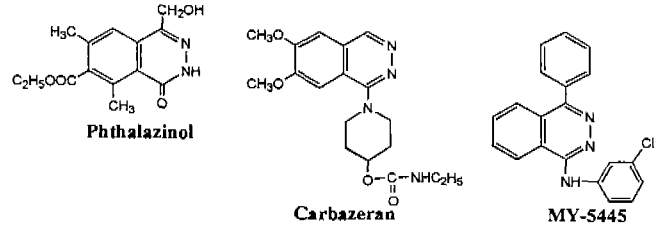


Fig. 9. Phthalazine structures of platelet cAMP phosphodiesterase Inhibitors.

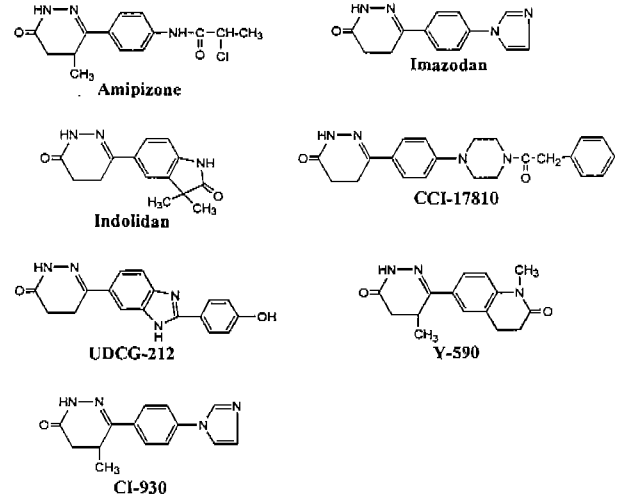


Fig. 10. Pyridazinone structures of platelet cAMP phosphodiesterase inhibitors.

수 있다. Motapizone과 pimobendan은 강심제에서 이미 다루었다.

항불안 · 항우울제 · 항경련제

최초의 pyridazine[®] 계열 항우울제는 minaprine(Wermuth, 1989; Contreras, 1999; Rubat, 1988)이며 1980년대 초 볼란서에서 Cantor(Clin-Midy, 1981)라는 상품명으로 처음 시판되었다. Minaprine은 dopamine과 serotonin 효능(Wermuth, 1989) 및 acetylcholinesterase 억제작용을(Contreras, 1999) 통해 항우울작용을 나타낸다. Minaprine 이외에 bazinaprine(Kan, 1988; Biziere, 1985c)과 SR-46559A가 있으며 bazinaprine의 작용기전은 minaprine과 유사하며 MAO 억제작용도 있다.

항불안제로 endixaprine(SR-41378)(Biziere, 1985a; Hallot, 1986)과 CL-218872(Albright, 1981; Lippa, 1979; Regan, 1981; Moreau, 1994)가 있으며 endixaprine은 항불안작용 이외에 수면 및 항경련작용을 갖고 있다. 광범위 항경련 작용을 나타내는 lodaxaprine(CM-40907)(Chambon, 1985; Schaffler, 1991; Hallot, 1986)은 endixaprine과 구조적으로 유사하여 6 치환기가 2-chlorophenyl인 반면에 endixaprine

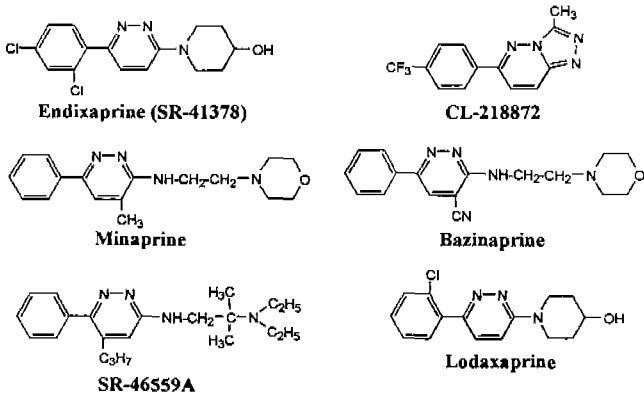


Fig. 11. Pyridazine derivatives with anxiolytic, antidepressant and anticonvulsant activities.

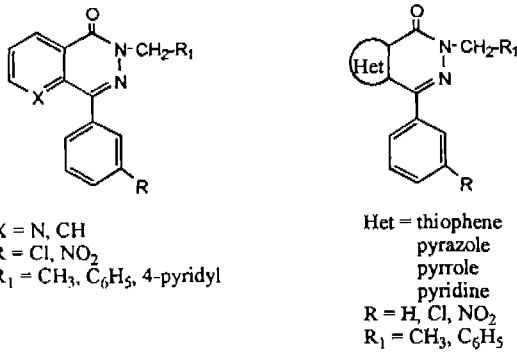


Fig. 12. 6-Aryl-4,5-heterocyclic-fused pyridazinones as selective phosphodiesterase (PDE) IV inhibitor.

은 2,4-dichlorophenyl기이다. 기존의 항경련제와는 전혀 새로운 구조 화합물이다.

항우울, 항불안 및 항경련 효능을 갖는 pyridazine 계열 약물의 구조특징은 aminopyridazine으로서 3에 alkylamino 기가 치환되어 있고 amino 기는 piperazine 이나 triazole과 같은 hetero고리 형태이기도 하다. 또한 4나 5가 alkyl기나 cyano기로 치환되어 있다(Fig. 11. 참조).

헤테로고리와 접합된 pyridazine 유도체는(Piaz, 1977) phosphodiesterase(PDE) IV 억제작용을 갖고있고 친식, 염증치료 효과 이외에 우울증과 같은 중추신경질환 치료효과도 있어서 개발중에 있다(Fig. 12. 참조).

소염진통제

본 논문에서 다룬 3개의 pyridazine 계열 소염진통제는 구조적으로 공통적인 특징을 갖고 있지 않다. Emorfazone(M-73101)(Sato, 1980; Amino, 1979)은 1980년대 초 일본에서 Pentoil 이라는 상품명으로 시판되었고 pyridazinone 구조에 4, 5가 치환된 형태이다. Salazodine (Academy of Medical Science, Moscau, 1989)은 sulfamine 과 salicylic acid가 azo 기로 결합된 기를 갖고 있으며 D-

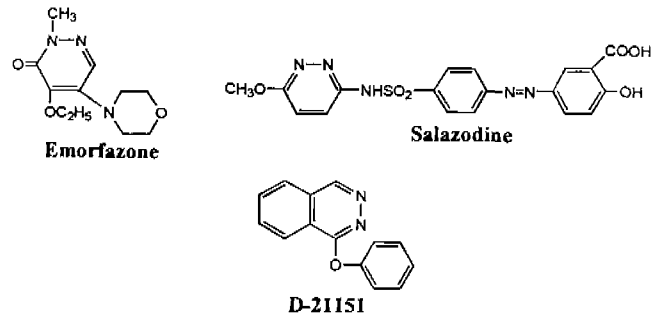


Fig. 13. Pyridazine devriatives with analgesic and anti-inflammatory activities.

21151(Asta Medica Ag, 1993)은 phthalazine 유도체이다. Salazodine은 케양성 대장염치료제인 sulfasalazin의 pyridine 핵을 pyridazine 핵으로 치환된 구조로서 체내에서 신속하게 분해되어 sulfapyridazine과 5-aminosalicylic acid 로 된다. D-21151은 진통작용이 말초적인 것이 특징이다(Fig. 13. 참조).

혈당강하제

Phthalazine 계열 경구형 당뇨병 치료제는 Pfizer가 개발한 zopolrestat(CP-73850)(Prous, 1995; Stribling, 1985; Ward, 1990; Krentz, 1992; Beyer Mears, 1996)와 영국 ICI사가 개발 중인 ponalrestat(ICI-128436)(Mylari, 1991; Wilson, 1993; Oates, 1992)가 있으며, 경구적으로 모두 강력한 aldose reductase inhibitor로서 적혈구 중에 sorbitol 축적을 억제하는 것으로 알려져 있다. 특히 zopolrestat는 인슈린 의존형 및 인슈린 비의존형 당뇨병 환자에 모두 투여할 수 있는 것으로 알려져 있다.

두 약물 모두 공통적으로 phthalazin-4 one-1-acetic acid 유도체이며 3에 haloaryl 혹은 haloheteroaryl기로 치환되어 있다(Fig. 14. 참조).

항암 항바이러스제

Pyridazine 계열 화합물로서 항암 및 항바이러스제로 개발 중인 것도 있다. 이에 속하는 것은 모두 항우울 항경련제와 마찬가지로 3-aminopyridazine 계열 화합물이다.

항암제로 개발 중인 것으로 MFT-279(Bandoh, 1995)가 있으며 현재까지 연구결과에 의하면 호르몬성 유방암 치료에 응용 가능성이 높다.

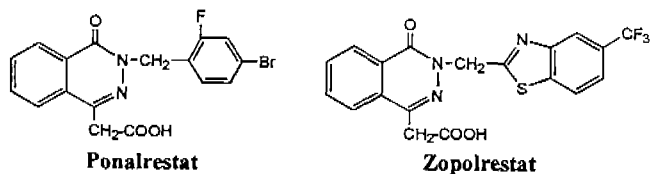


Fig. 14. Phthalazine derivatives with antidiabetic activities.

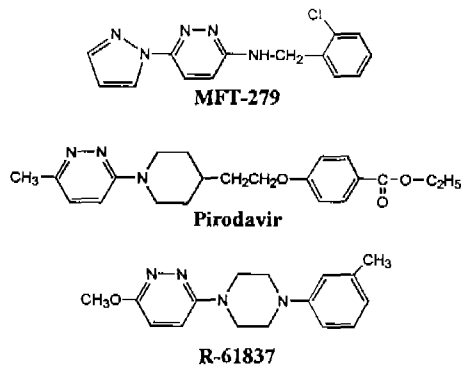


Fig. 15. Aminopyridazine derivatives with antineoplastic activities.

항바이러스제는 주로 감기바이러스 치료제 분야에서 개발연구가 활발하게 진행되고 있으며 pirodavisir(R-77975) (Janssen, 1992; Andries, 1992)와 R-61837(Moeremans, 1992; Chapman, 1991; Barrow, 1990; Al-Nakib, 1989)을 예로 들 수 있다. Rhinovirus는 사람의 경미한 호흡기 감염 원인 바이러스로서 capsid 결합 항바이러스 화합물에 대한 감수성에 따라 A형과 B형으로 분류한다. Capsid는 바이러스의 핵산을 보호하는 단백질 외피(外皮)다(Fig. 15. 참조).

Pirodavisir는 rhinovirus A형과 B형 모두에 강력한 억제 작용을 나타내며 기타 16종의 enterovirus에 대해서도 탁월한 억제작용이 밝혀졌다. 임상실험에서 감기의 예방과 잠복기 상태에서는 매우 유효하나 이미 발병된 상태의 감기에는 치료효과가 없는 것으로 밝혀졌다. 특히 코감기 환자에 스프레이제로 사용했을 때 탁월한 항바이러스 작용을 나타냈다(Hayden, 1992; 1995). R-61837은 B형 serotype에 대해서만 유효하고 전반적으로 pirodavisir보다 효력이 약했다.

Nucleoside의 새로운 헤테로고리 염기로서 pyridazine 유도체로 대체된 pyridazine nucleoside 유도체 개발에 관한

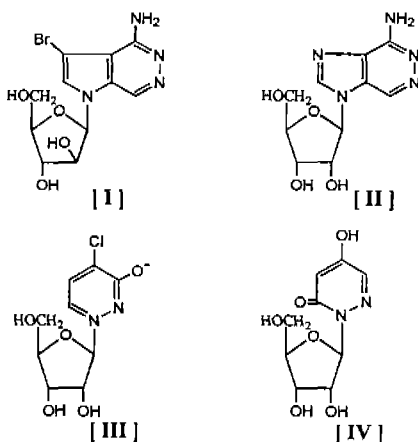


Fig. 16. Pyridazine nucleosides with antiviral activities.

연구도 다양하게 진행된 바 있다. 4-Aminopyrrolo[2,3-d]pyridazine nucleoside[I](Meade, 1992)는 cytomegalo-virus에 활성을 나타냈고 imidazo[4,5-d]pyridazine nucleoside[II](Bussolari, 1993)는 L1210 leukemia와 B₁₆ melanoma cell에 대해 억제효과가 없었다. 4-Chloro-3-oxido-1-β-D-ribofuranosylpyridazinium[III](Bambury, 1984)은 *E. coli*에 대해서 강력한 억제작용을 나타냈으며 6-aza-3-deazauridine[IV](Katz, 1982)은 L1210 leukemia cell에 대해 강력한 성장 억제효과를 나타냈다(Fig. 16. 참조).

항균제

분자구조 중 pyridazine moiety를 함유하고 있는 대부분의 항균제는 이미 알려져 있는 기존의 항균제 구조에 pyridazine을 도입시킨 형태로 pyridazine 자체는 항균력 관련 핵심 pharmacophor가 아니라고 생각된다. 대부분 3~40년 전에 개발되어 사용되고 있다. Cinoxacin(Sisca, 1983)은 quinolone carboxylic acid 구조의 pyridine이 pyridazine으로 교체된 것이고, nifurprazine(Budavari, 1996a)은 5-nitrofurane에 6-(3-aminopyridazinyl)ethenyl기가 도입된 것이며 sulfachlorpyridazine(Budavari, 1996b)과 sulfamethoxypyridazine(McFadden, 1989)은 sulfonamide의 N₁에 heteroaryl기가 치환된 형태이다. Sulfamethoxypyridazine의 경우 sulfonamide에 methoxypyridazine이 도입되므로 지효성 sulfamide로 전환되었다. Quinolone carboxylic acid, 5-nitrofurane 및 sulfonamide는 항균력과 밀접한 관계가 있는 pharmacophor 라는 것은 이미 잘 알려져 있는 사실이다(Fig. 17. 참조).

기 타

위에서 언급한 약효군에 속하지 않는 pyridazine 계열 약물도 많이 있다.

Azelastine(Tasaka, 1979; Ratner, 1994), talastine(Budavari, 1996c) 및 compound 78-788(Arya, 1983)은 모두 phthalazinone 유도체이다. 그 중에서 azelastine과 talastine은 항히스타민제이며 azelastine은 알레르기와 천식치료에도 이용되고 있다. 이 약물들은 4에 benzyl기가 공통적으로 치환되어

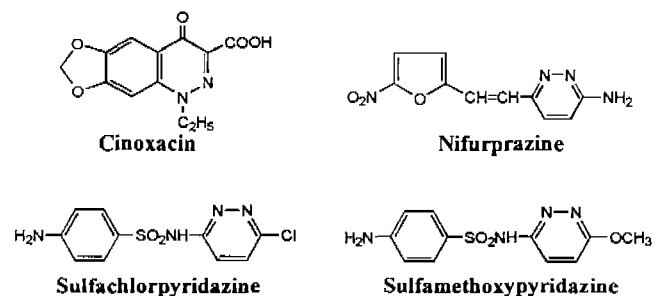


Fig. 17. Pyridazine derivatives with antibacterial activities.

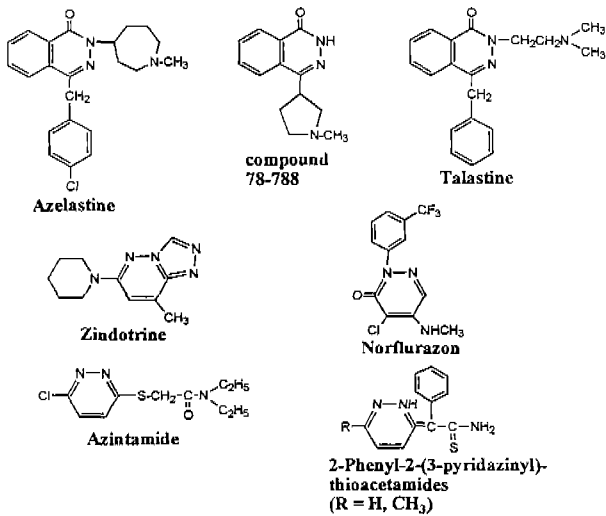


Fig. 18. Pyridazine derivatives with various activities.

있으며 2에는 aminoalkyl기를 갖고 있다. Compound 78-788은 4번에 pyrrolidiny기가 있고 2는 치환되지 않은 상태이다. 중추신경 흥분효과가 있어서 수면시간 단축과 호흡중추 자극효과가 있다. Zindotrine(MDL-257)(Kung, 1987; Abdallah, 1986)은 hydrazino기가 pyridazine과 환을 형성한 형태의 triazolo[4,3-b]pyridazine 유도체로서 기관지 확장작용이 있으며, phosphodiesterase 억제활성을 갖는 비 교감신경 흥분성 기관지 확장제이다.

Norflurazon(Sittig, 1977)은 pyridazinone 유도체로서 혈압상승제인 amezinium methyl sulfate와 같이 2번 질소가 trifluoromethyltolyl 기로 치환된 것이 다른 약효군에 속하는 pyridazine 유도체와 다른 특이한 점으로서 carotinoid 생합성 억제작용이 있으며 제초제로 사용되고 있다.

Azintamide(Budavari, 1996d)는 2-(3-pyridazinylthio) acetamide 유도체로 담즙분비촉진효능이 있으며 이담제로 사용되고 있고 2-(3-pyridazinyl) thioacetamides(Yamada, 1981) 유도체는 항게양제로 개발 중에 있다(Fig. 18. 참조).

결 론

1950년대 이후 문헌에 보고된 pyridazine 유도체 중 이미 의약으로 도입되었거나 의약후보물질로 개발 중인 68개 화합물을 약효군 별로 분류하고 구조-활성 관계를 살펴보았다.

혈압강하활성을 나타내는 화합물의 공통구조는 pyridazine이 benzene과 접합된 구조인 phthalazine의 1이 hydrazino기로 치환된 형태이거나 또는 pyridazine의 3이 hydrazino기로 치환된 형태이다. Phthalazine과 pyridazine계열 혈압강하제의 작용기전은 혈관확장이다.

강심활성을 나타내는 화합물의 구조특징은 4,5-dihydro-

3(2H)-pyridazinone의 6에 phenyl이나 또는 다른 헤테로고리와 접합된 heteroaryl기로 치환된 형태로서 세세대 강심제로 주목을 받고 있으며 선두주자로서 pimobendan이 임상 중에 있다. 근수축을 증대시키는 positive inotropic agent이다.

항혈액응고제는 강심효능을 갖는 pyridazinone과 구조적으로 매우 유사하며 따라서 대부분이 강심효과를 동시에 갖고 있고 이러한 복합효능은 상호보완 적으로 작용할 수 있으므로 심혈관계 질환치료에 매우 유용하다고 할 수 있다.

항우울, 항불안 및 항경련 효능을 갖는 pyridazine 계열 약물의 구조특징은 aminopyridazine으로서 3에 alkylamino기가 치환되어 있고 amino 기는 piperazine 이나 triazole과 같은 헤테로고리 형태이기도 하다. 또한 4나 5가 alkyl기나 cyano기로 치환되어 있다.

항암·항바이러스 효능을 갖는 화합물도 마찬가지로 3-aminopyridazine 계열화합물로서 감기 바이러스 분야에서 개발연구가 활발하게 진행되고 있다. 또한 nucleoside의 새로운 헤테로고리 염기로서 pyridazine 유도체로 대체된 pyridazine nucleoside 유도체 개발에 관한 연구도 다양하게 진행되고 있다.

혈당강하제는 phthalazin-4-one-1-acetic acid 유도체인 것이 특징이며 3에 haloaryl 혹은 haloheteroaryl 기로 치환되어 있다.

분자구조 중 pyridazine moiety를 함유하고 있는 대부분의 항균제는 이미 알려져 있는 기존의 항균제 구조에 pyridazine을 도입시킨 형태로 pyridazine 자체는 항균력 관련 핵심 pharmacophor가 아니라고 생각된다.

이상에서 언급한 것 외에 항히스타민, 담즙분비촉진, 항게양, 중추신경흥분, 또는 기관지 확장 등 다양한 효능을 갖는 pyridazine 계열 약물도 개발 중에 있다.

감사의 말씀

본 연구는 1999년도 덕성여자대학교 학술연구기금의 지원으로 이루어 졌기에 감사합니다.

참고문헌

Abdallah, A.H., Burnell, J.W. and Cregge, R.J. (1986). Comparative evaluation of the relaxant effects of MDL-257, its metabolites, and some related compounds on guinea pig tracheal cylindrical segments. *Drug Dev. Res.* 7, 185-193.
 Academy of Medical Science, Moscow. (1989). *Salazodine. Drugs Fut.* 14, 33-34.
 Albright, J.D., Moran, D.B., Wright, W.B. Jr., Collins, J.B., Beer, B., Lippa, A.S. and Greenblatt, E.N. (1981). Synthesis and anxiolytic activity of 6-(substituted phenyl)-1,2,4-

- triazolo[4,3-b] pyridazines. *J. Med. Chem.* **24**, 592-600.
- Al-Nakib, W., Higgins, P.G. and Barrow, G.I. (1989). Suppression of colds in human volunteers challenged with rhinovirus by a new synthetic drug (R 61837). *Antimicrob. Agents Chemother.* **33**, 522-525.
- Amann, F.W. and Buhler, F.R. (1979). Long term antihypertensive therapy with a new vasodilator, ISF 2469, in combination with a beta-blocker and a diuretic. *Clin. Eur.* **6**, 1-7.
- Amino, M. (1979). Studies on the transport of rat fetuses 3 (2H0-pyridazinone (M73101), a new analgesic anti-inflammatory agent. *Oyo Yakuri.* **18**, 773-780.
- Andries, K., Dewindt, B., Snoeks, J., Willebroeds, R., Van Emerens K., Stoekbroekx, R. and Janssen, P.A.J. (1992). In vitro activity of pirodavir (R 77975), a substituted phenoxy-pyridazinamine with broad spectrum antipicornaviral activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* **36**, 100-106.
- Arya, V.P. (1983). Compound 78-788. *Drugs Fut.* **8**, 199-200.
- Asano, T., Ochiai, Y. and Hidaka, H. (1977). Selective inhibition of separated forms of human platelet cyclic nucleotide phosphodiesterase by platelet aggregation inhibitors. *Mol. Pharmacol.* **13**, 400-406.
- Assandri, A., Bellasio, E., Bernareggi, A., Cristina, T., Perazzi, A. and Odasso, G. (1985). Pharmacokinetics of a new antihypertensive pyrrolyl pyridazinamine (MDL-899) in the rat and the dog. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **35**, 508-513.
- ASTA Medica A. G. (1993). D-21151. *Drugs Fut.* **18**, 1107-1108.
- Baldoli, E., Bianchi, G., Corsico, N. and Di Francesco, G. F. (1985). Pharmacological studies of N-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-(4-morpholinyl)-3-pyridazinamine hydrochloride (MDL-899), a new long-acting antihypertensive vasodilator. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **35**, 818-826.
- Bambury, R.E., Feeley, D.T., Lawton, G.C., Weaver, J.M. and Wemple, J. (1984). Mesoionic pyridazine ribonucleosides. A novel biologically active nucleoside metabolite. *J. Med. Chem.* **27**, 1613-1621.
- Bandoh, K., Ishizuka, Y. and Sato, M. (1995). Effects of 3-[N-(2-Chlorobenzyl)amino]-6-(1H-imidazol-1-yl) pyridazine dihydrochloride on various aromatase enzyme systems and experimental breast cancer. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **45**, 897-900.
- Barrett, J.A., Meacham, R.H. Jr., Kelley, M.F., Graney, W.F. and Perrone, M. H. (1990a). Prinixodan (RGW-2938). *Cardiovasc. Drug. Rev.* **8**, 323-328.
- Barrett, J.A., Woltmann, R.F., Swillo, R.S., Kasiewski, C., Faith, W.C., Campbell, H.F. and Perrone, M.H. (1990b). Pharmacology of RGW-2938: A cardiostimulant agent with vasodilator activity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **16**, 537-545.
- Barrow, G.I., Higgins, P.G., Tyrrell, D.A.J. and Andries, K. (1990). An appraisal of the efficacy of the antiviral R 61837 in rhinovirus infections in human volunteers. *Antivir. Chem., Chemother.* **1**, 279-283.
- BASF AG. (1982). Amipizone. *Drugs Fut.* **7**, 714-715.
- Bayer, H. und Walter, W. (1984). *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 20 Auflage, p. 699. Hitzel Verlag Stuttgart.
- Bellasio, E., Campi, A., DiMola, N. and Baldoli, E. (1984). Antihypertensives. N-Pyrrol-1-yl-3-pyridazinamines. *J. Med. Chem.* **27**, 1077-1083.
- Berger, C., Meyer, W., Scholz, H. and Starbatty, J. (1985). Effects of benzimidazole derivatives pimobendan and 2-(4-hydroxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl) benzimidazole-HCl on phosphodiesterase activity and force of contraction in guinea-pig hearts. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **35(II)**, 1668-1673.
- Beyer Mears, B., Mistry, K., Diecke, F.P.J. and Cruz, E. (1996). Zopolrestat prevention of proteinuria, albuminuria and cataractogenesis in diabetes mellitus. *Pharmacology*, **52**, 292-296.
- Bitterman, H., Smith, B.A. and Lefer, A.M. (1988). Use of the novel cardiostimulant and vasodilator agent pimobendan in traumatic shock. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **38(II)**, 1389-1393.
- Biziere, K., Calassi, R., Chambon, J.P., Hallot, A. and Michaud, J.C. (1985a). SR 41378, a new potential hypnotic drug with anticonvulsant properties. *Brit. J. Pharmacol.* **84(Suppl.)**, 1-198.
- Biziere, K., Brochard, J., Chambon, J.P., Hallot, A. and Rodier, D. (1985b). CM-40907, a new potential antiepileptic drug with a broad spectrum of anticonvulsant activities. *Brit. J. Pharmacol.* **85(Suppl.)**, 1-384.
- Biziere, K., Chevallier, E., Kan, J.P., Wermuth, C.G. and Worms, P. (1985c). Neuropharmacological profile of SR 95191, a new atypical antidepressant drug with MAOI and dopaminomimetic properties. *Brit. J. Pharmacol.* **86(suppl.)**, 404.
- Bonte, J.P., Lesier, D. and Lespagnol, C. (1974). 6-Acylbenzoxazolinones. I. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **9**, 491-496.
- Bristol, J.A., Sircar, I., Moos, W.H., Evans, D.B. and Weissnar, R.E. (1984). Cardiostimulant agents. I. 4,5-Dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl) phenyl]-3(2H) pyridazinones: Novel positive inotropic agents for the treatment of congestive heart failure. *J. Med. Chem.* **27**, 1099-1103.
- Budavari, S. (1996). *The Merck Index*. 12th Ed. (a) No 6629(p. 1123); (b) No 9069(p. 1520); (c) No 9205(p.1547); (d) No 945(p. 157); (e) No 4798(p. 814). Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, N. J.
- Bussolari, J.C., Ramesh, K., Stoekler, J.D., Chen, S.F. and Panzica, R. P. (1993). Synthesis and biological evaluation of N⁴-substituted imidazo- and v-triazolo[4,5-d] pyridazine nucleosides. *J. Med. Chem.* **36**, 4113-4120.
- Carpi, C. and Dorigotti, L. (1974). Antihypertensive activity of a new 3-hydrazinopyridazine derivative: ISF-2123. *Brit. J. Pharm.* **52**, 459-464.
- Castaner, J. (1977). L-6150. *Drugs Fut.* **2**, 172-175.
- Castaner, J. and Blancafort, P. (1978). BB-S226. *Drugs Fut.* **3**, 180-182.
- Chambon, J.P., Brochard, J., Hallot, A., Heulme, M., Brodin, R., Roncucci, R. and Biziere, K. (1985). CM-40907: A structurally novel anticonvulsant in mice, rats and baboons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **233**, 836-844.

- Chapman, M.S., Minor, I., Rossmann, M.G., Diana, G.D. and Andries, K. (1991). Human rhinovirus 14 complexed with antiviral compound R 61837. *J. Mol. Biol.* **217**, 455-463.
- Chiba, T., Shibamura, S., Tanaka, M., Yamasaki, T., Hashimoto, H., Kurebayashi, Y., Kasai, Y., Ryokawa, Y., Tamura, K., Hirohashi, M. and Akashi, A. (1981). Anti-hypertensive and general pharmacological properties of budralazine. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **31**, 1980-1989.
- Clin-Midy. (1981). Minaprine, Cantor® *Drugs Fut.* **6**, 794.
- Clozel, J.P. and Hefti, F. (1988). Cilazapril prevents the development of cardiac hypertrophy and the decrease of coronary vascular reserve in spontaneously hypertensive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **11**, 568-572.
- Combs, D.W. (1993). Bemorandan and related pyridazinone cardiotonics. *Drugs Fut.* **18**, 139-144.
- Contreras, J.M., Rival, Y.M., Chayer, S., Bourguignon, J. J. and Wermuth, C.G. (1999) Aminopyridazines as acetylcholinesterase inhibitors. *J. Med. Chem.* **42**, 730-741.
- Curran, W.V. and Ross, A. (1974). 6-Phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones. A series of hypotensive agents. *J. Med. Chem.* **17**, 273-281.
- Ding, Y.A., Chang, S.T., Shieh, S.M. and Huang, W.C. (1988). Antihypertensive and renal effects of cilazapril and their reversal by angiotensin in renovascular hypertensive rats. *Clin. Sci.* **74**, 365-372.
- Dorigotti, L., Carpi, C., Bertoli, G. and Mairani, P.L. (1984). Effects of pildralazine alone and in combination on severe hypertension and cerebrovascular lesions in saline-drinking spontaneously hypertensive rats. *J. Med. Chem.* **34**, 876-879.
- Druey, J. (1958). Pyridazine in der Arzneimittelsynthese. *Angew. Chem.* **70**, 3-15.
- Druey, J. and Marxer, A. (1959). Hypotensive hydrazinophthalazines and related compounds. *J. Med. Pharm. Chem.* **1**, 1-9.
- Eldor, A., Vlodavsky, Z., Muller, T.H. and Eisert, W.G. (1986). Different effects of aspirin, dipyridamole and UD-CG 115 on platelet activation in a model of vascular injury: Studies with extracellular matrix covered with endothelial cells. *Thromb. Hemost.* **56**, 333-339.
- Evans, D.B. (1989). Overview of cardiovascular physiologic and pharmacologic aspects of selective phosphodiesterase peak III inhibitors. *Amer. J. Cardiol.* **63**, 9A-11A.
- Fischer, E. (1886). *Ann. Chem.* **236**, 147.
- Fujino, K., Sperelakis, N. and Solaro, R.J. (1988). Differential effects of d- and l-pimobendan on cardiac myofilament calcium sensitivity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **247**, 519-523.
- Gries, J., Schuster, J., Giertz, H., Lehmann, H.D., Lenke, D. and Worstmann, W. (1981). Pharmacology of amezinium, a novel antihypertensive drug. *Arzneim.-Forsch.(Drug Res.)* **31**, 1533-1543.
- Griffett, E.M., Kinnon, S.M., Kumar, A., Lecker, D., Smith, G.M. and Tomich, E.G. (1981). Effects of 6-[p-(4-phenylacetyl)piperazin-1-yl]-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone (CCI 17810) and aspirin on platelet aggregation and adhesiveness. *Brit. J. Pharmacol.* **72**, 697-705.
- Guengerich, F.P. (1984). Cardiotoxic agents. I. 4,5-Dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl) phenyl]-3(2H) pyridazinones : Novel positive inotropic agents for the treatment of congestive heart failure. *J. Med. Chem.* **27**, 1099-1103.
- Hagiwara, M., Endo, T., Kanayama, T. and Hidaka, H. (1984). Effect of 1-(3-chloroanilino)-4-phenylphthalazine(MY-5445), a specific inhibitor of cyclic GMP phosphodiesterase on human platelet aggregation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **228**, 467-471.
- Hallot, A., Brodin, R., Merlier, J., Brochard, J., Chambon, J.P. and Biziere, K. (1986). Synthesis and activity of 6-aryl-3-(hydroxypolymethyleneamino) pyridazines in animal models of epilepsy. *J. Med. Chem.* **29**, 369-375.
- Hayden, F.G., Andries, K. and Janssen, P.A.J. (1992). Safety and efficacy of intranasal pirodavidir (R77975) in experimental rhinovirus infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* **36**, 727-730.
- Hayden, F.G., Hipskind, G.J., Woerner, D.H., Eisen, G.F., Janssens, M., Janssen, P.A.J. and Andries, K. (1995). Intranasal pirodavidir (R 77975) treatment of rhinovirus colds. *Antimicrob. Agents Chemother.* **39**, 290-295.
- Hayes, J.S., Pollock, G.D., Bowling, N., Wilson, H., Fletcher, M. and Robertson, D.W. (1986). Cardiovascular pharmacology of LY195115; a potent inotrope with vasodilator activity. *Fed. Proc.* **45**, 1049.
- Hillicr, K. (1978). Phthalazinol. *Drugs Fut.* **3**, 55-58.
- Honerjager, P., Heiss, A., Schafer-Korting, M., Schonsteiner, G. and Reiter, M. (1984). UD-CG 115, A cardiotoxic pyridazinone which elevates cyclic AMP and prolongs the action potential in guinea-pig papillary muscle. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **325**, 259-269.
- Hopkins, S.J. (1980). Prizidilol. *Drugs Fut.* **5**, 554-556.
- Hosono, M. and Taira, N. (1987). Cardiac and coronary vasodilator effects of the novel cardiotoxic agent, MCI-154, assessed in isolated, blood-perfused dog heart preparations. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **10**, 692-698.
- Jafri, S.M., Burlew, B.S., Goldberg, A.D., Rogers, A. and Goldstein, S. (1986). Hemodynamic effects of new type III phosphodiesterase inhibitory (CI-914) for congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* **57**, 254-259.
- Janssen Pharmaceutical NV. (1992). Pirodavidir. *Drugs Fut.* **17**, 997-998.
- Kan, J. P., Steinberg, R., Leclercq, J., Worms, P. and Biziere, K. (1988). Monoamine oxidase-inhibiting properties of SR 95191, a new pyridazine derivative, in the rat: Evidence for selective and reversible inhibition of monoamine oxidase type A in vivo but not in vitro. *J. Neurochem.* **50**, 1137-1141.
- Kasztreiner, E., Matyus, P., Rabloczky, G. and Jaszlits, L. (1989). *Drugs Fut.* **14**, 622-624.
- Katayama, S., Narimatsu, A., Suzuki, R., Iijima, T. and Taira, N. (1987). Changes in membrane potentials and currents of ventricular cells of the guinea pig heart by a new cardiotoxic drug, MCI-154. *Jap. J. Pharmacol.* **44**, 481-488.
- Katz, D.J., Wise, D.S. and Townsend, L.B. (1982). Synthesis of pyridazine analogues of the naturally occurring nucleosides

- cytidine, uridine, deoxycytidine, and deoxyuridine. *J. Med. Chem.* **25**, 813-821.
- Kauffman, R.F., Robertson, D.W., Franklin, R.B., Sandusky, G.E. Jr., Dies, F., McNay, J.L. and Hayes, J.S. (1990). Indolidan: A potent, long-acting cardiotoxic and inhibitor of type IV cyclic AMP phosphodiesterase. *Cardiovasc. Drug. Rev.* **8**, 303-322.
- Kitada, Y., Narimatsu, A., Matsumura, N. and Endo, M. (1987). Contractile proteins: Possible targets for the cardiotoxic action of MCI-154, a novel cardiotoxic agent? *Eur. J. Pharmacol.* **134**, 229-231.
- Koch, H. (1985). Mopidralazine. *Drugs Fut.* **10**, 634-635.
- Konno, K., Konaka, K. and Ueno, A. (1981). Hypotensive and cardiovascular action of budralazine in unanesthetized and unrestrained dogs. *Azmeim.-Forsch. (Drug Res.)* **31**, 1072-1075.
- Krentz, A.J., Honigsberger, L., Ellis, S.H., Hardman, M. and Natrass, M. A. (1992). A 12 month randomized controlled study of aldose reductase inhibitor ponalrestat in patients with chronic symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetic Med.* **9**, 463-469.
- Kung, M., Bangs, S.E., Gordo, E.E., Barker, K.B. and Diamond, L. (1987). The effect of oral zindotrine (MDL-257), a bronchial smooth muscle, on histamine airways responsiveness in asymptomatic asthmatics. *Ann. Allergy*, **59**, 201-206.
- Kwon, S.K. (1996). Synthesis of 1,2-diazine derivatives. *Duksung Bull. Pharm. Sci.* **7**, 121-151.
- Lanza, F., Beretz, A., Stierle, A., Corre, G. and Cazenave, J. P. (1987). Cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors prevent aggregation of human platelets by raising cyclic AMP and reducing cytoplasmic free calcium mobilization. *Thromb. Res.* **45**, 477-484.
- Lecker, D. and Kumar, A. (1980). Effects of 6-[p-(4-phenylacetyl)piperazin-1-yl]-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone (CCI 17810) and aspirin on experimental arterial thrombosis in rats. *Thromb. Haemost.* **14**, 9-11.
- Lehmann, H.U. (1976). Das antihypertensive Wirkprinzip von Pyridopyridazin (BQ 22-708), einem neuen Antihypertensivum. *Z. Kardiol.* **65**(Suppl. 3), 167-172.
- Lehmann, H.U. (1977). Zur Wirkung eines Pyridopyridazin-Derivats als potentes Antihypertensivum. *Med. Klin.* **72**, 1203-1207.
- Lehmann, H.D., Gries, J. and Lenke, D. (1981). LU-23051, a new potent inhibitor of platelet aggregation. *Thromb. Haemost.* **46**, 413-418.
- Lippa, A.S., Coupet, J., Greenblatt, E.N., Klepner, C. A. and Beer, B. (1979). A synthetic non-benzodiazepine ligand for benzodiazepine receptors: A probe for investigating neuronal substrates of anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **11**, 99-106.
- Maseri, A. (1976). Systemic and coronary haemodynamic effects of the new hypotensive drug L 6150. *J. Int. Med. Res.* **4**, 402-409.
- McEvoy, F.J. and Allen, G.R., Jr. (1974). 6-(Substituted phenyl)-5-substituted-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones. *J. Med. Chem.* **17**, 281-286.
- McFadden, J.P. (1989). Sulfamethoxypyridazine for dermatitis herpetiformis, linear IgA disease and cicatricial pemphigod. *Br. J. Dermatol.* **121**, 759-962.
- McNay, J.L., DeSante, K.A. and Hamilton, M. (1990). Clinical pharmacology of a new positive inotrope/vasodilator: Indolidan. *Clin. Pharmacol. Ther.* **47**, Abst 11-93.
- Meade, E.A., Wotring, L.L., Drach, J.C. and Townsend, L.B. (1992). Synthesis, antiproliferative, and antiviral activity of certain 4-aminopyrrolo[2,3-d]pyridazine nucleosides: an entry into a novel series of adenosine analogues. *J. Med. Chem.* **35**, 526-533.
- Meanwell, N.A. and Seiler, S.M. (1990). Inhibitors of platelet cAMP phosphodiesterase. *Drugs Fut.* **15**, 369-390.
- Mikashima, H., Nakao, T. and Goto, K. (1983). Y-590 (a new pyridazinone derivative), a potent anti-thrombotic agent-I. Effect on platelet function. *Thromb. Res.* **31**, 599-609.
- Mikashima, H., Nakao, T., Goto, K., Ochi, H., Yasuda, H. and Tsumagari, T. (1984). Y-590 (A new pyridazinone derivative), a potent anti-thrombotic agent-II. Inhibition of platelet phosphodiesterase. *Thromb. Res.* **35**, 589-594.
- Mills, D. C. B. and Smith, J. B. (1971). The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem. J.* **121**, 185-196.
- Moeremans, M., De Raeymaeker, M., Daneels, G., De Brabander, M., Aerts, F., Janssen, C. and Andries, K. (1992). Study of the parameters of binding of R 61837 to human rhinovirus 9 and immunobiochemical evidence of capsid-stabilizing activity of the compound. *Antimicrob. Agents Chemother.* **36**, 417.
- Moersdorf, P. and Engler, H. (1989). HE-30582, *Drugs Fut.* **14**, 1161-1162.
- Moreau, S., Coudert, P., Rubat, C., Gardette, D., Vallee-Goyet, D., Couquelet, J., Bastide, P. and Tronche, P. (1994). Synthesis and anticonvulsant properties of new benzylpyridazine derivatives. *J. Med. Chem.* **37**, 2153-2160.
- Moussavi, Z., Depreux, P. and Lesieur, D. (1991). An alternative synthesis of cardiotoxic 6-(3,4-dihydro-3-oxo-1,4[2H]-benzoxazin-7-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-5-methylpyridazin-3-ones. *Synth. Commun.* **21**, 271-278.
- Mulinari, R.A., Gouni, I., Gavras, I. and Gavras, H. (1988). Acute effects of the new antitensin-converting enzyme inhibitor cilazapril: A pilot study. *J. Clin. Pharmacol.* **28**, 660-663.
- Mylari, B.L., Larson, E.R., Beyer, T.A., Zembrowski, W.J., Aldinger, C.E., Dee, M.F., Siegel, T.W. and Singleton, D.H. (1991). Novel potent aldose reductase inhibitors: 3,4-dihydro-4-oxo-5-(trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl[methyl]-1-phthalazine acetic acid(zopolrestat) and congeners. *J. Med. Chem.* **34**, 108-122.
- Nakamura, Y., Nakamura, K., Matsukura, T. and Nakamura, K. (1988). Vascular angiotensin converting enzyme activity in spontaneously hypertensive rats and its inhibition with cilazapril. *J. Hypertens.* **6**, 105-110.
- Narimatsu, A., Kitada, Y., Satoh, N., Suzuki, R. and Oku-

- shima, H. (1987). Cardiovascular pharmacology of 6-[4-(4'-pyridyl)aminophenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone hydrochloride, a novel and potent cardiostimulant agent with vasodilator properties. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **37**, 398-406.
- Oates, P.J. and Ellery, C.A. (1992). Aldose reductase inhibitor zopolrestat prevents elevated urinary albumin excretion in diabetic rats. *Diabetes*, **41(Suppl.)**, Abst. 434.
- Pendleton, R.G., Barrett, J.A., Bauer, K. and Perrone, M.H. (1987). Determination of the oral efficacy of RGW-2938 in conscious chronically instrumented dogs. *Pharmacologist*, **29**, Abs 168.
- Piaz, V.D., Giovannoni, M.P. and Castellana, C. (1997). Novel heterocyclic-fused pyridazinones as potent and selective phosphodiesterase IV inhibitors. *J. Med. Chem.* **40**, 1417-1421.
- Pifferi, G., Parravinici, F., Carpi, C. and Dorigotti, L. (1975). Synthesis and antihypertensive properties of new 3-hydrazinopyridazine derivatives. *J. Med. Chem.* **18**, 741-746.
- Prop, G. and Doppelfeld, I.S. (1985). Motapizone(NAT 05-239)-cardiovascular and antithrombotic activity. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* **329**, R 61.
- Prop, G., Borbe, H.O. and Hilboll, G. (1986). Motapizone. *Drugs Fut.* **11**, 24-35.
- Prous, J., Mealy, N. and Castaner, J. (1995). Zopolrestat. *Drugs Fut.* **20**, 33-36
- Ratner, P.H., Findlay, S.R., Hampel, F., Van Bavel, J., Widlitz, M.D. and Freitag, J.J. (1994). A double blind, controlled trial to assess the safety and effect of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **94**, 818-822.
- Regan, J.W., Roeske, W.R., Malick, J.B., Yamamura, S.H. and Yamamura, H.I. (1981). γ -Aminobutyric acid enhancement of CL-218,872 affinity and evidence of benzodiazepine receptor heterogeneity. *Mol. Pharmacol.* **20**, 477-483.
- Reicheneder, F., Burger, T.F., Koenig, H., Kropp, R., Lietz, H., Thyges, M. and Wiersdorf, W.W. (1981). Amezinium : synthesis and radioactive labelling. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **31**, 1529-1533.
- Robertson, D.W., Krushinski, J.H. and Beedle, E.E. (1986). Dihydropyridazinone cardiostimulants: the discovery and inotropic activity of 1,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-(1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-2H-indol-2-one. *J. Med. Chem.* **29**, 1832-1840.
- Rubat, C., Coudert, P., Bastide, P. and Tronche, P. (1988). Antidepressant activity of new 3-amino-5-disubstituted benzylidene-6-methyl-(4H)-pyridazine derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 5000-5003.
- Sanchez, R.A., Traballi, C.A., Barclay, C.A., Gibert, H.B., Muscara, M., Giannone, C. and Moledo, L.I. (1988). Antihypertensive, enzymatic and hormonal activity of cilazapril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with mild to moderate essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **11**, 230-234.
- Sato, M., Ishizuka, Y., Kataoka, M. and Yamaguchi, A. (1980). The mechanism of action of 4-ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M73101). *Jap. J. Pharmacol.* **30(Suppl.)**, 1-90.
- Schaffler, K., Wauschkuhn, C.H. and Gierend, M. (1991). Analgesic potency of a new anticonvulsant drug versus acetyl salicylic acid via laser somatosensory evoked potentials. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **41**, 427-435.
- Scheld, H.H., Fritsche, R., Schlepper, M. and van Meel, J.C. A. (1989). Pimobendan increases calcium sensitivity of skinned human papillary muscle fibers. *J. Clin. Pharmacol.* **29**, 360-365.
- Schmid, K., Kueng, W., Riess, W., Dollery, C.T. and Harland, S. J. (1981). Metabolism of hydralazine in man. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **31**, 1141-1147.
- Semeraro, C., Dorigotti, L., Banfi, S. and Carpi, C. (1981). Pharmacological studies on cadralazine: A new antihypertensive vasodilator drug. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **31**, 455-467.
- Shibata, S., Satake, N., Hester, R.K., Kurahashi, K. and Ito, M. (1988). The mode of vasoconstrictor action of a pyridazinone derivative (MCI-154), a new cardiostimulant agent, on contractile responses induced by α -adrenoceptor agonists and ^{45}Ca influx in isolated vascular smooth muscles. *Eur. J. Pharmacol.* **145**, 113-121.
- Shionoiri, H., Gotoh, E., Takagi, N., Takeda, K., Yabana, M. and Kaneko, Y. (1988). Antihypertensive effects and pharmacokinetics of single and consecutive doses of cilazapril in hypertensive patients with normal and impaired renal function. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **11**, 242-249.
- Sim, A.K., McGraw, A.P., Borbe, H.O. and Wetzig, H. (1985). Motapizone (NAT 05-239), a novel antihypertensive drug with potent antithrombotic activity. *Thromb. Haemost.* **54**, 210-215.
- Sircar, I., Duell, B.L., Bobowski, G., Bristol, J.A. and Evans, D.B. (1985). Cardiostimulants. 2. Synthesis and structure-activity relationships of 4,5-dihydro-6-[4-(2H-imidazo-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinones: A new class of positive inotropic agents. *J. Med. Chem.* **28**, 1405-1411.
- Sisca, T.S. (1983). Cinoxacin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of urinary tract infections. *Drugs*, **25**, 533-569.
- Sittig, M. (1977). *Pesticides Process Encyclopedia*, p. 350-351. Noyes Data Corporation, N. J. USA,
- Steffen, R.P., Weishaar, R.E., Evans, D.B. and Kaplan, H.R. (1986). Imazodan (CI-914). New Cardiovascular Drugs. A *Scrabine(Ed.)*, pp 81-105. Ravens Press: New York,
- Steiner, G., Gries, J. and Lenke, D. (1981). Synthesis and antihypertensive activity of new 6-heteroaryl-3-hydrazinopyridazine derivatives. *J. Med. Chem.* **24**, 59-63.
- Stribling, D., Mirrless, D.J., Harrison, H.E. and Earl, D.C.N. (1985). Properties of ICI 128,436, a novel aldose reductase inhibitor, and its effects on diabetic complications in the rat. *Metab.* **34**, 336-344.
- Szilagyi, G., Kasztreiner, E., Matyus, P., Kosary, J., Czako, K., Cseh, G., Huszty, Z., Tardos, L., Kosa, E. and Jaszlit, L. (1984). Synthesis and antihypertensive activity of novel

- substituted-3-pyridazinylhydrazones. *Eur. J. Med. Chem.* **19**, 111-117.
- Tasaka, K. and Akagi, M. (1979). Anti allergic properties of new histamine antagonist, 4-(p-chlorobenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H) phthalazinone hydrochloride (azelastine). *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **29**, 488-493.
- Thyes, M., Lehmann, H.D., Gries, J., Konig, H., Kretzschmar, R., Kunze, J., Lebkucher, R. and Lenke, D. (1983). 6-Aryl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones. A new class of compounds with platelet aggregation inhibiting and hypotensive activities. *J. Med. Chem.* **26**, 800-807.
- Tisler, M. and Stanovnik, B. (1968). Pyridazine, *Advances in heterocyclic chemistry*, edited by Katritzky, A. R. and Boulton, A.J. Vol. 9. p. 211-320. Academic Press. New York, San Francisco, London.
- Unterhalt, B. (1978). Endralazine. *Drugs Fut.* **5**, 375-376.
- Van Brummelen, P., Buhler, F.R., Kiowski, W., Bolli, P. and Bertel, O. (1979). Anhypertensive efficacy of a new long acting vasodilator, ISF 2469, in combination with a beta-blocker and a diuretic. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* **17**, 380-385.
- Ward, W.H.J., Sennitt, C.M., Ross, H., Dingle, A., Timms, D., Mirrless, D.J. and Tuffin, D.P. (1990). Ponalrestat : A potent and specific inhibitor of aldose reductase. *Biochem. Pharmacol.* **39**, 337-346.
- Warner-Lambert/Parke-Davis. (1985). CI-930. *Drugs Fut.* **10**, 449-450.
- Weishaar, R.E., Burrows, S.D., Kobylarz, D.C., Quade, M. M. and Evans, D. (1986). Multiple forms of cyclic nucleotide phosphodiesterase in cardiac and smooth muscle and in platelets. Isolation, characterization, and effects of various reference phosphodiesterase inhibitors and cardiostimulants. *Biochem. Pharmacol.* **35**, 787-800.
- Wermuth, C.G., Schlewer, G., Bourguignon, J.J., Maghioros, G., Bouchet, M.J., Moire, C., Kan, J.P., Worms, P. and Biziere, K. (1989). 3-Aminopyridazine derivatives with atypical antidepressant, serotonergic, and dopaminergic activities. *J. Med. Chem.* **32**, 528-537.
- White, W.B., McCabe, E.J., Hager, D. and Schulman, P. (1988). The effects of the long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitor cilazapril on casual, exercise, and ambulatory blood pressure. *Clin. Pharmacol. Ther.* **44**, 173-178.
- Wilson, D.K., Tarle, I., Petrash, J.M. and Quioco, F.A. (1993). Refined 1.8 Angstrom structure of human aldose reductase complexed with the potent inhibitor zopolrestat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **90**, 9847-9851.
- Wolf, E.W. (1981). *Bruger's Medicinal Chemistry*, 4th. Ed. Vol. III, pp 317-318. John Wiley, New York.
- Yamada, T., Nobuhara, Y., Shimamura, H., Yoshihara, K., Yamaguchi, A. and Ohki, M. (1981). Studies on new antiulcer agents. I. Synthesis and antisecretory activity of pyridazine derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **29**, 3433-3439.
- Yukimura, T., Miura, K., Tanaka, M., Higashio, T., Sakaguchi, S., Kuroda, K. and Yamamoto, K. (1988). Effects of cadralazine on systemic blood pressure, renal function and plasma renin activity in anesthized dogs. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **38**, 25-28.