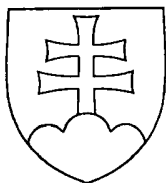


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

168-99

- (22) Dátum podania: 01.08.97
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 196 32 549.8
(32) Dátum priority: 13.08.96
(33) Krajina priority: DE
(40) Dátum zverejnenia: 10.12.99
(86) Číslo PCT: PCT/EP97/04191, 01.08.97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

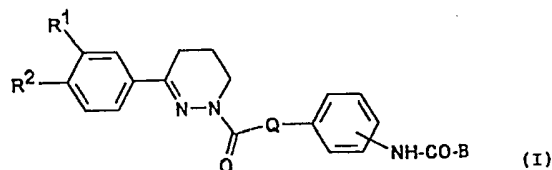
C 07D 237/04
C 07D 401/12
C 07D 403/12
C 07D 417/12
C 07D 413/12
C 07D, 405/12
A 61K 31/50

- (71) Prihlasovateľ: MERCK PATENT GmbH, Darmstadt, DE;
(72) Pôvodca vynálezu: Rochus Jonas, Darmstadt, DE;
Beier Norbert, Reinheim, DE;
Kluxen Franz-Werner, Darmstadt, DE;
Wolf Michael, Darmstadt, DE;
(74) Zástupca: Bušová, Ursínyová, Bušo, Advokátska kancelária, Tobručká 6, 811 02 Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Derivát arylalkanoylpyridazínu, spôsob jeho prípravy a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje**

(57) Anotácia:

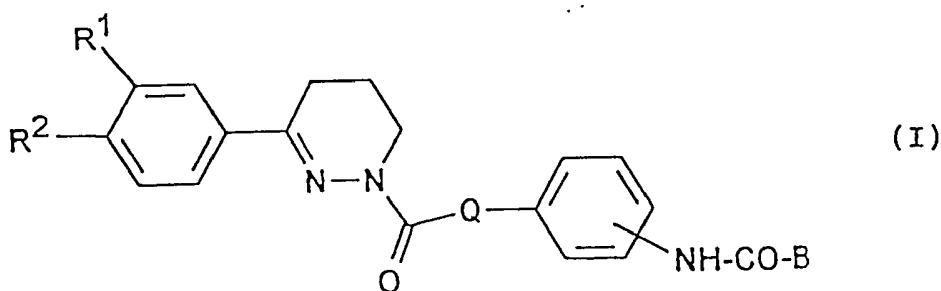
Je opísaný derivát arylalkanoylpyridazínu všeobecného vzorca (I), kde B znamená skupinu A, OA, NH₂, NHA, NAA' alebo nenasýtený heterocyklus s 1 až 4 atómami N, O a/alebo S, substituovaný prípadne 1 až 3 skupinami zo súboru Hal, A a/alebo OA, Q chýba alebo znamená C₁₋₆alkylén, R¹, R² znamenajú od seba nezávisle OH, OR⁵, -S-R⁵, -SO-R⁵, -SO₂-R⁵, Hal, -NO₂, -NH₂, NHR⁵ alebo -NR⁵R⁶, R¹ a R² znamenajú spolu tiež -O-CH₂-O-, R⁵ a R⁶ znamenajú od seba nezávisle A, C₃₋₇cykloalkyl, metylénC₄₋₈cykloalkyl alebo C₂₋₈alkenyl, A, A' znamenajú od seba nezávisle C₁₋₁₀alkyl substituovaný prípadne 1 až 5 F a/alebo Cl, Hal znamená F, Cl, Br alebo J, a jeho fyziologicky vhodné soli. Ďalej je opísaný spôsob jeho prípravy, farmaceutický prostriedok s jeho obsahom a použitie tohto derivátu ako brzdiacej látky fosfodiesterázy IV na liečenie astmy, alergií, zápalových ochorení, autoimunitných chorôb a reakcií odmietania transplantátov.



Derivát arylalkanoylpyridazínu, spôsob jeho prípravy a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátu arylalkanoylpyridazínu všeobecného vzorca I



kde znamená

B skupinu A, OA, NH₂, NHA, NAA' alebo nenasýtenú heterocyklickú skupinu s 1 až 4 atómami dusíka, kyslíka a/alebo síry, substituovanú prípadne jednou, dvoma alebo tromi skupinami zo súboru zahŕňajúceho Hal, A a/alebo OA,

Q chýba alebo znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R¹, R² na sebe nezávisle hydroxylovú skupinu, skupinu OR⁵, -S-R⁵, -SO-R⁵, -SO₂-R⁵, Hal, -NO₂, -NH₂, NHR⁵ alebo -NR⁵R⁶,

R¹ a R² spolu dohromady tiež -O-CH₂-O-,

R⁵ a R⁶ na sebe nezávisle skupinu A, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, metylencykloalkylovú skupinu s 4 až 8 atómami uhlíka alebo alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka,

A, A' na sebe nezávisle alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka substituovanú prípadne jedným až piatimi atómami fluóru a/alebo chlóru,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

a jeho fyziologicky vhodné soli.

Doterajší stav techniky

1-Benzoyltetrahydropyridazíny ako progesterónové receptorové ligandy sú opísané napríklad v J. Med. Chem. 38, str. 4878 (1995).

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové zlúčeniny s hodnotnými vlastnosťami, najmä zlúčeniny, ktoré by sa mohli použiť na výrobu liečiv.

Podstata vynálezu

Zistilo sa, že zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli majú pri dobrej znášateľnosti hodnotné farmaceutické vlastnosti.

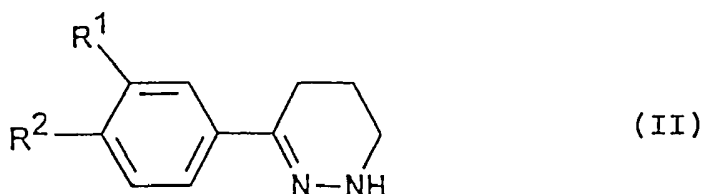
Osobitne vykazujú brzdenie fosfodiesterázy IV a môžu sa preto používať na ošetrovanie astmatických ochorení. Antiastmatické pôsobenie sa môže stanoviť spôsobom, ktorý opísal T. Olsson (Acta allergologica 26, str. 438 až 447, 1971).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I vykazujú okrem toho brzdiace pôsobenie na vytváranie tumorového nekrózového faktoru (TNF) a sú preto vhodné na ošetrovanie alergických a zápalových ochorení, autoimunitných chorôb a reakcií odmietania transplantátov. Okrem toho sa môžu používať na ošetrovanie porúch pamäti.

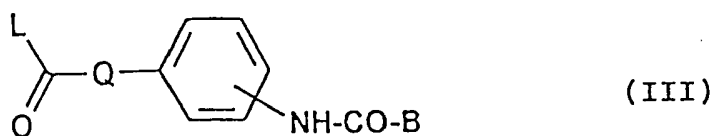
Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu používať ako liečivovo pôsobiace látky v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Okrem toho sa môžu používať ako medziprodukty na výrobu ďalších liečivove pôsobiacich účinných látok.

Podstatou vynálezu sú preto zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli.

Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I a ich soli spočíva podľa vynálezu v tom, že sa zlúčenina všeobecného vzorca II

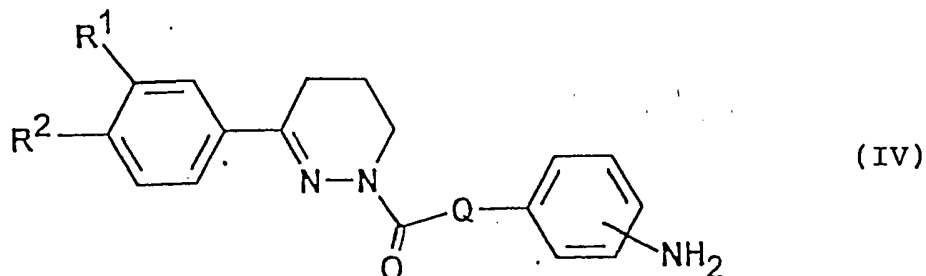


kde R^1 a R^2 majú hore uvedený význam, necháva reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde B a Q majú hore uvedený význam a L znamená atóm chlóru, brómu alebo hydroxylovú skupinu alebo reaktívne esterifikovanú hydroxylovú skupinu, alebo

sa zlúčenina všeobecného vzorca IV



kde R^1 a R^2 majú hore uvedený význam, necháva reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca V



kde B má hore uvedený význam a L znamená atóm chlóru, brómu alebo hydroxylovú skupinu alebo reaktívne esterifikovanú hydroxylovú skupinu, a/alebo

sa zásaditá zlúčenina všeobecného vzorca I spracovaním kyselinou premieňa na svoju soľ.

Jednotlivé symboly R^1 , R^2 , B, Q a L majú pri všeobecných vzorcoch I, II, III, IV a V uvedený význam, pokiaľ to nie je uvedené inak.

Symbol A a A' znamená s výhodou alkylovú skupinu, ďalej s výhodou alkylovú skupinu substituovanú 1 až 5 atómami fluóru a/alebo chlóru.

V uvedených všeobecných vzorcoch je alkylová skupina s výhodou nerozvetvená a má 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 alebo 10 atómov uhlíka, s výhodou 1, 2, 3, 4 alebo 5 atómov uhlíka a predovšetkým to je skupina metylová a etylová, trifluórmetylová, pentafluóretylová alebo propylová, ďalej s výhodou skupina izopropylová, butylová, izobutylová, sek.-butylová,

terc.-butylová, avšak tiež n-pentylová, neopentylová alebo izopentylová skupina.

Cykloalkylová skupina má s výhodou 3 až 7 atómov uhlíka a je to s výhodou skupina cyklopropylová a cyklobutylová ďalej s výhodou skupina cyklopentylová alebo cyklohexylová a ďalej tiež skupina cykloheptylová.

Metyléncykloalkylová skupina má s výhodou 4 až 8 atómov uhlíka a je to s výhodou skupina metyléncyklopropylová a metyléncyklobutylová, ďalej s výhodou skupina metyléncyklopentylová alebo metyléncyklohexylová a ďalej tiež skupina metyléncykloheptylová.

Alkenylovou skupinou sa rozumie osobitne skupina vinylová, 1- alebo 2-propenylová, 1-butenylová, izobutenylová, sek.-butenylová, ďalej skupina 1-pentenylová, izopentenylová alebo 1-hexenylová skupina.

Alkylénová skupina je s výhodou nerozvetvená a je to s výhodou skupina metylénová alebo etylénová, ďalej tiež skupina propylénová alebo butylénová skupina.

Hal znamená s výhodou atóm fluóru, chlóru alebo brómu avšak tiež atóm jódu.

Skupiny symbolu R^1 a R^2 môžu byť rovnaké alebo rôzne a sú v polohe 3 alebo 4 fenylového kruhu. Sú to napríklad na sebe nezávisle skupina hydroxylová, $-S-CH_3$, $-SO-CH_3$, $-SO_2-CH_3$, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alebo spolu dohromady metyléndioxyskupina. Osobitne výhodne znamenajú však R^1 a R^2 metoxyskupinu, etoxyskupinu, propoxyskupinu, cyklopentoxyskupinu, avšak tiež fluórmtoxyskupinu, difluórmtoxyskupinu, trifluórmtoxyskupinu, 1-fluóretoxyskupinu, 2-fluóretoxysku-

pinu, 1,2-difluóretoxyskupinu, 2,2-difluóretoxyskupinu, 1,2,2-trifluóretoxyskupinu alebo 2,2,2-trifluóretoxyskupinu.

Skupinou B je s výhodou skupina 2- alebo 3-furylová, 2- alebo 3-tienylová, 1-, 2- alebo 3-pyrolylová, 1-, 2-, 4- alebo 5-imidazolylová, 1-, 3-, 4- alebo 5-pyrazolylová, 2-, 4- alebo 5-oxazolylová, 3-, 4- alebo 5-izoxazolylová, 2-, 4- alebo 5-tiazolylová, 3-, 4- alebo 5-izotiazolylová, 2-, 3- alebo 4-pyridylová, 2-, 4-, 5- alebo 6-pyrimidinylová, ďalej s výhodou skupina 1,2,3-triazol-1-, -4- alebo -5-ylová, 1,2, 4-triazol-1-, -3- alebo -5-ylová, 1- alebo 5-tetrazolylová, 1,2,3-oxadiazol-4- alebo -5-ylová, 1,2,4-oxadiazol-3- alebo -5-ylová, 1,3,4- tiadiazol-2- alebo -5-ylová, 1,2,4-tiadiazol-3- alebo -5-ylová, 1,2,3-tiadiazol-4- alebo -5-ylová, 3- alebo 4-pyridazínylová, pyrazinylová, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzofurylová, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzotienylová, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-indolylová, 1-, 2-, 4- alebo 5-benzimidazolylová, 2-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzoxazolylová, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzizoxazolylová, 2-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzotiazolylová, 2-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzizotiazolylová, 4-, 5-, 6- alebo 7- benz-2-1,3-oxadiazolylová, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-chinolylová, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-izochinolylová, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-chinolinylová, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-chinazolinylová skupina.

S výhodou znamená B ďalej skupinu metylovú etylovú, propylovú, n-butylovú, metoxyskupinu, etoxyskupinu, propoxyskupinu, N-metylaminoskupinu, N,N-dimetylaminoskupinu, N-etylaminoskupinu a N,N-dietylaminoskupinu,

Skupiny, ktoré sa vo všeobecných vzorcoch vyskytujú niekoľkokrát, môžu byť na sebe nezávisle rovnaké alebo odlišné.

Vynález sa teda týka najmä zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých aspoň jeden zo symbolov má hore uvedený výhodný

význam. Niektorými výhodnými skupinami zlúčenín všeobecného vzorca I sú nasledujúce zlúčeniny čiastkových vzorcov Ia až Id, kde osobitne neuvedené symboly majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, pričom však znamená vo všeobecných vzorcoch:

- Ia R^1 a R^2 na sebe nezávisle skupinu OA,
Q chýba a
B skupinu pyridinylovú, pyrazinylovú, pyrimidinylovú, tiazolylovú, imidazolylovú alebo izoxazolylovú,
- Ib R^1 a R^2 na sebe nezávisle skupinu OA,
Q skupinu metylénovú a
B skupinu pyridinylovú, pyrazinylovú, pyrimidinylovú, tiazolylovú, imidazolylovú alebo izoxazolylovú,
- Ic R^1 a R^2 spolu dohromady skupinu $-O-CH_2-O-$,
Q chýba a
B skupinu pyridinylovú, pyrazinylovú, pyrimidinylovú, tiazolylovú, imidazolylovú alebo izoxazolylovú,
- Id R^1 a R^2 na sebe nezávisle skupinu OA,
Q chýba a
B skupinu A alebo OA.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a východiskové látky na ich prípravu sa pripravujú známymi spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako je Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčných podmienok, ktoré sú pre menované reakcie známe a vhodné. Pritom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopísované varianty.

Vo východiskových látkach všeobecného vzorca II a IV majú R^1 , R^2 a Q hore uvedený význam, najmä hore uvedený výhodný význam.

V zlúčenine všeobecného vzorca III a IV znamená Q s výhodou metylénovú alebo etylénovú skupinu, ďalej tiež s výhodou propylénovú alebo butylénovú skupinu.

Vo východiskových látkach všeobecného vzorca III a V má B hore uvedený výhodný význam, pričom L znamená atóm chlóru, brómu alebo hydroxylovú skupinu alebo reaktívnu esterifikovanú hydroxylovú skupinu.

Pokiaľ L znamená reaktívnu esterifikovanú hydroxylovú skupinu, znamená s výhodou alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka (najmä metylsulfonyloxyskupinu) alebo arylsulfonyloxyskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka (najmä fenylsulfonyloxyskupinu alebo p-tolylsulfonyloxyskupinu a ďalej tiež 2-naftalénsulfonyloxyskupinu).

Východiskové látky sa prípadne môžu tiež vytvárať in situ, to znamená, že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale reakčná zmes sa ihneď používa na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I. Inak je tiež možné uskutočňovať reakciu postupne.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu s výhodou pripravovať tak, že sa necháva reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II so zlúčeninami všeobecného vzorca III.

Východiskové látky všeobecného vzorca II a III sú sčasti známe. Pokiaľ nie sú známe, môžu sa pripravovať známymi spôsobmi.

Reakcia zlúčenín všeobecného vzorca II so zlúčeninami všeobecného vzorca III sa vykonáva v prítomnosti alebo v ne-

prítomnosti rozpúšťadla pri teplote približne -20 až približne 150°C, s výhodou 20 až 100°C.

Ako inertné rozpúšťadlá sú vhodné napríklad uhľovodíky ako hexán, petroléter, benzén, toluén alebo xylén; chlórované uhľovodíky ako trichlóretylén, 1,2-dichlóretán alebo tetra-chlórmétán, chloroform alebo dichlórmétán; alkoholy ako metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol alebo terc.-butanol; étery ako dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofuran (THF) alebo dioxán; glykolétery ako etylénglykolmonometyléter alebo etylénglykolmonoetyléter (metylglykol alebo etylglykol), etylénglykoldimetyléter (diglyme); ketóny ako acetón alebo butanón; amidy ako acetamid, dimetylacetamid, dimetylformamid (DMF); nitrily ako acetonitril; sulfoxidy ako dimetylsulfoxid (DMSO); sirouhlík; organické karboxylové kyseliny ako je kyselina mravčia alebo octová; nitrozlúčeniny ako nitrometán alebo nitrobenzén; estery ako etylacetát; alebo zmesi týchto rozpúšťadiel.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu ďalej získať tak, že sa necháva reagovať zlúčenina všeobecného vzorca IV so zlúčeninou všeobecného vzorca V. Východiskové látky všeobecného vzorca IV a V sú spravidla známe. Pokiaľ nie sú známe, môžu sa pripravovať známymi spôsobmi. Napríklad spôsob prípravy 1-benzoyltetrahydropyridazínu je opísaný v J. Med. Chem. 38, str. 4878 (1995).

V zlúčeninách všeobecného vzorca V znamená zvyšok -CO-L predaktivovanú karboxylovú kyselinu, najmä halogenid karboxylovej kyseliny.

Reakcia zlúčenín všeobecného vzorca IV so zlúčeninami všeobecného vzorca V sa vykonáva za rovnakých podmienok, pokiaľ ide o reakčný čas, teplotu a rozpúšťadlá ako reakcia zlúčenín všeobecného vzorca II so zlúčeninami všeobecného vzorca III.

Zásada všeobecného vzorca I sa môže kyselinou premieňať na príslušnú adičnú soľ s kyselinou, napríklad reakciou ekvivalentného množstva zásady a kyseliny v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol a následným odparením rozpúšťadla. Pre túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky nezávadné soli. Môžu sa používať anorganické kyseliny, ako sú kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina ortofosforečná, sulfamínová kyselina a organické kyseliny, najmä alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo heterocyklické jednosýtné alebo niekoľkosýtné karboxylové, sulfónové alebo sírové kyseliny, ako sú kyselina mravčia, octová, propiónová, pivalová, dietyloctová, malónová, jantárová, pimelová, fumarová, maleínová, mliečna, vínna, jablčná, citrónová, glukónová, askorbová, nikotínová, izonikotínová, metánsulfónová, etánsulfónová, etánsulfónová, 2-hydroxyetánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, naftalénmonosulfónová a naftaléndisulfónová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, napríklad pikráty, sa môžu používať na izoláciu a/alebo čistenie zlúčenín všeobecného vzorca I.

Na druhej strane sa prípadne voľná zásada všeobecného vzorca I zo svojich solí môže uvoľňovať zásadami (ako je napríklad hydroxid alebo uhličitan sodný alebo draselný).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky nezávadné soli sa môžu používať na výrobu farmaceutických prostriedkov, najmä nechemickou cestou. Za týmto účelom sa môžu premieňať na vhodnú dávkovaciu formu s aspoň jedným pevným alebo kvapalným a/alebo polokvapalným nosičom alebo pomocnou látkou a prípadne v zmesi s jednou alebo s niekoľkými inými účinnými látkami.

Vynález sa preto tiež týka liečiv všeobecného vzorca I a ich fyziologicky vhodných solí ako brzdiacich látok fosfodiesterázy IV.

Vynález sa ďalej tiež týka farmaceutických prostriedkov, obsahujúcich aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I, a/alebo jej fyziologicky vhodnú soľ.

Tieto prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako nosiče prichádzajú do úvahy anorganické alebo organické látky, ktoré sú vhodné na enterálne (napríklad orálne) alebo na parenterálne alebo topické podávanie a ktoré nereagujú sa zlúčeninami všeobecného vzorca I, ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylalkoholy, alkylénglykoly, polyetylénglykoly, glyceríntriacetát, želatína, uhľohydráty, ako je laktóza alebo škroby, stearát horečnatý, mastenec a vazelína. Na orálne použitie sa hodia najmä tablety, pilulky, dražé, kapsuly, prášky, granuláty, sirupy, šťavy alebo kvapky, na rektálne použitie čapíky, na parenterálne použitie roztoky, najmä olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, na topické použitie masti, krémy alebo púdre. Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu napríklad používať na prípravu vstrekovateľných prostriedkov. Prostriedky sa môžu sterilizovať a/alebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú klzné činidlá, konzervačné, stabilizačné činidlá a/alebo namáčačlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, tlmivé roztoky, farbivá, chuťové prísady a/alebo ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky nezávadné soli sa môžu používať na liečbu chorôb, pri ktorých vedie zvýšenie hladiny cykloadenozínmonofosfátu (cAMP) k brzdeniu alebo k zabráneniu zápalu a svalového napätia. Zlú-

čieniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sú osobitne vhodné na ošetrovanie alergií, astmy, chronickej bronchitídy, atopickej dermatitídy, psoriázy a iných kožných a autoimunitných ochorení.

Vynález objasňujú, žiadnym spôsobom však neobmedzujú nasledujúce príklady praktického rozpracovania. Teploty sa uvádzajú vždy v stupňoch Celzia. Výraz "spracovanie obvyklým spôsobom" v nasledujúcich príkladoch praktického rozpracovania znamená:

Prípadne sa pridáva voda, prípadne podľa konštitúcie konečného produktu sa hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom alebo dichlórmetánom, vykonáva sa oddelenie, vysušenie organickej fázy síranom sodným, odparenie a čistenie chromatografiou na silikagéli a/alebo kryštalizáciou.

Hmotová spektrometria (MS): EI (elektrónový ráz-ionizácia) M^+
FAB (bombardovanie rýchlymi atómami) $(M+H)^+$

Príklady rozpracovania vynálezu

Príklad 1

Suspenzia 4,70 g 3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazínu ("A") v 150 ml tetrahydrofuránu sa zmieša s 2,24 g terc.-butylátu draselného a mieša sa počas 30 minút. Pridá sa 7,3 g N-nikotinoylaminobenzoylchloridu a mieša sa počas 10 hodín pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni a reakčná zmes sa spracuje obvyklým spôsobom. Získa sa 1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazín hydrochlorid s teplotou topenia 239°C (za rozkladu).

Obdobne sa získa reakciou "A"

s 4-izonikotinoylaminobenzoylchloridom 1-(4-izonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín hydrochlorid s teplotou topenia 247°C (za rozkladu).

Príklad 2

Roztok 2,0 g 1-(4-aminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín s teplotou topenia 197°C [získateľný katalytickou hydrogenáciou 1-(4-nitrobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazínu s teplotou topenia 203°C v 150 ml tetrahydrofuránu v prítomnosti 3,5 g Raney-niklu pri teplote miestnosti] a 1,6 ml pyridínu v 150 ml acetonitrilu sa zmieša s 1,2 g nikotinoylchlorid hydrochloridu a mieša sa počas dvoch hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni a reakčná zmes sa spracuje obvyklým spôsobom. Po prekryštalizovaní sa získa 1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín hydrochlorid s teplotou topenia 239°C (za rozkladu).

Obdobne sa získajú reakciou nasledujúcich "aminoderivátov"

1-(3-aminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín s teplotou topenia 168°C,

1-(2-aminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín, s teplotou topenia 154°C,

1-(3-aminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín, s teplotou topenia 168°C,

1-(3-aminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3,4-metyléndioxyfenyl)-1,4,5,6-tetra-
hydropyridazín,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3-metoxy-4-metylsulfonylfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3-trifluórmetyoxy-4-metoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

s nikotinoylchloridom nasledujúce zlúčeniny:

1-(3-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetyoxyfenyl)-1,4,5,6-
tetrahydropyridazín hydrochlorid s teplotou topenia 159°C
(za rozkladu,

1-(2-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetyoxyfenyl)-1,4,5,6-
tetrahydropyridazín,

1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1,4-
5,6-tetrahydropyridazín hydrochlorid s teplotou topenia 235°C,

1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxy-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín hydrochlorid s teplotou
topenia 224°C za (rozkladu),

1-(3-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxy-fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-metyléndioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-metoxy-4-metylsulfonyl-fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-trifluórmetoxy-4-metoxy-fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín.

Obdobne sa získajú reakciou hore uvedených "aminoderi-vátov" s izonikotinoylchloridom nasledujúce zlúčeniny

1-(4-izonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5-6-tetrahydropyridazín s teplotou topenia 247°C (za rozkladu),

1-(3-izonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5-6-tetrahydropyridazín hydrochlorid s teplotou topenia 175°C (za rozkladu),

1-(2-izonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-izonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín hydrochlorid s teplotou topenia 266°C,

1-(3-izonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-izonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxy-fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín hydrochlorid s teplotou topenia 244°C (za rozkladu),

1-(3-izonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-izonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-metyléndioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-izonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-metoxy-4-metylsulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-izonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-trifluórmetoxy-4-metoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín.

Obdobne sa získajú reakciou hore uvedených "aminoderivátov" s chloridom pikolínovej kyseliny nasledujúce zlúčeniny:

1-(4-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(2-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-metyléndioxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3-metoxo-4-metylsulfonyl-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3-trifluórmetoxo-4-metoxo-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín.

Obdobne sa získajú reakciou hore uvedených "aminoderi-
vátov" s chloridom furán-2-karboxylovej kyseliny nasledujúce
zlúčeniny:

1-(4-(furán-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxofenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(furán-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxofenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(2-(furán-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxofenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(furán-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxo-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(furán-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxo-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(furán-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-
4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(furán-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-
4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(furán-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-metyléndioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(furán-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-metoxy-4-metylsulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(furán-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-trifluórmetoxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín.

Obdobne sa získajú reakciou hore uvedených "aminoderivátov" s chloridom tiofén-2-karboxylovej kyseliny nasledujúce zlúčeniny:

1-(4-(tiofén-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(tiofén-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(2-(tiofén-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(tiofén-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(tiofén-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(tiofén-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(tiofén-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(tiofén-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-metyléndioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(tiofén-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-metoxo-4-metylsulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(tiofén-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-trifluórmetoxo-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín.

Obdobne sa získajú reakciou hore uvedených "aminoderivátov" s chloridom pyrazín-2-karboxylovej kyseliny nasledujúce zlúčeniny:

1-(4-(pyrazín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín s teplotou topenia 213°C,

1-(3-(pyrazín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín s teplotou topenia 204°C,

1-(2-(pyrazín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(pyrazín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín s teplotou topenia 186°C,,

1-(3-(pyrazín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(pyrazín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(pyrazín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(pyrazín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-metyléndioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(pyrazín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-metoxý-4-metyl-sulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(pyrazín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-trifluórmetoxy-4-metoxýfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín.

Obdobne sa získajú reakciou hore uvedených "aminoderivátov" s chloridom imidazol-4-karboxylovej kyseliny nasledujúce zlučieniny:

1-(4-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxýfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxýfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(2-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxýfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxýfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxýfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxýfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxýfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-metyléndioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-metoxi-4-metylsulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-trifluórmetoxy-4-metoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín.

Obdobne sa získajú reakciou hore uvedených "aminoderivátov" s chloridom 2,4-dimetyltiazol-5-karboxylovej kyseliny nasledujúce zlúčeniny:

1-(4-(2,4-dimetyltiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(2,4-dimetyltiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(2-(2,4-dimetyltiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(2,4-dimetyltiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(2,4-dimetyltiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(2,4-dimetyltiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(2,4-dimetyltiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(2,4-dimetyltiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-metyléndioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(2,4-dimetyltiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-metoxo-4-metylsulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(2,4-dimetyltiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-trifluórmetoxo-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín.

Obdobne sa získajú reakciou hore uvedených "aminoderivátov" s chloridom izoxazol-5-karboxylovej kyseliny nasledujúce zlúčeniny:

1-(4-(izoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(izoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(2-(izoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(izoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(izoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(izoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(izoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(izoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-metyléndioxy-fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(izoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-metoxo-4-metyl-sulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(izoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-trifluórmetoxy-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín.

Obdobne sa získajú reakciou hore uvedených "aminoderi-vátov" s chloridom pyrimidín-2-karboxylovej kyseliny nasle-dujúce zlúčeniny:

1-(4-(pyrimidín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxy-fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(pyrimidín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxy-fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(2-(pyrimidín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxy-fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(pyrimidín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxo-fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(pyrimidín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxo-fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(pyrimidín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(pyrimidín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(pyrimidín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-metyléndioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(pyrimidín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-metoxo-4-metylsulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(pyrimidín-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-trifluórmetoxy-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín.

Obdobne sa získajú reakciou hore uvedených "aminoderivátov" s chloridom pyrimidín-4-karboxylovej kyseliny nasledujúce zlúčeniny:

1-(4-(pyrimidín-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín s teplotou topenia 196°C,

1-(3-(pyrimidín-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(2-(pyrimidín-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimetoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(pyrimidín-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(pyrimidín-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(pyrimidín-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-(pyrimidín-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxofenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(pyrimidín-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-metyléndioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(pyrimidín-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-metoxy-4-metylsulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-(pyrimidín-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-trifluórmetoxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín.

Obdobne sa získajú reakciou nasledujúcich zlúčenín

1-(4-aminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-aminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(2-aminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-aminobenzylkarbonyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-aminobenzylkarbonyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-aminobenzylkarbonyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-aminobenzylkarbonyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-aminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-metyléndioxyxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-aminobenzylkarbonyl)-3-(3-metoxy-4-metylsulfonylfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-aminobenzylkarbonyl)-3-(3-trifluórmetyoxy-4-metoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

s nikotinoylchloridom nasledujúce zlúčeniny:

1-(4-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-
1-4,5,6-tetrahydropyridazín hydrochlorid s teplotou topenia
225°C,

1-(3-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(2-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3-etoxy-4-metoxy-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3-etoxy-4-metoxy-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3-cyklopentyloxy-
4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3-cyklopentyloxy-
4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-metyléndioxy-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3-metoxy-4-metyl-
sulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3-trifluórmetyoxy-4-metyoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín.

Obdobne sa získa reakciou 1-(4-aminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-dimetyoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazínu

s izonikotinoylchloridom

1-(4-izonikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-dimetyoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín hydrochlorid s teplotou topenia 209°C a

s etylesterom chlórmyvčej kyseliny

1-(4-etyoxykarbonylaminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-dimetyoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín s teplotou topenia 143°C.

Príklad 3

Roztok 2,0 g 1-(4-aminobenzoyl)-3-(3,4-dimetyoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín s teplotou topenia 197°C a 0,8 ml pyridínu v 160 ml dichlórmetánu sa zmieša s 0,6 g etylesteru chlórmyvčej kyseliny ("B") a mieša sa počas dvoch hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni a reakčná zmes sa spracuje obvyklým spôsobom. Po prekryštalizovaní zo systému izopropanol/petroléter sa získajú 2,2 g 1-(4-etyoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetyoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazínu s teplotou topenia 165°C.

Obdobne sa získajú reakciou nasledujúcich "aminoderivátov"

1-(3-aminobenzoyl)-3-(3,4-dimetyoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(2-aminobenzoyl)-3-(3,4-dimetyoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetra-
hydropyridazín,

1-(3-aminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetra-
hydropyridazín,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-aminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3,4-metyléndioxyfenyl)-1,4,5,6-tetra-
hydropyridazín,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3-metoxy-4-metylsulfonylfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3-trifluórmetoxy-4-metoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

so zlúčeninou "B"

1-(3-etoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín s teplotou topenia 181°C,

1-(2-etoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-etoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín s teplotou topenia 147°C,

1-(3-etoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-etoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín, s teplotou topenia 166°C,

1-(3-etoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-etoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-metyléndioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-etoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-metoxy-4-metylsulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-etoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-trifluórmetoxy-4-metoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín.

Obdobne sa získajú reakciou hore uvedených "aminoderivátov" a metylesteru chlórnmravčej kyseliny nasledujúce zlúčeniny:

1-(4-metoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín s teplotou topenia 226°C,

1-(3-metoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(2-metoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-metoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-metoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxifenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-metoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín, s teplotou topenia 168°C,

1-(3-metoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-metoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-metyléndioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-metoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-metoxy-4-metylsulfonyl-fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-metoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-trifluórmetyoxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín

Obdobne sa získajú reakciou hore uvedených "aminoderivátov" a acetylchloridu nasledujúce zlúčeniny:

1-(4-acetamidobenzoyl)-3-(3,4-dimetyoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín s teplotou topenia 230°C,

1-(3-acetamidobenzoyl)-3-(3,4-dimetyoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(2-acetamidobenzoyl)-3-(3,4-dimetyoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-acetamidobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metyoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-acetamidobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metyoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-acetamidobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metyoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(3-acetamidobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-acetamidobenzoyl)-3-(3,4-metyléndioxyfenyl)-1,4,5,6-
tetrahydropyridazín,

1-(4-acetamidobenzoyl)-3-(3-metoxy-4-metylsulfonylfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín,

1-(4-acetamidobenzoyl)-3-(3-trifluórmetyoxy-4-metoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazín.

Príklad 4

Roztok 2,0 g 1-(4-aminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazínu a 0,8 ml N-etylizokyanátu v 160
ml dichlórmetánu sa mieša počas dvoch hodín pri teplote miest-
nosti. Rozpúšťadlo sa odstráni a reakčná zmes sa spracuje
obvyklým spôsobom. Po prekryštalizovaní zo systému izopro-
panol/petroléter sa získa 2,1 g 1-(4-etylureidobenzoyl)-3-
(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazínu.

Nasledujúce príklady objasňujú farmaceutické prostriedky.

Príklad A

Injekčné ampulky

Roztok 100 g účinnej látky všeobecného vzorca I a 5 g
dinátriumhydrogenfosfátu v 3 l dvakrát destilovanej vody sa
nastaví 2n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, ste-
rilne sa sfiltruje a plní sa do injekčných ampuliek, lyofi-
lizuje sa za sterilných podmienok a ampulky sa sterilne uza-
tvoria. Každá injekčná ampulka obsahuje 5 mg účinnej látky.

Príklad B
Čapíky

Roztopí sa zmes 20 g účinnej látky všeobecného vzorca I so 100 g sójového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa do formičiek a nechá sa vychladnúť. Každý čapík obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad C
Roztok

Pripraví sa roztok 1 g účinnej látky všeobecného vzorca I, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinátriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkóniumchloridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH roztoku sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a sterilizuje sa ožiarením. Tento roztok je možné používať vo forme očných kvapiek.

Príklad D
Masť

500 mg účinnej látky všeobecného vzorca I sa zmieša s 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E
Tablety

Zo zmesi 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca a 0,1 kg stearátu horečnatého sa obvyklým spôsobom vylisujú tablety tak, že každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky.

Príklad F

Dražé

Obdobne ako podľa príkladu E sa vylisujú tablety, ktoré sa potom obvyklým spôsobom potiahnu povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

Príklad G

Kapsuly

Znáмым spôsobom sa do kapsúl z tvrdej želatíny plnia 2 kg účinnej látky všeobecného vzorca I tak, že každá kapsula obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad H

Ampuly

Roztok 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I v 60 l dvakrát destilovanej vody sa sterilne sfiltruje a plní sa do ampúl, lyofilizuje sa za sterilných podmienok a ampuly sa sterilne uzatvoria. Každá ampula obsahuje 10 mg účinnej látky.

Príklad I

Inhalačný sprej

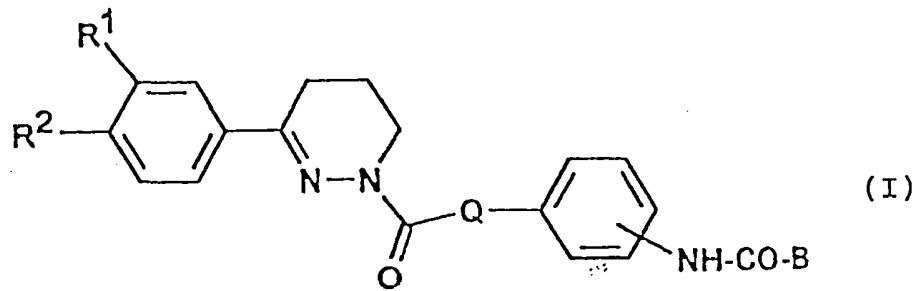
Rozpustí sa 14 g účinnej látky všeobecného vzorca I v 10 l izotonického roztoku chloridu sodného a plní sa do bežných obchodných nádob na striekanie s pumpovým mechanizmom. Roztok sa môže striekať do úst alebo do nosa. Každý vstrech (približne 0,1 ml) zodpovedá dávke približne 0,14 mg.

Priemyslová využiteľnosť

Derivát arylalkanoylpyridazínu a jeho farmaceuticky vhodné soli sú pre schopnosť brzdenia fosfodiesterázy IV vhodné na výrobu farmaceutických prostriedkov na ošetrovanie astmatických ochorení, alergických a zápalových ochorení, autoimunitných chorôb, reakcií odmietania transplantátov a na liečbu poruch pamäti.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát arylalkanoylpyridazínu všeobecného vzorca I



kde znamená

B skupinu A, OA, NH₂, NHA, NAA' alebo aromatickú heterocyklickú skupinu s 1 až 4 atómami dusíka, kyslíka a/alebo síry, substituovanú prípadne jednou, dvoma alebo tromi skupinami zo súboru zahŕňajúceho Hal, A a/alebo OA,

Q chýba alebo znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R¹, R² na sebe nezávisle hydroxylovú skupinu, skupinu OR⁵, -S-R⁵, -SO-R⁵, -SO₂-R⁵, Hal, -NO₂, -NH₂, NHR⁵ alebo -NR⁵R⁶,

R¹ a R² spolu dohromady tiež -O-CH₂-O-,

R⁵ a R⁶ na sebe nezávisle skupinu A, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, metylencykloalkylovú skupinu s 4 až 8 atómami uhlíka alebo alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka,

A, A' na sebe nezávisle alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka substituovanú prípadne jedným až piatimi atómami fluóru a/alebo chlóru,

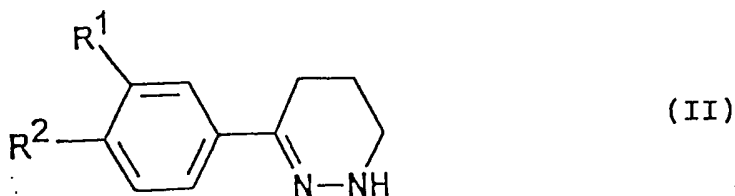
Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

a jeho fyziologicky vhodné soli.

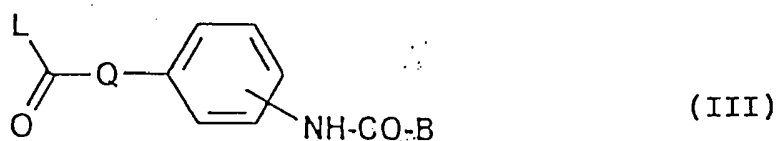
2. Derivát arylalkanoylpyridazínu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I volený zo súboru zahŕňajúceho

- (a) 1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,
- (b) 1-(4-etoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,
- (c) 1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,
- (d) 1-(4-etoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,
- (e) 1-(4-izonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,
- (f) 1-(4-izonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín,
- (g) 1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín a
- (h) 1-(4-etoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín.

3. Spôsob prípravy zlúčenín podľa nároku 1 všeobecného vzorca I a ich solí, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina všeobecného vzorca II

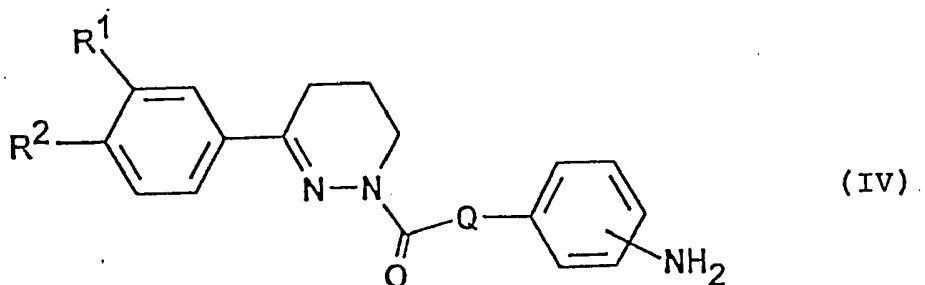


kde R^1 a R^2 majú hore uvedený význam, necháva reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde B a Q majú hore uvedený význam a L znamená atóm chlóru, brómu alebo hydroxylovú skupinu alebo reaktívne esterifikovanú hydroxylovú skupinu, alebo

sa zlúčenina všeobecného vzorca IV



kde R^1 a R^2 majú hore uvedený význam, necháva reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca V

B - CO - L

(V)

kde B má hore uvedený význam a L znamená atóm chlóru, brómu alebo hydroxylovú skupinu alebo reaktívne esterifikovanú hydroxylovú skupinu, a/alebo

sa zásaditá zlúčenina všeobecného vzorca I spracovaním kyselínou premieňa na svoju soľ.

4. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa spracováva zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 uvedený význam, a/alebo jej fyziologicky vhodné soli s aspoň jedným pevným, kvapalným alebo polokvapalným nosičom alebo pomocnou látkou na vhodnú dávkovaciu formu.

5. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje ako účinnú látku aspoň jednu zlúčeninu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 uvedený význam a/alebo jej fyziologicky vhodnú soľ.

6. Zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 uvedený význam, a/alebo jej fyziologicky vhodné soli na liečbu astmy, alergií a zápalových ochorení, autoimunitných chorôb a reakcií odmietania transplantátov.

7. Zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 uvedený význam, a/alebo jej fyziologicky vhodné soli ako brzdiace látky fosfodiesterázy IV.

8. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 uvedený význam, a/alebo jej fyziologicky vhodnej soli na výrobu farmaceutických prostriedkov.

9. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 uvedený význam, a/alebo jej fyziologicky vhodnej soli na liečbu chorôb.