

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

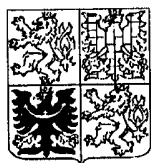
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

493-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01. 08. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.08.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/19632549**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 05. 99**
(Věstník č. 5/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/04191**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/06704**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

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

(71) Přihlášovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:

Rochus Jonas, Darmstadt, DE;

Beier Norbert, Reinheim, DE;

Kluxen Franz-Werner, Darmstadt, DE;

Wolf Michael, Darmstadt, DE;

(74) Zástupce:

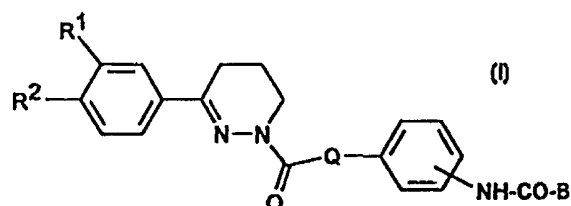
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Derivát arylalkanoylpyridazinu, způsob
jeho přípravy a farmaceutický prostředek,
který ho obsahuje**

(57) Anotace:

Derivát arylalkanoylpyridazinu obecného vzorce I, kde znamená B A, OA, NH₂, NHA, NAA nebo nenasycený heterocyklus s 1 až 4 atomy N, O a/nebo S, substituovanou popřípadě 1 až 3 skupinami ze souboru Hal, A a/nebo OA, Q chybí nebo znamená C₁₋₆alkylen, R¹, R² na sobě nezávisle OH, OR⁵, -S-R⁵, -SO-R⁵, -SO₂-R⁵, Hal, -NO₂, -NH₂, NHR⁵ nebo -NR⁵R⁶, R¹ a R² spolu dohromady také -O-CH₂-O-, R⁵ a R⁶ na sobě nezávisle A, C₃₋₈cykloalkyl, methylenC₄₋₈cykloalkyl nebo C₂₋₈alkenyl, A, A na sobě nezávisle C₁₋₁₀alkyl substituovaný popřípadě 1 až 5 F a/nebo Cl, Hal F, Cl, Br nebo J, a jeho fyziologicky vhodné soli jsou jakožto brzdíče fosfodiesterázy IV vhodné pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování například asthma, alergií a zánětlivých onemocnění, autoimunních nemocí a reakcí odmítání transplantátů.

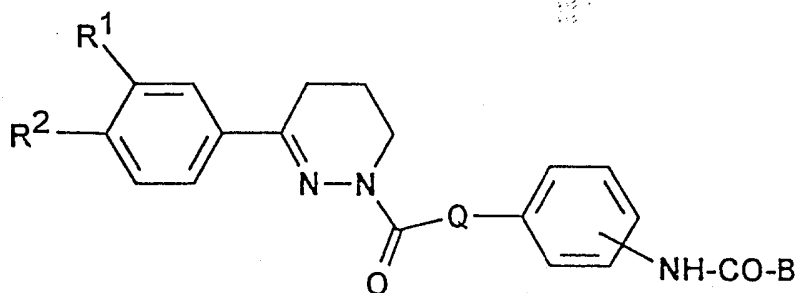


01-3005-98-Ho

Derivát arylalkanoylpyridazinu, způsob jeho přípravy a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká derivátu arylalkanoylpyridazinu obecného vzorce I



kde znamená

B skupinu A, OA, NH₂, NHA, NAA' nebo nenasycenou heterocyklickou skupinu s 1 až 4 atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry, substituovanou popřípadě jednou, dvěma nebo třemi skupinami ze souboru zahrnujícího Hal, A a/nebo OA.

Q chybí nebo znamená alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R¹, R² na sobě nezávisle hydroxylovou skupinu, skupinu OR⁵, -S-R⁵, -SO-R⁵, -SO₂-R⁵, Hal, -NO₂, -NH₂, NHR⁵ nebo -NR⁵R⁶.

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

R^5 a R^6 na sobě nezávisle skupinu A, cykloalkylovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku, methylencykloalkylovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s 2 až 8 atomy uhlíku,

A, A' na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku substituovanou popřípadě jedním až pěti atomy fluoru a/nebo chloru,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

a jeho fyziologicky vhodné soli.

Dosavadní stav techniky

1-Benzoyltetrahydropyridaziny jakožto progesteronové receptorové ligandy jsou popsány například v J. Med. Chem. 38, str. 4878 (1995).

Úkolem vynálezu je vyvinout nové sloučeniny s hodnotnými vlastnostmi, zvláště sloučeniny, které by se mohly použít pro výrobu léčiv.

Podstata vynálezu

Zjistilo se, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají při dobré snášenlivosti hodnotné farmaceutické vlastnosti.

Obzvláště vykazují brzdění fosfodiesterázy IV a mohou se proto používat k ošetřování astmatických onemocnění. Antiastmatické působení se může stanovit způsobem, který popsal T. Olsson (Acta allergologica 26, str. 438 až 447, 1971).

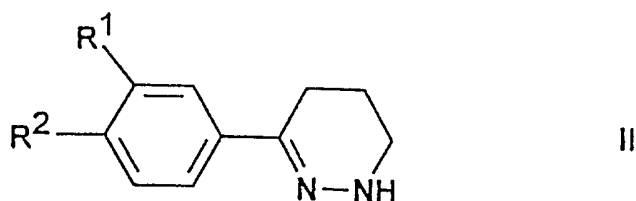
Sloučeniny obecného vzorce I vykazují kromě toho brzdící působení na vytváření tumorového nekrosového faktoru (TNF) a

jsou proto vhodné pro ošetřování alergických a zánětlivých onemocnění, autoimunních nemocí a reakcí odmítání transplantátů. Kromě toho se mohou používat pro ošetřování poruch paměti.

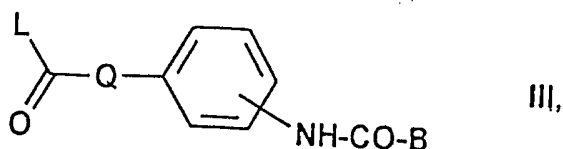
Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat jako léčivově působící látky v humánní a ve veterinární medicíně. Kromě toho se mohou používat jakožto meziprodukty pro výrobu dalších léčivově působících účinných látek.

Podstatou vynálezu jsou proto sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I a jejich solí spočívá podle vynálezu v tom, že se sloučenina obecného vzorce II

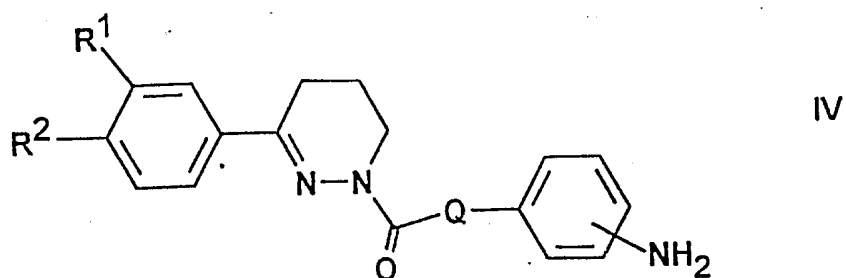


kde R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde B a Q mají shora uvedený význam a L znamená atom chloru, bromu nebo hydroxylovou skupinu nebo reaktivně esterifikovanou hydroxylovou skupinu, nebo

se sloučenina obecného vzorce IV



kde R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



kde B má shora uvedený význam a L znamená atom chloru, bromu nebo hydroxylovou skupinu nebo reaktivně esterifikovanou hydroxylovou skupinu, a/nebo

se zásaditá sloučenina obecného vzorce I zpracováním kyselinou převádí na svoji sůl.

Jednotlivé symboly R^1 , R^2 , B, Q a L mají u obecných vzorců I, II, III, IV a V uvedený význam, pokud není uvedeno jinak.

Symbol A a A' znamená s výhodou alkylovou skupinu, dále s výhodou alkylovou skupinu substituovanou 1 až 5 atomy fluoru a/nebo chloru.

V uvedených obecných vzorcích je alkylová skupina s výhodou nerozvětvená a má 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomů uhlíku, s výhodou 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku a především to je skupina methylová a ethylová, trifluormethylová, pentafluorethylová nebo propylová, dále s výhodou skupina isopropylová, butylová, isobutylová, sek.-butylová, terc.-butylová, avšak také n-pentylová, neopentylová nebo isopentylová skupina.

Cykloalkylová skupina má s výhodou 3 až 7 atomů uhlíku a je to s výhodou skupina cyklopropylová a cyklobutylová dále s výhodou skupina cyklopentylová nebo cyklohexylová a dále také skupina cykloheptylová.

Methylencykloalkylová skupina má s výhodou 4 až 8 atomů uhlíku a je to s výhodou skupina methylencyklopropylová a methylencyklobutylová dále s výhodou skupina methylencyklopentylová nebo methylencyklohexylová a dále také skupina methylencykloheptylová.

Alkenylovou skupinou se míní zvláště skupina vinylová, 1- nebo 2-propenylová, 1-butenylová, isobutenylová, sek.-butenylová, dále skupina 1-pentenylová, iso-pentenylová nebo 1-hexenylová skupina.

Alkylenová skupina je s výhodou nerozvětvená a je to s výhodou skupina methylenová nebo ethylenová, dále také skupina propylenová nebo butylenová skupina.

Hal znamená s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu avšak také atom jodu.

Skupiny symbolu R^1 a R^2 mohou být stejné nebo různé a jsou v poloze 3 nebo 4 fenylového kruhu. Jsou to například na sobě nezávisle skupina hydroxylová, $-S-CH_3$, $-SO-CH_3$, $-SO_2-CH_3$, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nebo spolu dohromady methylendioxyskupina. Obzvláště s výhodou znamenají však R^1 a R^2 methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, cyklopentoxyskupinu, avšak také fluormethoxyskupinu, difluormethoxyskupinu, trifluormethoxyskupinu, 1-fluorethoxyskupinu, 2-fluorethoxyskupinu, 1,2-difluorethoxyskupinu, 2,2-difluorethoxyskupinu, 1,2,2-trifluorethoxyskupinu nebo 2,2,2-trifluorethoxyskupinu.

Skupinou B je s výhodou skupina 2- nebo 3-furylová, 2- nebo 3-thienylová, 1-, 2- nebo 3-pyrrolylová, 1-, 2-, 4- nebo

5-imidazolylová, 1-, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylová, 2-, 4- nebo 5-oxazolylová, 3-, 4- nebo 5-isoxazolylová, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová, 3-, 4- nebo 5-isothiazolylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová, 2-, 4-, 5- nebo 6-pyrimidinylová, dále s výhodou skupina 1,2,3-triazol-1-, -4- nebo -5-ylová, 1,2,4-triazol-1-, -3- nebo -5-ylovou, 1- nebo 5-tetrazolylová, 1,2,3-oxadiazol-4- nebo -5-ylovou, 1,2,4-oxadiazol-3- nebo -5-ylová, 1,3,4-thiadiazol-2- nebo -5-ylová, 1,2,4-thiadiazol-3- nebo -5-ylová, 1,2,3-thiadiazol-4- nebo -5-ylová, 3- nebo 4-pyridazinylová, pyrazinylová, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzofurylová, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzothiénylová, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indolylová, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolylová, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzoxazolylová, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisoxazolylová, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzthiazolylová, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisothiazolylová, 4-, 5-, 6- nebo 7-benz-2-1,3-oxadiazolylová, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolylová, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-isochinolylová, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolinyllová, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinazolinyllová skupina.

S výhodou znamená B dále skupinu methylovou, ethylovou, propylovou, n-butylovou, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, N-methylaminoskupinu, N,N-dimethylaminoskupinu, N-ethylaminoskupinu a N,N-diethylaminoskupinu,

Skupiny, které se v obecných vzorcích vyskytují několikrát, mohou být na sobě nezávisle stejné nebo odlišné.

Vynález se tedy týká zvláště sloučenin obecného vzorce I, ve kterých alespoň jeden ze symbolů má shora uvedený výhodný význam. Některými výhodnými skupinami sloučenin obecného vzorce I jsou následující sloučeniny dílčích vzorců Ia až Id, kde zvláště neuvedené symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, přičemž však znamená v obecných vzorcích:

- Ia R^1 a R^2 na sobě nezávisle skupinu OA,
 Q chybí a
 B skupinu pyridinylovou, pyrazinylovou, pyrimidi-
 nylovou, thiazolylovou, imidazolylovou nebo
 isoxazolylovou,
- Ib R^1 a R^2 na sobě nezávisle skupinu OA.
 Q skupinu methylenovou a
 B skupinu pyridinylovou, pyrazinylovou, pyrimidi-
 nylovou, thiazolylovou, imidazolylovou nebo
 isoxazolylovou,
- Ic R^1 a R^2 spolu dohromady skupinu $-O-CH_2-O-$.
 Q chybí a
 B skupinu pyridinylovou, pyrazinylovou, pyrimidi-
 nylovou, thiazolylovou, imidazolylovou nebo
 isoxazolylovou,
- Id R^1 a R^2 na sobě nezávisle skupinu OA.
 Q chybí a
 B skupinu A nebo OA.

Sloučeniny obecného vzorce I a výchozí látky pro jejich přípravu se připravují o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčních podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné. Přitom se může také používat o sobě známých, zde blíže nepopisovaných variant.

Ve výchozích látkách obecného vzorce II a IV mají R^1 , R^2 a Q shora uvedený význam, zvláště shora uvedený výhodný význam.

Ve sloučenině obecného vzorce III a IV znamená Q s výhodou methylenovou nebo ethylenovou skupinu, dále také s výhodou

propylenovou nebo butylenovou skupinu.

Ve výchozích látkách obecného vzorce III a V má B shora uvedený výhodný význam, přičemž L znamená atom chloru, bromu nebo hydroxylovou skupinu nebo reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu.

Pokud L znamená reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu, znamená s výhodou alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (zvláště methylsulfonyloxyskupinu) nebo arylsulfonyloxyskupinu s 6 až 10 atomy uhlíku (zvláště fenylsulfonyloxyskupinu nebo p-tolylsulfonyloxyskupinu a dále také 2-naftalensulfonyloxyskupinu).

Výchozí látky se popřípadě mohou také vytvářet in situ, to znamená, že se z reakční směsi neizolují, nýbrž se reakční směsí ihned používá pro přípravu sloučenin obecného vzorce I. Jinak je také možné provádět reakci postupně.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou s výhodou připravovat tak, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III.

Výchozí látky obecného vzorce II a III jsou z části známy. Pokud nejsou známy, mohou se připravovat o sobě známými způsoby.

Reakce sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III se provádí v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla při teplotě přibližně -20 až přibližně 150 °C, s výhodou 20 až 100 °C.

Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné například uhlovodíky jako hexan, petrolether, benzen, toluen nebo xylen; chlorované uhlovodíky jako trichlorethylen, 1,2-dichlorethan nebo

tetrachormethan, chloroform nebo dichlormethan; alkoholy jako methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol nebo terc.-butanol; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan; glykolethery jako ethylen-glykolmonomethylether nebo ethylenglykolmonoethylether (methylglykol nebo ethylglykol), ethylenglykoldimethylether (diglyme); ketony jako aceton nebo butanon; amidy jako acetamid, dimethylacetamid, dimethylformamid (DMF); nitrily jako acetonitril; sulfoxidy jako dimethylsulfoxid (DMSO); sirouhlík; organické karboxylové kyseliny jako je kyselina mravenčí nebo octová; nitrosloučeniny jako nitromethan nebo nitrobenzen; estery jako ethylacetát; nebo směsi těchto rozpouštědel.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou dále získat tak, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce V. Výchozí látky obecného vzorce IV a V jsou zpravidla známy. Pokud nejsou známy, mohou se připravovat o sobě známými způsoby. Například způsob přípravy 1-benzoyltetrahydropyridazinu je popsán v J. Med. Chem. 38, str. 4878 (1995).

Ve sloučeninách obecného vzorce V znamená zbytek -CO-L předaktivovanou karboxylovou kyselinu, zvláště halogenid karboxylové kyseliny.

Reakce sloučenin obecného vzorce IV se sloučeninami obecného vzorce V se provádí za stejných podmínek, pokud jde o reakční dobu, teplotu a rozpouštědla jako reakce sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III.

Zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou, například reakcí ekvivalentního množství zásady a kyseliny v inertním rozpouštědle, jako je například ethanol a následným odpařením rozpouštědla. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště kyseliny, které po-

skytují fyziologicky nezávadné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofosforečná, sulfaminová kyselina a oorganické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, například pikrátů, se může používat k izolaci a/ nebo k čištění sloučenin obecného vzorce I.

Na druhé straně se popřípadě volná zásada obecného vzorce I ze svých solí může uvolňovat zásadami (jako je například hydroxid nebo uhličitán sodný nebo draselný).

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky nezávadné soli se mohou používat pro výrobu farmaceutických prostředků, zvláště nechemickou cestou. Za tímto účelem se mohou převádět na vhodnou dávkovací formu s alespoň jedním pevným nebo kapalným a/nebo polokapalným nosičem nebo pomocnou látkou a popřípadě ve směsi s jednou nebo s několika jinými účinnými látkami.

Vynález se proto také týká léčiv obecného vzorce I a jejich fyziologicky vhodných solí jakožto brzdíčů fosfodiesterázy IV.

Vynález se dále také týká farmaceutických prostředků, obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, a/nebo

její fyziologicky vhodnou sůl.

Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče přicházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální) nebo pro parenterální nebo topické podávání a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, alkylenglykoly, polyethylenglykoly, glycerintriacetát, želatina, uhlohydráty, jako laktosa nebo škroby, stearát hořečnatý, mastek a vazelina. Pro orální použití se hodí zvláště tablety, pilulky, dražé, kapsle, prášky, granuláty, sirupy, šťávy nebo kapky, pro rektální použití čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické použití masti, krémy nebo pudry. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků. Prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou kluzná činidla, konzervační, stabilizační činidla a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufrů, barviv, chuťové přísady a/nebo ještě jednu další nebo ještě několik dalších účinných látek, jako jsou například vitaminy.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky nezávadné soli se mohou používat k potírání nemocí, při kterých vede zvýšení hladiny cykloadenosinmonofosfátu (cAMP) k brzdění nebo k zabránění zánětu a svalového napětí. Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou obzvláště vhodné pro ošetřování alergií, asthma, chronické bronchitidy, atopické dermatitidy, lupenky a jiných kožních a autoimunních nemocí.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Teploty se uvádějí vždy ve stup-

ních Celsia. Výraz "zpracování obvyklým způsobem" v následujících příkladech praktického provedení znamená:

Popřípadě se přidává voda, popřípadě podle konstituce konečného produktu se hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakční směs se extrahuje ethylacetátem nebo dichlormethanem, provádí se oddělení, vysušení organické fáze síranem sodným, odpaření a čištění chromatografií na silikagelu a/nebo krystalizací.

Hmotová spektrometrie (MS): EI (elektronový ráz-ionizace)M⁺
FAB (bombardování rychlým atomem) (M+H)⁺

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Susenze 4,70 g 3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazinu ("A") ve 150 ml tetrahydrofuranu se smíchá se 2,24 g terc.-butylátu draselného a míchá se po dobu 30 minut. Přidá se 7,3 g N-nikotinoylaminobenzoylchloridu a míchá se po dobu 10 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní a reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem. Získá se 1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin hydrochlorid o teplotě tání 239 °C (za rozkladu).

Obdobně se získá reakcí "A"

se 4-isonikotinoylaminobenzoylchloridem 1-(4-isonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin hydrochlorid o teplotě tání 247 °C (za rozkladu).

Příklad 2

Roztok 2,0 g 1-(4-aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-

12.02.99

1,4,5,6-tetrahydropyridazin o teplotě tání 197 °C [získatelný katalytickou hydrogenací 1-(4-nitrobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazinu o teplotě tání 203 °C ve 150 ml tetrahydrofuranu v přítomnosti 3,5 g Raneyova niklu při teplotě místnosti] a 1.6 ml pyridinu ve 150 ml acetonitrilu se smíchá s 1,2 g nikotinoylchlorid hydrochloridu a míchá se po dobu dvou hodin. Rozpouštědlo se odstraní a reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem. Po překrystalování se získá 1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin hydrochlorid o teplotě tání 239 °C (za rozkladu).

Obdobně se získají reakcí následujících "aminoderivátů"

1-(3-aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin o teplotě tání 168 °C,

1-(2-aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin, o teplotě tání 154 °C,

1-(3-aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin, o teplotě tání 168 °C,

1-(3-aminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3,4-methyldioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylfenyl)-

12.02.99

1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

s nikotinoylchloridem následující sloučeniny:

1-(3-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-
tetrahydropyridazin hydrochlorid o teplotě tání 159 °C (za
rozkladu,

1-(2-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-
tetrahydropyridazin,

1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4-
5,6-tetrahydropyridazin hydrochlorid o teplotě tání 235 °C,

1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfe-
nyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin hydrochlorid o teplotě tání
224 °C za (rozkladu),

1-(3-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfe-
nyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylfe-
nyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin.

12.02.99

Obdobně se získají reakcí shora uvedených "aminoderivátů" s isonikotinoylchloridem následující sloučeniny

1-(4-isonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin o teplotě tání 247 °C (za rozkladu),

1-(3-isonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin hydrochlorid o teplotě tání 175 °C (za rozkladu),

1-(2-isonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-isonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin hydrochlorid o teplotě tání 266 °C,

1-(3-isonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-isonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin hydrochlorid o teplotě tání 244 (za rozkladu),

1-(3-isonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-isonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-methylendioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-isonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-isonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin.

12.02.99

Obdobně se získají reakcí shora uvedených "aminoderivátů" s chloridem pikolinové kyseliny následující sloučeniny:

1-(4-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(2-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-methylendioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonyl-fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-pikolinoylaminobenzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin.

Obdobně se získají reakcí shora uvedených "aminoderivátů" s chloridem furan-2-karboxylové kyseliny následující sloučeniny:

12.02.99

1-(4-(furan-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(furan-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(2-(furan-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(furan-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfe-
nyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(furan-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfe-
nyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(furan-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-
methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(furan-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-
methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(furan-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-methylendioxy-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(furan-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsul-
fonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(furan-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-
methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin.

Obdobně se získají reakcí shora uvedených "aminoderivátů"
s chloridem thiofen-2-karboxylové kyseliny následující slouče-
niny:

1-(4-(thiofen-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

12.02.99

1-(3-(thiofen-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(2-(thiofen-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(thiofen-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(thiofen-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(thiofen-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-
methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(thiofen-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-
methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(thiofen-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxy-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(thiofen-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methyl-
sulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(thiofen-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-
methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin.

Obdobně se získají reakcí shora uvedených "aminoderivátů"
s chloridem pyrazin-2-karboxylové kyseliny následující slouče-
niny:

1-(4-(pyrazin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin o teplotě tání 213 °C,

1-(3-(pyrazin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-

1,4,5,6-tetrahydropyridazin o teplotě tání 204 °C,

1-(2-(pyrazin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(pyrazin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin o teplotě tání 186 °C,,

1-(3-(pyrazin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(pyrazin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-
methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(pyrazin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-
methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(pyrazin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxy-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(pyrazin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methyl-
sulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(pyrazin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-
methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin.

Obdobně se získají reakcí shora uvedených "aminoderivátů"
s chloridem imidazol-4-karboxylové kyseliny následující slou-
čeniny:

1-(4-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfe-
nyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfe-
nyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

12.00.99

1-(2-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(imidazol-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin.

Obdobně se získají reakcí shora uvedených "aminoderivátů" s chloridem 2,4-dimethylthiazol-5-karboxylové kyseliny následující sloučeniny:

1-(4-(2,4-dimethylthiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(2,4-dimethylthiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(2-(2,4-dimethylthiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

12.02.99

1-(4-(2,4-dimethylthiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(2,4-dimethylthiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(2,4-dimethylthiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(2,4-dimethylthiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(2,4-dimethylthiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(2,4-dimethylthiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(2,4-dimethylthiazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin.

Obdobně se získají reakcí shora uvedených "aminoderivátů" s chloridem isoxazol-5-karboxylové kyseliny následující sloučeniny:

1-(4-(isoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(isoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(2-(isoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(isoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(isoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(isoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(isoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(isoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(isoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(isoxazol-5-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin.

Obdobně se získají reakcí shora uvedených "aminoderivátů" s chloridem pyrimidin-2-karboxylové kyseliny následující sloučeniny:

1-(4-(pyrimidin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(pyrimidin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(2-(pyrimidin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(pyrimidin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(pyrimidin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

12.02.99

1-(4-(pyrimidin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(pyrimidin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(pyrimidin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(pyrimidin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(pyrimidin-2-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin.

Obdobně se získají reakcí shora uvedených "aminoderivátů" s chloridem pyrimidin-4-karboxylové kyseliny následující sloučeniny:

1-(4-(pyrimidin-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin o teplotě tání 196 °C,

1-(3-(pyrimidin-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(2-(pyrimidin-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(pyrimidin-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-(pyrimidin-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(pyrimidin-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

12.02.99

1-(3-(pyrimidin-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(pyrimidin-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(pyrimidin-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-(pyrimidin-4-karbonylamino)benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin.

Obdobně se získají reakcí následujících sloučenin

1-(4-aminobenzylkarbonyl-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-aminobenzylkarbonyl-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(2-aminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-aminobenzylkarbonyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-aminobenzylkarbonyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-aminobenzylkarbonyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-aminobenzylkarbonyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

12.02.99

1-(4-aminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-aminobenzylkarbonyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-aminobenzylkarbonyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfe-
nyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

s nikotinoylchloridem následující sloučeniny:

1-(4-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-
4,5,6-tetrahydropyridazin hydrochlorid o teplotě tání 225 °C,

1-(3-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(2-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-
methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-
methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-methylenedioxy-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3-methoxy-4-methyl-sulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-nikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin.

Obdobně se získá reakcí 1-(4-aminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazinu s isonikotinoylchloridem

1-(4-isonikotinoylaminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin hydrochlorid o teplotě tání 209 °C a s ethylesterem chlormeravenčí kyseliny

1-(4-ethoxykarbonylaminobenzylkarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin o teplotě tání 143 °C.

Příklad 3

Roztok 2,0 g 1-(4-aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin o teplotě tání 197 °C a 0,8 ml pyridinu ve 160 ml dichlormethanu se smíchá s 0,6 g ethylesteru chlormeravenčí kyseliny ("B") a míchá se po dobu dvou hodin. Rozpouštědlo se odstraní a reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem. Po překrystalování ze systému isopropanol/petrolether se získají 2,2 g 1-(4-ethoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazinu o teplotě tání 165 °C.

Obdobně se získají reakcí následujících "aminoderivátů"

1-(3-aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(2-aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

12.02.99

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-
pyridazin,

1-(3-aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetra-
hydro-
pyridazin,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydro-
pyridazin,

1-(3-aminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydro-
pyridazin,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-1,4,5,6-tetra-
hydro-
pyridazin,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydro-
pyridazin,

1-(4-aminobenzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydro-
pyridazin,

se sloučeninou "B"

1-(3-ethoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydro-
pyridazin o teplotě tání 181°C,

1-(2-ethoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydro-
pyridazin,

1-(4-ethoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydro-
pyridazin o teplotě tání 147°C,

1-(3-ethoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydro-
pyridazin,

1-(4-ethoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metho-

12.02.99

xyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin, o teplotě tání 166 °C,

1-(3-ethoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-ethoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-ethoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-ethoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin.

Obdobně se získají reakcí shora uvedených "aminoderivátů" a methylesteru chlormeravenčí kyseliny následující sloučeniny:

1-(4-methoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin o teplotě tání 226°C,

1-(3-methoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(2-methoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-methoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-methoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-methoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin, o teplotě tání 168 °C,

1-(3-methoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-methoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-methylendioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-methoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-methoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin

Obdobně se získají reakcí shora uvedených "aminoderivátů" a acetylchloridu následující sloučeniny:

1-(4-acetamidobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin o teplotě tání 230°C,

1-(3-acetamidobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(2-acetamidobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-acetamidobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-acetamidobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-acetamidobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(3-acetamidobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

12.00.99

1-(4-acetamidobenzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-acetamidobenzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

1-(4-acetamidobenzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin.

Příklad 4

Roztok 2,0 g 1-(4-aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazinu a 0,8 ml N-ethylisokyanátu ve 160 ml dichlormethanu se míchá po dobu dvou hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní a reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem. Po překrystalování ze systému isopropanol/petrolether se získá 2,1 g 1-(4-ethylureidobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazinu.

Následující příklady objasňují farmaceutické prostředky:

Příklad A. Injekční ampulky

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu ve 3 l dvakrát destilované vody se nastaví 2n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilně se zfiltruje a plní se do injekčních ampulek, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se ampulky uzavřou. Každá injekční ampulka obsahuje 5 mg účinné látky.

Příklad B. Čípky

Roztaví se směs 20 g účinné látky obecného vzorce I se 100 g sojového lecitinu a 1400 g kakového másla, vlije se do formiček a nechá se vychladnout. Každý čípek obsahuje 20 mg ú-

činné látky.

Příklad C. Roztok

Připraví se roztok 1 g účinné látky obecného vzorce I, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu se 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH roztoku se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. Tohoto roztoku je možno používat jakožto očních kapek.

Příklad D. Mast

500 mg účinné látky obecného vzorce I se smísí s 99,5 g vazeliny za aseptických podmínek.

Příklad E. Tablety

Ze směsi 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 4 kg laktózy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg steárátu hořečnatého se obvyklým způsobem vylisují tablety tak, že každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad F. Dražé

Obdobně jako podle příkladu E se vylisují tablety, které se pak obvyklým způsobem povléknou povlakem ze sacharózy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

Příklad G. Kapsle

O sobě známým způsobem se plní do kapslí z tvrdé želatiny 2 kg účinné látky obecného vzorce I tak, že každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky.

12.03.99

Příklad H. Ampule

Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I v 60 l dvakrát destilované vody se sterilně zfiltruje a plní se do ampulí, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se ampule uzavřou. Každá ampule obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad I. Inhalační sprej

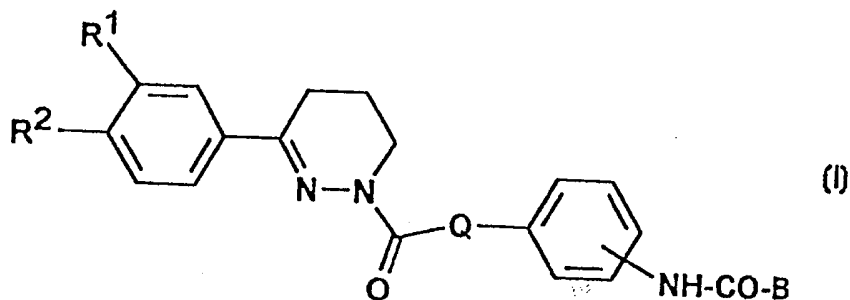
Rozpustí se 14 g účinné látky obecného vzorce I v 10 l isotonického roztoku chloridu sodného a plní se do běžných obchodních nádob pro stříkání s pumpovým mechanismem. Roztok se může stříkat do úst nebo do nosu. Každý střík (přibližně 0,1 ml) odpovídá dávce přibližně 0,14 mg.

Průmyslová využitelnost

Derivát arylalkanoylpyridazinu a jeho farmaceuticky vhodné soli jsou pro schopnost brzdění fosfodiesterázy IV vhodné pro výrobu farmaceutických prostředků k ošetřování astmatických onemocnění, alergických a zánětlivých onemocnění, autoimunních nemocí, reakcí odmítání transplantátů a k léčení poruch paměti.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát arylalkanoylpyridazinu obecného vzorce I



kde znamená

B skupinu A, OA, NH₂, NHA, NAA' nebo aromatickou heterocyklickou skupinu s 1 až 4 atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry, substituovanou popřípadě jednou, dvěma nebo třemi skupinami ze souboru zahrnujícího Hal, A a/nebo OA,

Q chybí nebo znamená alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R¹, R² na sobě nezávisle hydroxylovou skupinu, skupinu OR⁵, -S-R⁵, -SO-R⁵, -SO₂-R⁵, Hal, -NO₂, -NH₂, NHR⁵ nebo -NR⁵R⁶,

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

R⁵ a R⁶ na sobě nezávisle skupinu A, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, methylencykloalkylovou skupinu se 4 až 8 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s 2 až 8 atomy uhlíku,

A, A' na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy

uhlíku substituovanou popřípadě jedním až pěti atomy
fluoru a/nebo chloru,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

a jeho fyziologicky vhodné soli.

2. Derivát arylalkanoylpyridazinu podle nároku 1 obecného
vzorce I volený ze souboru zahrnujícího

(a) 1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

(b) 1-(4-ethoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfe-
nyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

(c) 1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-metho-
xyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

(d) 1-(4-ethoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-
methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

(e) 1-(4-isonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-
fenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

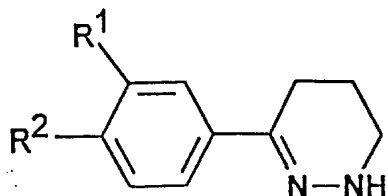
(f) 1-(4-isonikotinoylaminobenzoyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-
methoxyfenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin,

(g) 1-(4-nikotinoylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin a

(h) 1-(4-ethoxykarbonylaminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridazin.

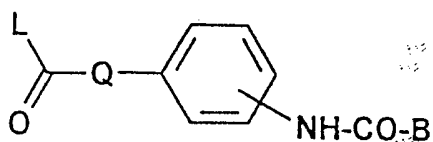
3. Způsob přípravy sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce
I a jejich solí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se
sloučenina obecného vzorce II

12.02.99



II

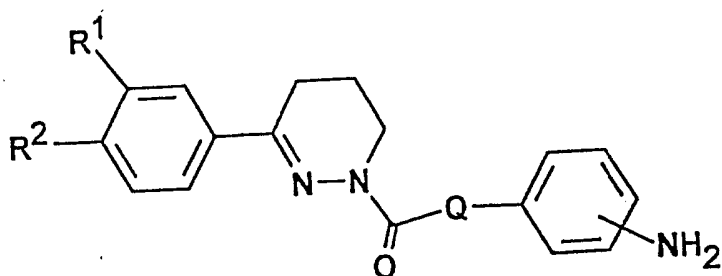
kde R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



III,

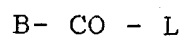
kde B a Q mají shora uvedený význam a L znamená atom chloru, bromu nebo hydroxylovou skupinu nebo reaktivně esterifikovanou hydroxylovou skupinu, nebo

se se sloučenina obecného vzorce IV



IV

kde R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



(V)

kde B má shora uvedený význam a L znamená atom chloru, bromu nebo hydroxylovou skupinu nebo reaktivně esterifikovanou hydroxylovou skupinu, a/nebo

se zásaditá sloučenina obecného vzorce I zpracováním kyselinou převádí na svoji sůl.

4. Způsob přípravy farmaceutického prostředku, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zpracovává sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a/nebo její fyziologicky vhodné soli s alespoň jedním pevným, kapalným nebo polokapalným nosičem nebo pomocnou látkou na vhodnou dávkovací formu.

5. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou látku alespoň jednu sloučeninu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam a/nebo její fyziologicky vhodnou sůl.

6. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a/nebo její fyziologicky vhodné soli pro potírání asthma, alergií a zánětlivých onemocnění, autoimunních nemocí a reakcí odmítání transplantátů.

7. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a/nebo její fyziologicky vhodné soli jakožto brzdíče fosfodiesterázy IV.

8. Použití sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a/nebo její fyziologicky vhodné soli pro výrobu farmaceutických prostředků.

9. Použití sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a/nebo její fyziologicky vhodné soli pro potírání nemocí.