



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **95-02293**

(22) Data de depozit: **24.06.1994**

(30) Prioritate: **29.06.1993 JP 5-159194;**
26.05.1994 JP 6-112721;

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.07.1999 BOPI nr. **7/1999**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **JP 94 / 01015 24.06.1994**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 95/01343 12.01.1995**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
EP 0186817; 0275997; 0482208;
US 4892947

(71) Solicitant: **NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES LTD., TOKYO, JP;**

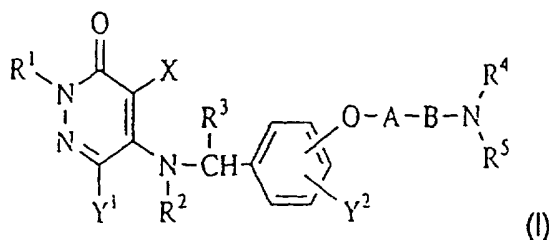
(73) Titular: **NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES LTD., TOKYO, JP;**

(72) Inventatori: **TANIKAWA KEIZO, CHIBA, JP; SAITO AKIRA, YAMAGUCHI, JP; HIROTSUKA**
MITSUAKI, CHIBA, JP; SHIKADA KENICHI, SAITAMA, JP;

(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER**
TEHNOLOGIE) BUCUREȘTI

(54) **DERIVAȚI DE PIRIDAZINONĂ ACTIVI FARMACEUTIC,**
PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA ȘI COMPOZIȚII CARE ÎI
CONȚIN

(57) **Rezumat:** Derivații de piridazinonă activi farmaceutic, conform invenției, sunt derivați de 3(2H) piridazinonă cu formula (I):



și sărurile acestora, acceptabile farmaceutic, care se obțin prin reacția unui derivat de piridazinonă cu o amină substituită corespunzătoare. Compozițiile farmaceutice, ce conțin ca principiu activ derivații de piridazinonă cu formula (I), prezintă activități bronhodilatatoare, antialergice și de agregare anti-placă.

Revendicări: 8

Prezenta invenție se referă la derivați de piridazinonă activi farmaceutic, la un procedeu de obținere a acestora și la compoziții farmaceutice pe baza acestora destinate folosirii în tratamentul bolilor respiratorii cronice și alergice.

După cum se știe în tratamentul bolilor respiratorii cronice obstruative reversibile, cum sunt de exemplu, astmul bronșic, bronșitele și sindromul respirator greu la adult, este importantă calea de remisie a aerului, în timpul atacului sau al accesului. Pentru asemenea situații sunt utilizate bronhodilatatoarele. Majoritatea bronhodilatatoarelor utilizate în prezent în scopuri clinice, pot fi clasificate, în general, în beta-stimulanți, cuprinzând medicamentele Salbutamol și xantină, reprezentate prin teofilină. Medicamentele de acest tip cunoscute, prezintă dezavantaje prin faptul că efectele descresc, în contrast cu bolile refractare, și are loc o deteriorare a simptomului, dată de o administrare frecventă, o perioadă lungă, accentuată în tratamentul astmului bronșic (The New England Journal of Medicina, vol. 321, p. 1517 - 1527, 1989).

Pe de altă parte, medicamentele cu teofilină au o utilizare limitată deoarece domeniul lor de siguranță este îngust, limitat.

Este cunoscut faptul că diferiți mediatorii chimici în vivo se presupune că iau parte în bolile alergice, în urgențe, precum sunt de exemplu astmul bronșic, rinitele alergice, laringitele și febra acestora. Dintre aceștia, histamina este unul dintre mediatorii importanți și agenții antihistaminici au fost utilizați ca medicamente antialergice un timp îndelungat. În unele cazuri o serie de medicamente antialergice, de tip antihistaminic, produc efecte centrale, cum ar fi somnolența. Pentru tratamentul astmei, un medicament care are nu numai o acțiune sau activitate antialergică, dar de asemenea și o activitate bronhodilatatoare va fi important din punct de vedere al tratamentului și din punct de vedere economic, dar un medicament având asemenea funcțiuni nu a fost încă expus clinic.

Se cunoaște de asemenea că plăcile joacă un rol important pentru formarea trombozei, în legătură cu o stare de boală, deși activează prin stimulare, adeziune la pereții vasculari și agregare. Diferite boli de tromboză, cauzate prin formarea trombusului, cuprind de exemplu, tromboza cerebrală, tromboza pulmonară, infarctul miocardic, angina pectorală și astuparea arterelor periferice, ca boli esențiale, și toate aceste boli necesită elaborarea unor medicamente corespunzătoare. Ca medicament cu o activitate profilactică sau terapeutică, atenția a fost atrasă, de un agent împotriva formării plăcilor (agent antiplacă), având o activitate sau acțiune inhibitoare asupra agregării plăcilor. Din acest motiv efectul aspirinei a fost larg studiat, și mai mult, recent, ticlopidina și cilostazolul au fost identificate și exploatate clinic. Câteodată, este solicitat un medicament cu efect mult mai puternic, în legătură cu aceste efecte.

În legătură cu bolile trombotice menționate, sunt enumerate aici diferite boli, în legătură cu formarea plăcilor. Exemple ale acestor boli cuprind nefritele, metastaza celulelor canceroase și altele asemenea, și recent, diferite studii au fost îndreptate spre efectele terapeutice sau profilactice pentru aceste boli, efecte obținute mai cu seamă printr-un agent anti-trombotic, având o activitate de control asupra funcționării plăcii (Journal of Royal College of Physicians, vol. 7, no.1, pag.5-18, 1972; "Japan Clinics (Nihon Rinsho)", vol.4, no.6, pag.130 - 136, 1988; Anticancer Research, vol 6, pag 543-548, 1986).

Sunt cunoscuți compuși de tipul în care o grupare benzilamino substituită este legată la poziția 5-a a unui inel 3 (2H)-piridazinonă, care sunt relativ apropiați de derivații conform invenției. Astfel:

i) În **JP 41455/1994**, **EP 186817** sau **US 5098900** sunt descriși compuși

cuprinzând derivații 3(2H)-piridazinonei, în care în poziția 2 este o grupare alchil inferioară, în poziția 4 este un atom de clor sau un atom de brom în poziția 5 este o grupare benzilamino având inelul benzenic substituit printr-un substituent cuprinzând o grupare omega-aminoalchil, o grupare omega-carbamoilalchilenoxi, o grupare omega-N-mono inferioară alchilaminocarbonilalchilenoxi și o grupare aminocarbonil, procedeul de obținere a acestora și sunt prezentate utilizările lor farmaceutice, ca agenți anti-SRS-A și activitățile lor farmacologice.

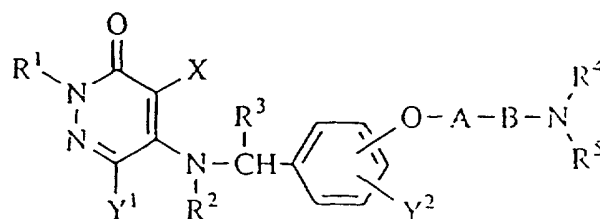
ii) - În **JP 030769/1987**, **EP 201765 B** sau **US 4892947** sunt descriși compuși cuprinzând derivați ai 3(2H)-piridazinonei, în care în poziția 2 este un atom de hidrogen, în poziția 4 este un atom de clor sau un atom de brom, în poziția 5 este o grupare benzilamino având inelul benzenic substituit printr-un substituent cuprinzând o grupare alchiloxi, o grupare omega-fenilalchilenoxi și o grupare dialchilamino, și în poziția 6 este un atom de hidrogen, procedeul de preparare și sunt prezentate utilizările lor farmaceutice ca agenți anti SRS-A și activitățile lor farmacologice.

iii) - În **JP 301870/1988**, **EP 275997 B** sau **US 4978665** sunt descriși compuși cuprinzând derivați ai 3(2H)-piridazinonei, în care în poziția 2 este un atom de hidrogen sau o grupare alchil inferioară în poziția 4 este un atom de clor sau un atom de brom, în poziția 5 este o grupare benzilamino având inelul benzenic substituit printr-un substituent cuprinzând o grupare alchiloxi, o grupare omega-fenilalchilenoxi și o grupare dialchilamino, și în poziția 6 este un atom de halogen, o grupare nitro, o grupare amino, sau o grupare alcoxi și procedeul de obținere a acestor și sunt prezentate utilizările lor farmaceutice, ca agenți anti SRS-A și activitățile lor farmacologice.

iv) - În **WO 91/16314**, **EP 482208 A** sau **US 5202323** sunt descriși derivați ai 3(2H)-piridazinonei, în care în poziția 2 este un atom de hidrogen sau o grupare alchil inferioară în poziția 4 este un atom de clor sau un atom de brom, în poziția 5 este o grupare benzilamino având inelul benzenic substituit printr-un substituent cuprinzând o grupare alchiloxi, o grupare omega-fenilalchilenoxi în care inelul benzenic poate fi substituit printr-o grupare alchil sau un atom de halogen, o grupare omega-alcoxicarbonilalchilenoxi și o grupare omega-aminocarbonilalchilenoxi, și în poziția 6 este o grupare alchilenoxi având o grupare funcțională diferită în poziția-omega, procedeul de obținere a acestora și sunt prezentate utilizările lor farmaceutice ca agenți antitrombotici, agenți cardiotonici, vasodilatatori și agenți anti-SRS-A și activitățile lor farmacologice.

Problema pe care o rezolvă invenția de față constă în realizarea unor derivați de piridazinonă care să prezinte concomitent activități bronhodilatatoare, antialergice și de agregare anti-placă.

Derivații de piridazinonă activi farmaceutic, conform invenției, sunt derivați de 3 (2H)-piridazinonă cu formula (I) și sărurile acestora acceptabile farmaceutic:

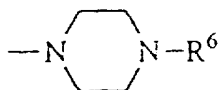


(I)

RO 114791 B1

în care:

- 100 - R^1 , R^2 și R^3 , independent unul de altul, sunt un atom de hidrogen sau o grupare alchil $C_1 - C_4$,
 - X este un atom de clor sau brom,
 - Y^1 este un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare nitro, o grupare amino sau o grupare alcoxi $C_1 - C_4$,
 105 - Y^2 este un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupă hidroxil, o grupă alchil $C_1 - C_4$ sau o grupare alcoxi $C_1 - C_4$,
 - A este un lanț alchilenic $C_1 - C_5$, care poate să fie substituit printr-o grupare hidroxil,
 - B este o grupare carbonil, sau un lanț metilen, care poate să fie substituit printr-o grupare alchil $C_1 - C_4$,
 110 - R^4 poate să fie un atom de hidrogen și R^5 să fie $Z-Ar$, în care Z este un lanț alchilenic $C_1 - C_5$ iar Ar este un inel aromatic cu 6 membri, care poate să conțină un atom de N,
 - R^4 și R^5 pot să formeze împreună o grupare ciclică alchilenică $C_2 - C_6$, sau
 115 - R^4 și R^5 pot să formeze împreună cu atomul de azot adiacent
 - un inel piperazinic 4-substituit având formula:

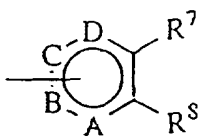


120

în care R^6 este:

- o grupare alchil $C_1 - C_4$ care poate să fie substituită cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:
 - o grupare alchil $C_1 - C_4$, o grupare fenil care poate să fie substituită cu Y^3 , care
 125 poate să fie:
 - un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare alchil $C_1 - C_4$, o grupare alcoxi $C_1 - C_4$, o grupare amino, o grupare N-formil sau o grupare $C_1 - C_4$ alchilcarbonil-amino,
 - o grupare, având formula:

130

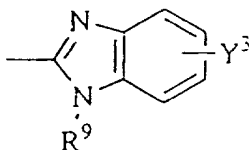


135

în care:

- R^7 și R^8 , fiecare, sunt un atom de hidrogen, sau:
 - R^7 și R^8 formează împreună cu atomii de carbon la care sunt legați un inel benzenic, și fiecare din A, B, C și D care sunt independenți, reprezintă un atom de azot sau un atom de carbon, și o grupare având formula:

140



145

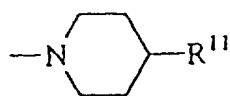
în care: Y^3 este definit mai sus, și R^9 este o grupare alchil $C_1 - C_4$ sau o grupare benzil, care poate fi substituită printr-o grupare alchil $C_1 - C_4$, o grupare alcoxi $C_1 - C_4$ sau un atom de halogen; sau:

RO 114791 B1

- o grupare $-\text{COR}^{10}$, în care, R^{10} este un atom de hidrogen sau o grupare alchil $\text{C}_1\text{-C}_4$; sau:

- un inel piperidinic 4-substituit, având formula:

150

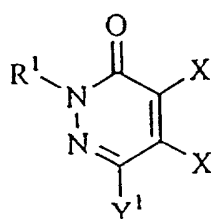


în care: R^{11} este o grupare alchil $\text{C}_1\text{-C}_4$ care poate să fie substituită cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintr-o grupare fenil care poate să fie substituită cu Y^3 , definit mai sus și gruparea hidroxil.

155

Procedeul de obținere a derivaților de 3 (2H)-piridazinona, cu formula (I) și a sărurilor acestora, acceptabile farmaceutic, definiți mai sus prevede realizarea reacției unui derivat de 4,5-dihalo-3 (2H)-piridazinonă, ce formula (II):

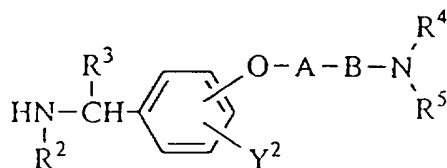
160



(II)

165

în care R^1 , X și Y^1 , au semnificațiile de mai sus cu un derivat de alcoxibenzilamină având formula (III), sau sărurile acesteia:



(III)

170

În care R^2 , R^3 , Y^2 , A , B , R^4 și R^5 , au semnificațiile definite mai sus și eventuala tratare a produsului finit obținut cu un acid, pentru trecerea acestuia în sarea acidului respectiv.

175

Compozițiile farmaceutice, pe bază de derivați de piridazinonă, conțin ca principiu activ, în doză eficientă, derivați de 3 (2H)-piridazinonă, cu formula (I), sau sărurile acestora acceptabile farmaceutic, și în rest excipienți inerți, uzuali, de asemenea acceptabili farmaceutic și prezintă activități bronhodilatatoare, antialergice și de agregare anti-placă.

180

Invenția de față prezintă următoarele avantaje:

- derivații de piridazinonă cu formula (I) conform invenției prezintă o acțiune farmaceutică foarte eficientă în maladiile respiratorii și alergice.

185

-procedeul de obținere a derivaților de piridazinonă cu formula (I), conform invenției este simplu și ușor reproductibil.

- formulările farmaceutice pentru utilizarea derivaților de piridazinonă, cu formula (I), conform invenției, se realizează uzual.

190

În continuare invenția se prezintă în detaliu.

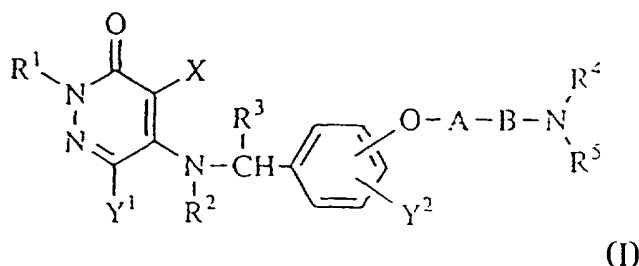
Pe baza unui studiu temeinic s-a stabilit că derivații de 3(2H)-piridazinonă și sărurile lor acceptabile din punct de vedere farmaceutic cu formula (I), conform invenției, sunt diferiți de oricare dintre compușii descriși în referirile de mai sus. Respectivii derivați sunt condiționați uzual pentru obținerea de medicamente vasodilatatoare, medicamente antialergice și/sau agenți antiplacă, ei prezentând activități particulare

195

RO 114791 B1

excelente prin administrare orală. Acești derivați sunt utilizați ca ingredientii activi în medicamentele profilactice sau terapeutice, pentru, de exemplu, bolile respiratorii mai sus-menționate, bolile alergice urgente ori/și bolile trombotice.

Derivații de 3(2H) piridazinonă, conform invenției, au formula (I)



în care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A, B, X, Y și Y_2 au semnificațiile prezentate mai înainte.

În continuare vor fi exemplificați substituenții R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, X, Y^1 și Y^2 din structura derivaților cu formula (I).

Exemple specifice pentru fiecare dintre R^1 , R^2 și R^3 cuprind un atom de hidrogen, o grupare metil, o grupare etil, o grupare *n*-propil, o grupare *i*-propil, o grupare *n*-butil, o grupare *i*-butil, o grupare sec-butil, și o grupare *t*-butil. Un atom de hidrogen este preferat pentru fiecare dintre ei.

A este un lanț alchilen având un număr total de atomi de carbon de la 1 la 5 care pot fi substituiți printr-o grupare hidroxil sau o grupare alchil la oricare poziție opțional și poate fi, de exemplu, o legătură specială cum ar fi o grupare metilen, o grupare etilen, o grupare propilen, o grupare butilen sau o grupare pentilen. De preferat este o grupare lineară alchilen având de la 1 la 4 atomi de carbon.

B este o grupare carbonil sau un lanț metilen special legat care poate fi substituit printr-o grupare alchil C_{1-4} .

Y poate fi un atom de clor sau un atom de brom.

Y^1 poate fi, de exemplu, un atom de hidrogen, un atom de clor, un atom de brom, un atom de iod, o grupare nitro, o grupare amino, o grupare metoxi, o grupare etoxi, o grupare *n*-propoxi, o grupare *i*-propoxi, o grupare *n*-butoxi, o grupare *i*-butoxi, o grupare sec-butoxi sau o grupare *t*-butoxi.

Y^2 poate fi, de exemplu, un atom de hidrogen, un atom de clor, un atom de brom, un atom de iod, o grupare hidroxil, o grupare metil, o grupare etil, o grupare *n*-propil, o grupare *i*-propil, o grupare *n*-butil, o grupare *i*-butil, o grupare sec-butil, o grupare *t*-butil, o grupare metoxi, o grupare etoxi, o grupare *n*-propoxi, o grupare *i*-propoxi, o grupare *n*-butoxi, o grupare *i*-butoxi, o grupare sec-butoxi, sau o grupare *t*-butoxi.

R^4 și R^5 sunt după cum urmează:

(1) Fiecare dintre ei este o grupare alchil C_{1-4} , cum sunt o grupare metil, o grupare etil, o grupare *n*-propil, o grupare *i*-propil, o grupare *n*-butil, o grupare *i*-butil, o grupare sec-butil, sau o grupare *t*-butil.

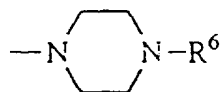
(2) R^4 este un atom de hidrogen, și R^5 este -Z-Ar, în care Z este un lanț alchilen C_{1-5} , și Ar este un inel aromatic cu 6 membri care poate conține unul sau doi atomi de azot. Inelul aromatic cu 6 membri cuprinde o grupare fenil, o grupare 2-piridil, o grupare 3-piridil, o grupare 4-piridil, o grupare 3-piridazinil, o grupare 4-piridazinil, o grupare 2-pirimidinil, o grupare 4-pirimidinil, o grupare 5-pirimidinil, și o grupare 2-pirazinil.

(3) R^4 și R^5 formează împreună o grupare ciclică alchilen C_{2-6} , și ei formează împreună cu atomul de azot la care ei sunt legați, un inel aziridin, un inel azetidin, un

RO 114791 B1

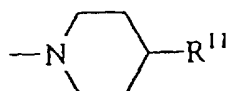
inel pirolidin, un inel piperidin, sau un inel homopiperidin.

(4) R^4 și R^5 formează împreună cu atomul de azot adiacent la care ei sunt legați, un inel piperazin 4-substituit având formula:



250

sau un inel piperidin 4-substituit având formula:



255

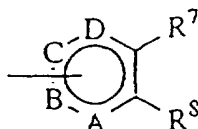
R^6 este o grupare alchil C_{1-4} sau $-COR^{10}$ în care R^{10} este un atom de hidrogen sau o grupare alchil C_{1-4} .

Gruparea alchil C_{1-4} pentru R^6 este de preferință o grupare metil și poate avea un substituent. Un astfel de substituent poate fi, de exemplu, o grupare alchil C_{1-4} , o grupare fenil care poate fi substituită prin Y^3 , care Y^3 este un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare alchil C_{1-4} , o grupare alcoxi C_{1-4} , o grupare amino, o grupare N-formil, sau o grupare alchilcarbonilamino C_{1-4} .

260

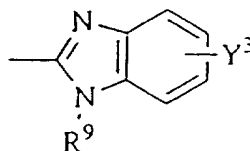
R_6 poate de asemenea să fie o grupare:

265



270

în care fiecare dintre R^7 și R^8 este un atom de hidrogen, sau R^7 și R^8 formează împreună cu atomul de carbon, la care ei sunt respectiv legați, un inel benzenic, și fiecare din A, B, C și D, care sunt independenți unul de altul, este un atom de azot sau un atom de carbon și o grupare:



275

în care Y^3 este definit ca mai sus, și R^9 este o grupare alchil C_{1-4} sau o grupare benzil care poate fi substituită printr-o grupare alchil C_{1-4} , o grupare alcoxi C_{1-4} sau un atom de halogen, sau un inel benzenic. Numărul acestor substituenți poate fi unul sau mai mulți.

280

Exemplele specifice pentru R^6 includ o grupare benzil care poate avea un atom de halogen substituit la o poziție opțională, de o-, m-, sau p- pe inelul benzenic, o grupare alfa, alfa-difenilmetil, o grupare pirimidilmetil care poate fi substituită la o poziție opțională 2-, 3-, sau 4-, o grupare pirimidilmetil, o grupare pirazilmetil, o grupare piridazilmetil, o grupare chinolilmetil, o grupare izochinolilmetil, o grupare chinoxalilmetil, o grupare chinazolilmetil, o grupare benzimidazolilmetil, având o grupare benzil care poate fi substituită printr-un atom de halogen pe inelul benzenic sau printr-o grupare alchil C_{1-4} la poziția N-, și o combinație a acestor inele aromatice, cum ar fi de exemplu, o grupare alfa, alfa-fenil-pirimidilmetil, o grupare alfa-alfa-fenil-pirimidilmetil, o grupare alfa-alfa-fenil-pirazilmetil, o grupare alfa-alfa-fenil-piridazilmetil, o grupare alfa-alfa-fenil-chinolilmetil, o grupare alfa-alfa-fenil-izochinolilmetil, o grupare alfa-alfa-fenil-

285

290

295 chinoxalilmetil, o grupare alfa, alfa-alfa-fenil-chinazolilmetil.

R^{11} este o grupare alchil C_{1-4} , și această grupare alchil poate avea substituenți. Substituenții cuprind două tipuri, de exemplu, o grupare fenil care poate fi substituită prin Y^3 (în care Y^3 este cel definit mai sus) și o grupare hidroxil. Una dintre ele sau o mulțime dintre acestea pot fi substituite.

300 Exemplele specifice pentru R^{11} cuprind o grupare benzil care poate avea un atom de halogen substituit într-o poziție opțională a poziției de o-, m-, sau p- pe inelul benzenic, o grupare alfa, alfa-difenilmetil, și o grupare alfa, alfa, alfa-hidroxi-difenilmetil. Exemplele preferate pentru fiecare dintre R^4 și R^5 cuprind piperazinil-1,4 substituit și 1-piperidinil 4-substituit, după cum s-a descris mai sus.

305 În cele ce urmează, *n* înseamnă normal, *i* izo, *sec* înseamnă secundar, *t* înseamnă terțiar, *o* înseamnă orto, *m* înseamnă meta, și *p* înseamnă para.

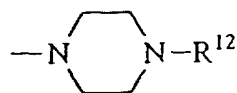
Următorii derivați pot fi menționați ca fiind cei preferați printre derivații cu formula (I) conform invenției.

310 a) Derivatul cu formula (I) în care fiecare din R^2 și R^3 este un atom de hidrogen, și Y^1 este un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare nitro sau o grupare alcoxi C_{1-4} .

b) Derivații cu formula (I) definiți ca mai sus în care R^4 și R^5 formează împreună cu atomul de azot adiacent cu care ei sunt legați:

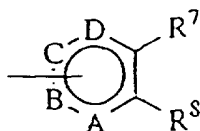
- un inel piperazin 4-substituit având formula:

315



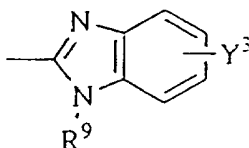
320 în care R^{12} este o grupare alchil C_{1-4} această grupare alchil poate fi substituită prin unul sau mai mulți substituenți aleși dintr-un grup de substituenți constând dintr-o grupare alchil C_{1-4} o grupare fenil care poate fi substituită prin Y^3 în care Y^3 este un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare alchil C_{1-4} , o grupare alcoxi C_{1-4} , o grupare amino, o grupare N-formil sau o grupare alchilcarbonilamino C_{1-4} , o grupare având formula:

325



330 în care fiecare din R^7 și R^8 este un atom de hidrogen, sau R^7 și R^8 formează împreună cu atomii de carbon la care ei sunt legați, un inel benzenic, și fiecare din A, B, C și D care sunt independenți unul de celălalt, este un atom de azot sau un atom de carbon și o grupare având formula:

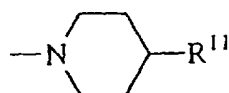
335



340 în care Y^3 este definit mai sus, și R^9 este o grupare alchil C_{1-4} sau o grupare benzil care poate fi substituită printr-o grupare alchil C_{1-4} , o grupare alcoxi C_{1-4} sau un atom de halogen pe un inel benzenic sau $-COR^{10}$ în care R^{10} este un atom de hidrogen sau o grupare alchil C_{1-4} .

RO 114791 B1

R^4 și R^5 pot să formeze de asemenea cu azotul adiacent un inel piperidinic 4-substituit, având formula:

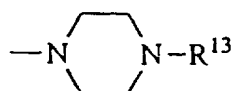


345

în care R^{11} este o grupare alchil C_{1-4} . Această grupare alchil poate fi substituită prin unul sau mai mulți substituenți aleși dintr-un grup de substituenți constând dintr-o grupare fenil care poate fi substituită prin Y^3 (care Y^3 este definit ca mai sus) și o grupare hidroxil.

350

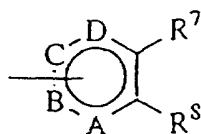
c) Un derivat definit ca mai sus (b) în care R^4 și R^5 formează împreună cu atomul de azot adiacent la care ei sunt legați, un inel piperazin 4-substituit, un inel ce are formula:



355

în care R^{13} este o grupare metil, această grupare metil poate fi substituit prin unul sau mai mulți substituenți aleși dintr-un grup de substituenți constând dintr-o grupare fenil care poate fi substituită prin Y^3 (care Y^3 este "n atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare alchil C_{1-4} , o grupare alcoxi C_{1-4} , o grupare amino, o grupare N-fenil, sau o grupare alchilcarbonilamino C_{1-4}), o grupare:

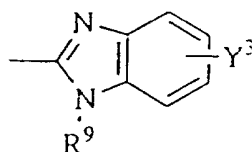
360



365

în care, fiecare dintre R^7 și R^8 este un atom de hidrogen, sau R^7 și R^8 formează împreună cu atomii de carbon la care ei sunt legați, un inel benzenic, și fiecare dintre A, B, C și D care sunt independenți unul de celălalt, este un atom de azot sau un atom de carbon) și o grupare:

370



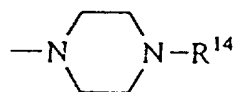
în care Y^3 este definit ca mai sus, și R^9 este o grupare alchil C_{1-4} sau o grupare benzil care poate fi substituită printr-o grupare alchil C_{1-4} , o grupare alcoxi C_{1-4} sau un atom de halogen sau $-COR^{10}$ (în care R^{10} este un atom de hidrogen sau o grupare alchil C_{1-4}).

375

d) Un derivat ce a fost definit ca mai sus (c) în care Y^2 este un atom de halogen sau o grupare alxoci C_{1-4} .

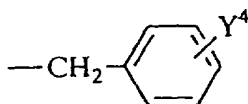
380

e) Un derivat ce a fost definit ca mai sus (d), în care R^4 și R^5 formează împreună cu atomul de azot adiacent la care ei sunt legați, un inel piperazin 4-substituit având formula:



385

în care R^{14} este:



390

RO 114791 B1

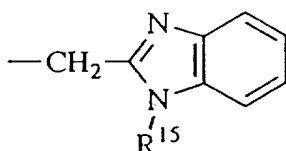
în care Y^4 este un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare amino, o grupare N-formil sau o grupare alchilcarbonilamino C_{1-4} .

395



sau

400



405

în care R^{15} este o grupare benzil care poate fi substituit printr-un atom de halogen.

Derivații de piridazinonă formula (I) cuprind izomeri optici și stereoizomeri bazați pe 1 până la 5 atomi de carbon asimetrici.

410

Derivații de piridozinonă cu formula (I) conform invenției pot fi transformați în săruri netoxice acceptabile din punct de vedere farmaceutic, de exemplu, folosind acizi adecvați, în funcție de solicitările cazurilor. Respectivii derivați pot fi utilizați pentru scopul prezentei invenții, fie în formă liberă, fie sub formă de săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic. Asemenea săruri pot fi sarea unui acid mineral (cum ar fi de

415

exemplu, o clorură, o bromură, un sulfat, o sulfură de hidrogen, un nitrat, un fosfat, un sulfat acid, un sulfat diacid), o sare a unui acid organic (cum ar fi de exemplu, un formiat, un acetat, un propionat, un succinat, un malonat, un oxalat, un maleat, un fumarat, un malat, un citrat, un tartrat, un lactat, un glutamat, un aspartat, un picrat, sau un carbonat) și sarea unui acid sulfonic (cum ar fi de exemplu, metan sulfonat, un benzen sulfonat, sau un toluen sulfonat). Aceste săruri pot fi preparate, respectiv prin tehnici convenționale.

420

În continuare, exemple concrete de derivați de 3-(2H)-piridazinonă având formula (I) și sărurile acestora acceptabile din punct de vedere farmaceutic, vor fi prezentate în tabelul I, ce urmează.

425

În tabelul I, *n* înseamnă normal, *i* înseamnă izo, *t* înseamnă terțiar, Me este o grupare metil, Et este o grupare etil, Pr este o grupare propil, Bu este o grupare butil, și Ph este o grupare fenil.

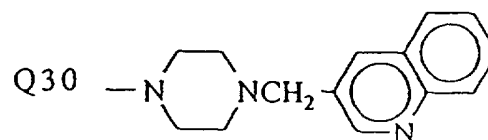
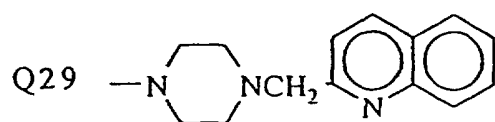
Q1 până la Q42 sunt grupe reprezentate prin următoarele formule din Tabelul (I).

Q1	$-\text{OCH}_2-$	Q2	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	435
Q3	$-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$	Q4	$-\text{O}(\text{CH}_2)_5-$	
Q5	$-\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	Q6	$-\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CHCH}_2}-$	440
Q7	$-\text{O}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-$	Q8	$-\text{O}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-$	
Q9	$-\text{NMe}_2$	Q10	$-\text{NEt}_2$	445
Q11	$-\text{N}^n\text{Pr}_2$	Q12	$-\underset{i\text{Bu}}{\text{N}}-\text{Me}$	
Q13	$-\text{N}$ (cyclobutyl)	Q14	$-\text{N}$ (cyclopentyl)	450
Q15	$-\text{N}$ (cyclohexyl)	Q16	$-\text{N}$ (cyclohexyl) NMe	
Q17	$-\text{N}$ (cyclohexyl) NEt	Q18	$-\text{N}$ (cyclohexyl) N^tBu	455
Q19	$-\text{N}$ (cyclohexyl) NCH_2Ph	Q20	$-\text{N}$ (cyclohexyl) NCH_2 (4-fluorophenyl)	460
Q21	$-\text{N}$ (cyclohexyl) NCH_2 (4-chlorophenyl)	Q22	$-\text{N}$ (cyclohexyl) NCHPh_2	
Q23	$-\text{N}$ (cyclohexyl) NCH_2 (3-pyridyl)	Q24	$-\text{N}$ (cyclohexyl) NCH_2 (4-aminophenyl)	465
Q25	$-\text{N}$ (cyclohexyl) NCH_2 (4-formylphenyl)	Q26	$-\text{N}$ (cyclohexyl) NCH_2 (4-(methoxycarbonylamino)phenyl)	470
Q27	$-\text{N}$ (cyclohexyl) CH_2Ph	Q28	$-\text{N}$ (cyclohexyl) $\underset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{Ph}_2$	475

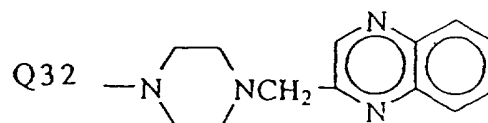
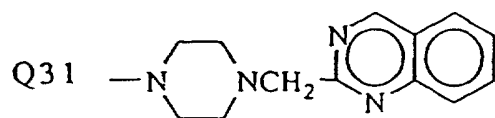
RO 114791 B1

480

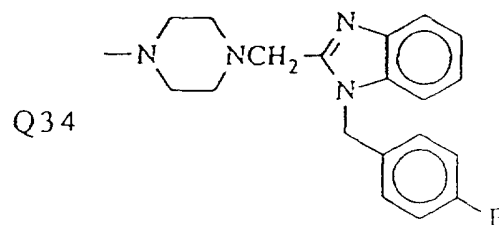
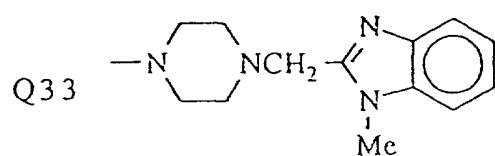
485



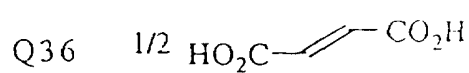
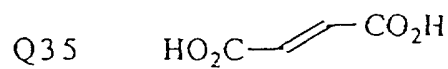
490



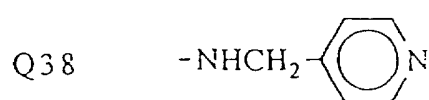
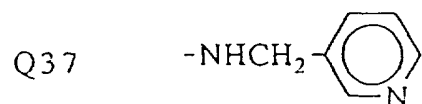
495



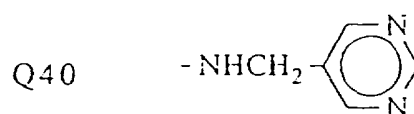
500



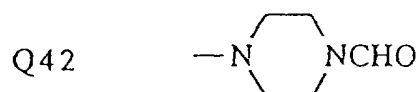
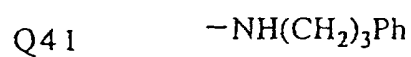
505



510



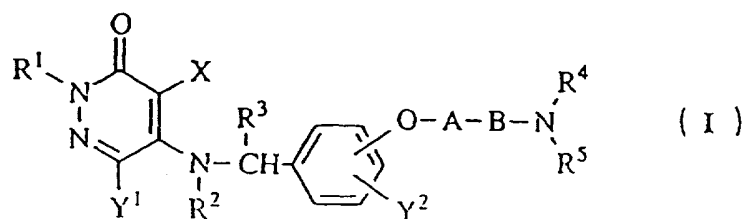
515



520

525

RO 114791 B1



No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
1	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q10•HCl
2	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q10•HCl
3	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q10•HCl
4	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q19•2HCl
5	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q19•2HCl
6	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q19•Q35
7	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21•2HCl
8	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21•Q35
9	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21•H ₂ SO ₄
10	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21•2HCl
11	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21•H ₂ SO ₄
12	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21•Q35
13	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20•2HCl
14	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20•Q35
15	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20•2HCl
16	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20•Q35
17	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20•2HCl
18	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q10•HCl
19	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q10•HCl
20	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q16•2HCl
21	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q17•2HCl
22	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19•2HCl

RO 114791 B1

	No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
580	23	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19•2HCl
	24	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19•2HCl
	25	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19•2HCl
585	26	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20•2HCl
	27	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20•2Q35
	28	ⁱ Pr	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20•2Q35
590	29	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q21•2HCl
	30	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q21•2HCl
	31	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q37•HCl
595	32	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q16•HCl
	33	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q16•HCl
	34	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q23•2HCl
600	35	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q23•2HCl
	36	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•Q35
	37	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•HCl
605	38	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•Q35
	39	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35
	40	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•HCl
610	41	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q36
	42	ⁱ Pr	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35
	43	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35
615	44	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•HCl
	45	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q23•2HCl
	46	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q16•HCl
620	47	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q19•HCl
	48	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q19•HCl
	49	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q19•HCl

RO 114791 B1

625

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵	
50	CONH ₂	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35	630
51	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q21•Q35	
52	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q20•Q35	635
53	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q20•2Q35	
54	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19•2Q35	
55	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q20•2Q35	
56	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q20•Q35	640
57	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q20•2Q35	
58	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q29•2Q35	
59	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q29•2Q35	645
60	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q34•2Q35	
61	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q29•Q35	
62	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q27	650
63	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q27•Q35	
64	H	H	H	Cl	OE _t	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35	
65	H	H	H	Cl	OE _t	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20•2Q35	655
66	H	H	H	Cl	OE _t	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•Q35	
67	H	H	H	Cl	OE _t	4-OMe	3-Q1	CO	Q29•Q36	
68	H	H	H	Cl	OE _t	4-OMe	3-Q5	CO	Q20•Q35	
69	H	H	H	Cl	OE _t	4-OMe	3-Q7	CO	Q20•Q35	660
70	H	H	H	Cl	OE _t	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q29•2Q35	
71	H	H	H	Cl	OE _t	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q29•2Q35	
72	H	H	H	Cl	OE _t	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q34•2Q35	665
73	H	H	H	Cl	OE _t	4-OMe	3-Q1	CO	Q34•Q35	
74	H	H	H	Cl	OE _t	4-OMe	3-Q1	CO	Q27	
75	H	H	H	Cl	OE _t	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q27•Q35	670
76	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35	

RO 114791 B1

675

	No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
680	77	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q25•2Q35
	78	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q24
	79	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q25•Q35
685	80	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q26•Q35
	81	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q42
	82	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q12•HCl
690	83	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q14•HCl
	84	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q16•2HCl
	85	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q18•2HCl
695	86	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q22•2HCl
	87	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q23•3HCl
	88	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q28•HCl
700	89	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q37•2HCl
	90	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q39•HCl
	91	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q40•3HCl
705	92	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q29•2HCl
	93	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q30•3HCl
	94	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q31•3HCl
710	95	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q32•3HCl
	96	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q33•2HCl
	97	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q24•3HCl
715	98	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q25•2HCl
	99	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q26•2HCl
	100	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q34•2HCl
720	101	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19•2HCl
	102	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q21•2HCl
	103	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q23•3HCl

725

770

RO 114791 B1

775

780

785

790

795

800

805

810

815

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
131	H	H	H	Cl	H	4-OH	3-Q2	CH ₂	Q9•HCl
132	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q13•HCl
133	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q14•HCl
134	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q15•HCl
135	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q28•HCl
136	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q41•HCl
137	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q12•HCl
138	ⁱ Pr	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q14•HCl
139	H	H	H	Br	H	4-Cl	3-Q2	CH ₂	Q14•HCl
140	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q18•2HCl
141	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20•2HCl
142	H	H	H	Br	Br	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20•2HCl
143	H	Me	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20•2HCl
144	H	H	H	Br	H	4-OH	3-Q2	CH ₂	Q20•2HCl
145	H	H	H	Br	H	H	3-Q2	CH ₂	Q20•2HCl
146	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q21•2HCl
147	H	H	H	Br	H	4-OMe	2-Q2	CH ₂	Q21•2HCl
148	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q23•3HCl
149	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q10•HCl
150	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q10•HCl
151	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q10•HCl
152	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q13•HCl
153	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q15•2HCl
154	H	H	H	Cl	H	4-OEt	3-Q3	CH ₂	Q19•2HCl
155	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q21•2HCl
156	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q22•2HCl
157	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q23•3HCl

820

RO 114791 B1

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵	
158	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q37•2HCl	825
159	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q40•3HCl	
160	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q41•HCl	
161	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q9•HCl	830
162	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q12•HCl	
163	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q14•HCl	
164	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q16•2HCl	835
165	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q20•2HCl	
166	H	H	H	Br	H	2-OMe	3-Q4	CH ₂	Q20•2HCl	
167	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q28•HCl	840
168	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q39•HCl	
169	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q11•HCl	
170	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q13•HCl	845
171	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q16•2HCl	
172	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q18•2HCl	
173	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q19•2HCl	850
174	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q20•2HCl	
175	H	H	H	Cl	H	4-OEt	3-Q5	CH ₂	Q20•2HCl	
176	H	H	H	Cl	H	4-O ^t Bu	3-Q5	CH ₂	Q20•2HCl	855
177	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q23•3HCl	
178	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CH ₂	Q10•HCl	
179	ⁱ Pr	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CH ₂	Q14•HCl	860
180	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CH ₂	Q17•2HCl	
181	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CH ₂	Q21•2HCl	
182	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CH ₂	Q39•HCl	865
183	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q10	
184	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q12	

RO 114791 B1

870

	No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
875	185	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q14
	186	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q17•HCl
	187	H	H	H	Cl	H	4-OH	3-Q1	CO	Q20•HCl
880	188	H	H	H	Cl	H	4-Cl	3-Q1	CO	Q20•HCl
	189	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•HCl
	190	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q21•HCl
885	191	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q23•2HCl
	192	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q39
	193	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q41
890	194	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q11
	195	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q13
	196	Me	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q16•HCl
895	197	H	H	H	Br	H	4-Cl	3-Q1	CO	Q19•HCl
	198	H	H	H	Br	H	2-OMe	3-Q1	CO	Q19•HCl
	199	H	H	H	Br	NO ₂	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•HCl
900	200	H	H	H	Br	NH ₂	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•HCl
	201	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q21•HCl
	202	H	Me	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q21•HCl
905	203	H	H	H	Br	H	4-OEt	3-Q1	CO	Q21•HCl
	204	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q10
	205	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q14
910	206	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q17•HCl
	207	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q19•HCl
	208	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q20•HCl
915	209	H	H	H	Cl	H	4-Cl	3-Q2	CO	Q20•HCl
	210	H	H	H	Cl	H	H	3-Q2	CO	Q20•HCl
	211	H	H	H	Cl	H	4-F	3-Q2	CO	Q20•HCl

RO 114791 B1

920

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
212	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q20•HCl
213	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q21•HCl
214	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q2	CO	Q21•HCl
215	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q2	CO	Q21•HCl
216	Me	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q21•HCl
217	H	H	H	Cl	H	4-OMe	2-Q2	CO	Q21•HCl
218	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q22•HCl
219	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q9
220	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q15
221	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q18•HCl
222	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q20•HCl
223	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q23•2HCl
224	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q28
225	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q37•HCl
226	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q39
227	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q11
228	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q17•HCl
229	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q20•HCl
230	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q3	CO	Q20•HCl
231	H	H	H	Cl	NH ₂	4-OMe	3-Q3	CO	Q20•HCl
232	H	H	Me	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q20•HCl
233	H	H	H	Cl	Cl	4-Cl	3-Q3	CO	Q20•HCl
234	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q10
235	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q12
236	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q13
237	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q18•HCl
238	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q19•HCl

965

RO 114791 B1

970

	No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
975	239	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q21•HCl
	240	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q23•2HCl
	241	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q38•HCl
	242	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q40•2HCl
980	243	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q9
	244	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q16•HCl
	245	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q19•HCl
	246	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q5	CO	Q19•HCl
985	247	H	H	H	Cl	H	4-O ⁿ Bu	3-Q5	CO	Q19•HCl
	248	H	H	H	Cl	H	2-OMe	3-Q5	CO	Q19•HCl
	249	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q20•HCl
	250	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q21•HCl
990	251	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q5	CO	Q21•HCl
	252	H	H	H	Cl	H	4-Cl	3-Q5	CO	Q21•HCl
	253	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q21•HCl
	254	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q23•2HCl
995	255	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q10
	256	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q15
	257	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q18•HCl
	258	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q19•HCl
1000	259	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q20•HCl
	260	H	H	H	Br	Br	4-OMe	3-Q6	CO	Q20•HCl
	261	H	H	H	Br	NH ₂	4-OMe	3-Q6	CO	Q20•HCl
	262	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q21•HCl
1005	263	H	H	H	Br	H	4-Cl	3-Q6	CO	Q21•HCl
	264	ⁱ Bu	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q19•HCl
	265	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q20•HCl

1015

RO 114791 B1

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵	
266	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q6	CO	Q20•HCl	1020
267	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q21•HCl	
268	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q23•2HCl	1025
269	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q37•HCl	
270	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q41	
271	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q21•2HCl	1030
272	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q23•3HCl	
273	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q24•3HCl	
274	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q25•2HCl	
275	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q26•2HCl	1035
276	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q27•2HCl	
277	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q28•HCl	
278	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q29•3HCl	1040
279	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q33•2HCl	
280	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q34•2HCl	
281	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q10•HCl	1045
282	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q17•2HCl	
283	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q19•2HCl	
284	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q21•2HCl	
285	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q23•3HCl	1050
286	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q24•3HCl	
287	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q25•2HCl	
288	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q26•2HCl	1055
289	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q27•HCl	
290	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q28•HCl	
u 291	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q29•3HCl	1060
292	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q33•2HCl	

RO 114791 B1

1065

	No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
1070	293	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q34•2HCl
	294	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q10•HCl
	295	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q17•2HCl
1075	296	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q19•2HCl
	297	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q21•2HCl
	298	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q23•3HCl
1080	299	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q24•3HCl
	300	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q25•2HCl
	301	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q26•2HCl
1085	302	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q27•HCl
	303	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q28•HCl
	304	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q33•2HCl
1090	305	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q34•2HCl
	306	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q24•HCl
	307	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q25•2HCl
1095	308	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q26•HCl
	309	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q33•HCl
	310	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q34•HCl
1100	311	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q20•HCl
	312	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q21•HCl
	313	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q24•2HCl
1105	314	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q25•HCl
	315	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q26•HCl
	316	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q27
1110	317	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q28
	318	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q29•2HCl
	319	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q33•HCl

RO 114791 B1

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵	
320	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q34•HCl	1115
321	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q24•2HCl	
322	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q25•HCl	1120
323	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q26•HCl	
324	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q27	
325	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q28	1125
326	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q29•2HCl	
327	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q53•HCl	
328	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q54•HCl	1130
329	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q10	
330	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q16•HCl	
331	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q19•HCl	
332	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q21•HCl	1135
333	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q23•2HCl	
334	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q24•2HCl	
335	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q25•2HCl	1140
336	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q26•2HCl	
337	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q27	
338	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q28	1145
339	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q29•2HCl	
340	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q33•HCl	
341	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q34•HCl	1150
342	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q10	
343	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q16•HCl	
344	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q19•HCl	
345	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21•HCl	1155
346	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q23•3HCl	

RO 114791 B1

1165

1170

1175

1180

1185

1190

1195

1200

1205

1210

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
347	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q24•3HCl
348	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q25•2HCl
349	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q26•2HCl
350	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q29•2HCl
351	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q33•HCl
352	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q34•HCl
353	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q10
354	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q16•HCl
355	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19•HCl
356	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20•2HCl
357	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q21•2HCl
358	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q23•3HCl
359	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q24•3HCl
360	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q25•2HCl
361	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q26•2HCl
362	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q27•HCl
363	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q28•HCl
364	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q33•2HCl
365	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q10
366	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q16•HCl
367	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q19•HCl
368	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q21•2HCl
369	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q23•3HCl
370	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q24•3HCl
371	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q25•2HCl
372	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q26•2HCl
373	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q27•HCl

RO 114791 B1

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵	
374	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q28•HCl	1215
375	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q29•3HCl	
376	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q33•2HCl	
377	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q34•2HCl	1220
378	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q10	
379	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q16•2HCl	
380	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q19•2HCl	1225
381	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q20•2HCl	
382	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q21•2HCl	
383	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q23•3HCl	1230
384	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q24•3HCl	
385	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q25•2HCl	
386	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q26•2HCl	
387	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q27•HCl	1235
388	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q28•HCl	
389	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q29•3HCl	
390	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q33•2HCl	1240
391	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q34•2HCl	
392	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q10	
393	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q16•2HCl	1245
394	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q19•2HCl	
395	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q20•2HCl	
396	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q21•2HCl	1250
397	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q23•3HCl	
398	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q24•3HCl	
399	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q26•2HCl	
400	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q27•HCl	1255

RO 114791 B1

1260

	No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
1265	401	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q28•HCl
	402	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q29•3HCl
	403	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q33•2HCl
1270	404	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q34•2HCl
	405	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q10
	406	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q16•2HCl
1275	407	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q21•2HCl
	408	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q23•2HCl
	409	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q24•3HCl
1280	410	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q25•2HCl
	411	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q26•2HCl
	412	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q27
	413	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q28
1285	414	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q33•2HCl
	415	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q10
	416	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q16•HCl
1290	417	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q19•HCl
	418	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q20•HCl
	419	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q21•2HCl
1295	420	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q23•2HCl
	421	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q24•3HCl
	422	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q25•2HCl
1300	423	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q26•2HCl
	424	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q27
	425	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q28
	426	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q29•3HCl
1305	427	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q33•2HCl

RO 114791 B1

1310

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵	
428	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q34•2HCl	
429	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q10	1315
430	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q16•HCl	
431	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q19•HCl	
432	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q21•2HCl	1320
433	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q23•2HCl	
434	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q24•3HCl	
435	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q25•2HCl	1325
436	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q26•2HCl	
437	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q27	
438	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q28	
439	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q29•3HCl	1330
440	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q33•2HCl	
441	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q34•2HCl	
442	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q10	1335
443	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q16•HCl	
444	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q19•HCl	
445	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q21•2HCl	1340
446	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q23•2HCl	
447	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q24•3HCl	
448	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q25•2HCl	1345
449	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q26•2HCl	
450	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q27	
451	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q28	
452	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q29•3HCl	1350
453	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q33•2HCl	
454	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q34•2HCl	

1355

RO 114791 B1

1360

1365

1370

1375

1380

1385

1390

1395

1400

1405

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
455	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q10
456	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q17•2HCl
457	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•2HCl
458	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•2HCl
459	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q21•2HCl
460	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q23•2HCl
461	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q24•2HCl
462	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q25•2HCl
463	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q26•2HCl
464	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q27•HCl
465	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q28•HCl
466	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q29•3HCl
467	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q33•2HCl
468	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q34•2HCl
469	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q10
470	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q17•2HCl
471	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q19•2HCl
472	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q20•2HCl
473	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q21•2HCl
474	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q23•2HCl
475	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q24•2HCl
476	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q25•2HCl
477	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q26•2HCl
478	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q27•HCl
479	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q28•HCl
480	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q29•3HCl
481	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q33•2HCl

RO 114791 B1

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵	
482	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q34•2HCl	1410
483	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q10	
484	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q17•2HCl	
485	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q19•2HCl	1415
486	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q20•2HCl	
487	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q21•2HCl	
488	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q23•2HCl	1420
489	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q24•2HCl	
490	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q25•2HCl	
491	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q26•2HCl	1425
492	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q27•HCl	
493	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q28•HCl	
494	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q29•3HCl	1430
495	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q33•2HCl	
496	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q34•2HCl	
497	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q10	1435
498	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q17•2HCl	
499	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q19•2HCl	
500	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q20•2HCl	1440
501	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q21•2HCl	
502	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q23•2HCl	
503	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q24•2HCl	1445
504	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q25•2HCl	
505	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q26•2HCl	
506	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q27•HCl	1450
507	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q28•HCl	
508	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q29•3HCl	

RO 114791 B1

1455

	No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
1460	509	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q33•2HCl
	510	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q34•2HCl
	511	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q10
1465	512	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q17•2HCl
	513	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q19•2HCl
	514	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q20•2HCl
1470	515	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q21•2HCl
	516	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q23•2HCl
	517	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q24•2HCl
1475	518	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q26•2HCl
	519	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q27•HCl
	520	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q28•HCl
1480	521	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q29•3HCl
	522	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q33•2HCl
	523	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q34•2HCl
1485	524	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q10
	525	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q17•HCl
	526	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•HCl
1490	527	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q21•HCl
	528	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q23•2HCl
	529	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q27
1495	530	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q28
	531	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q29•3HCl
	532	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q33•2HCl
1500	533	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q34•2HCl
	534	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q10
	535	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q17•HCl

RO 114791 B1

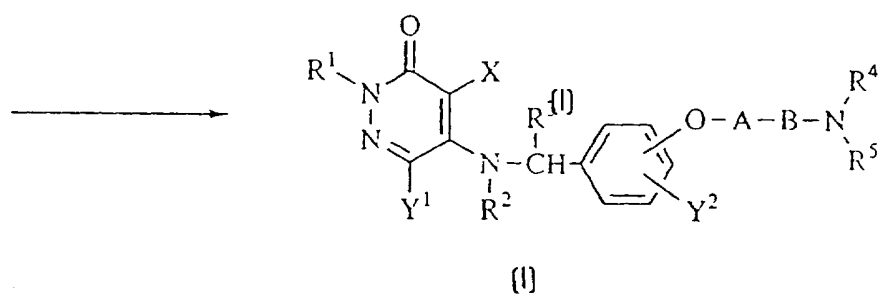
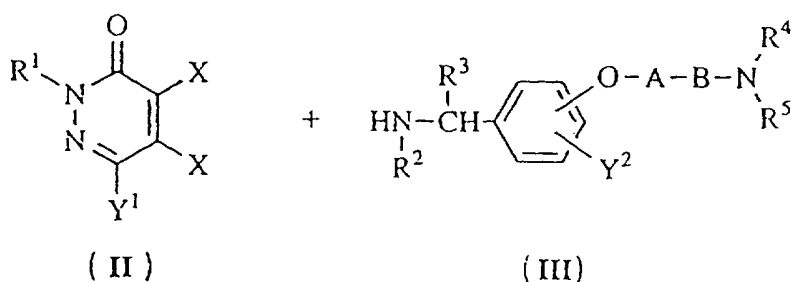
										1505
No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵	
536	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q19•HCl	
537	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q20•HCl	1510
538	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q21•HCl	
539	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q23•2HCl	
540	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q24•2HCl	1515
541	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q25•HCl	
542	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q26•HCl	
543	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q27	1520
544	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q28	
545	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q29•2HCl	
546	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q33•HCl	1525
547	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q34•HCl	
548	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q10	
549	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q17•HCl	
550	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q19•HCl	1530
551	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q20•HCl	
552	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q21•HCl	
553	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q23•2HCl	1535
554	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q24•2HCl	
555	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q25•HCl	
556	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q26•HCl	1540
557	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q27	
558	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q28	
559	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q29•2HCl	1545
560	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q33•HCl	
561	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q34•HCl	
562	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q10	1550

	No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
1555	563	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q17•HCl
	564	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q19•HCl
	565	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q20•HCl
1560	566	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q21•HCl
	567	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q23•2HCl
	568	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q24•2HCl
1565	569	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q25•HCl
	570	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q26•HCl
	571	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q27
1570	572	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q28
	573	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q29•2HCl
	574	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q33•HCl
1575	575	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q34•HCl

În continuare se prezintă prepararea derivaților piridazinonei, conform invenției.

Derivații de 3(2H)-piridazinonă având formula (I) și sărurile lor acceptabile din punct de vedere farmaceutic, din prezenta invenție, pot fi produși de exemplu, prin variantele prezentate de următoarele scheme de reacție.

Schema reacției în varianta 1



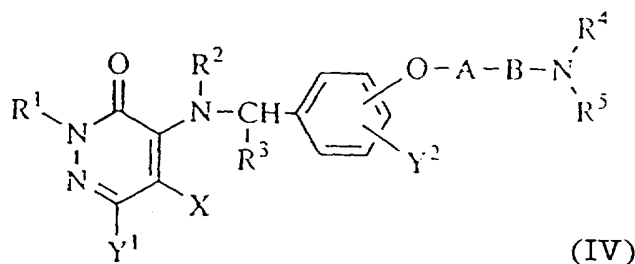
în care R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, Y¹, Y², A și B sunt cei definiți ca mai sus.

Procedeul de obținere în conformitate cu reacția având formula nr. 1 prevede că respectivul compus 4,5-dihalo-3(2H)-piridazinonă având formula (II) și un derivat de

RO 114791 B1

benzilamină omega-aminoalchilenoxi- sau omega-aminocarbonilalchilenoxi-substituit având formula (III) sau sărurile lor, să reacționeze opțional în prezența unui agent de dehidrohalogenare într-un solvent inert pentru a se produce derivatul având formula (I) conform prezentei invenții.

În reacția cu formula nr. 1 de mai sus, izomerii de poziție a derivaților având formula (I) de exemplu, un derivat având formula (IV), ce cuprinde o grupare oxibenzilamino substituită în poziția-4:



în care R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X , Y^1 , Y^2 , A și B sunt cei definiți mai sus, va forma un produs secundar. Randamentul de producere a compuşilor având formulele (I) și (IV) depinde fundamental de polaritatea solventului utilizat.

Când este utilizat un solvent având polaritate înaltă, randamentul de fabricație al compusului având formula (I) tinde să fie înalt. Prin urmare, ca solventii adecvați pentru fabricarea eficientă a compusului cu formula (I) din prezenta invenție, suprimând faza de reacție pentru producerea compusului cu formula generală (IV), pot fi menționați un solvent de tip eter (cum ar fi de exemplu tetrahidrofuran sau 1,4-dioxan), un solvent de tip amidă (cum ar fi de exemplu N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sau N-metilpirolidona), acetonitrilul, dimetilsulfoxid, un solvent de tip alcool (cum ar fi de exemplu metanol, etanol, sau propanol), un solvent organic de tip amină (cum ar fi de exemplu piridina, trietilamina, N,N-dimetilaminoetanol, sau trietanolamina) sau apă, sau un amestec al acestora. Pentru separarea și purificarea derivatului având formula (I) din amestecul de mai sus, cuprinzând derivații cu formula (I) și derivați având formula (IV), pot fi utilizate procedee convenționale, cunoscute în sintezele organice cum sunt de exemplu, recristalizarea fracționată sau folosirea felurilor cromatografii pe silicagel.

În timpul reacției dintre compusul având formula (II) și compusul având formula (III), se generează acid clorhidric sau acid bromhidric. În mod uzual, este posibil să fie crescut randamentul, prin adăugarea în sistemul de reacție a unui agent de dehidrohalogenare, care se fixează asemenea unui acid halogenat.

Oricare agent de dehidrohalogenare poate fi utilizat atât timp cât nu are efect advers asupra reacției și este capabil de a fixa un atom de halogen. Ca agent de dehidrohalogenare, se poate menționa, o bază anorganică cum ar fi de exemplu carbonatul de potasiu, carbonatul de sodiu, carbonatul acid de potasiu sau carbonatul acid de sodiu, sau o bază organică cum ar fi de exemplu, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, trimetilamina, trietilamina, N,N-dimetilaminoetanol, N-metilmorfolină, piridina sau 2,6-dimetil-N,N-dimetilaminopiridina.

Pe de altă parte, materia primă, derivatul de benzilamină având formula (III) poate fi utilizat într-o cantitate de exces ca agent de dehidrohalogenare. El conduce la un randament îmbunătățit în mai multe cazuri.

Temperatura reacției în mod uzual poate fi cuprinsă într-un domeniu de la 10°C până la punctul de fierbere a solventului utilizat în reacție.

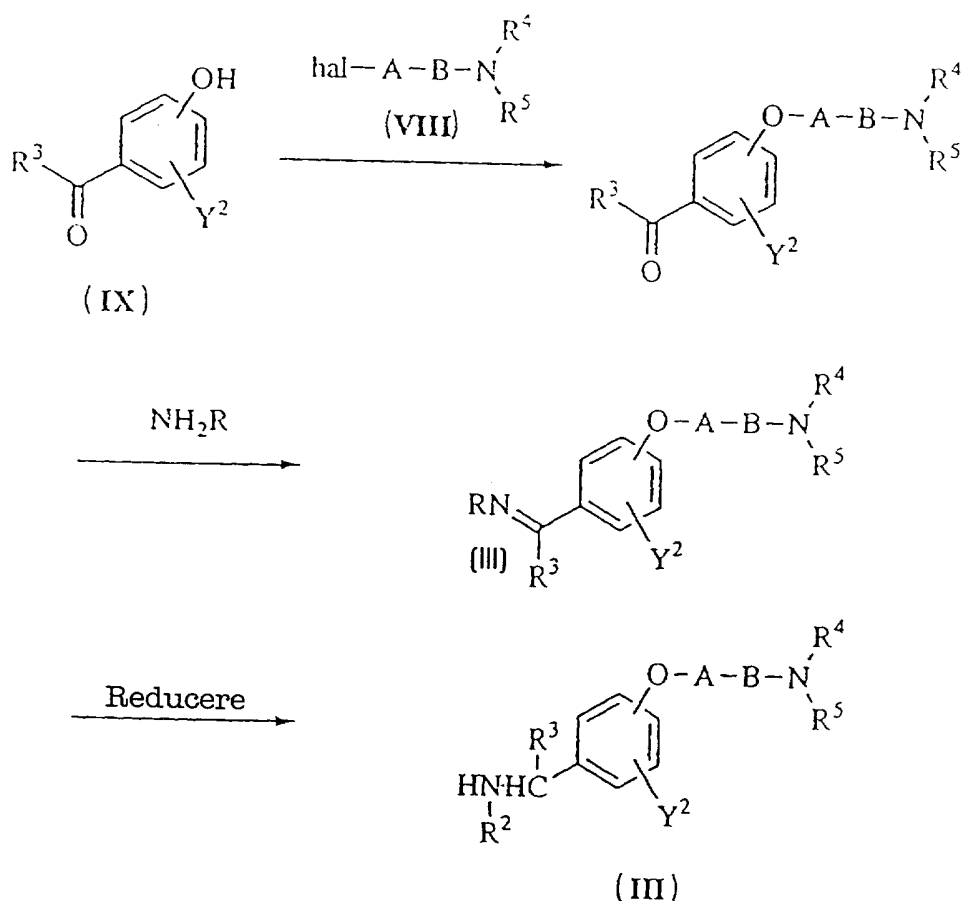
Raportul molar al materiilor prime poate fi stabilit opțional. Câteodată, derivatul

RO 114791 B1

de benzilamină având formula (III) sau sărurile lui, pot fi în mod uzual folosite într-o cantitate de la 1 până la 10 moli, de preferință de la 1,2 la 5 moli, raportat la un mol de 4,5-dihalo-3(2H)-piridazinonă, derivat având formula (II). Derivatul de 4,5-3(2H)-piridazinonă având formula (II) poate fi produs, de exemplu printr-o reacție organică convențională, printr-un procedeu convențional ce se prezintă în continuare. Substituentul Y¹ din poziția 6 care esze un atom de hidrogen, poate fi introdus în condițiile precizate la pct.i)și ii) de mai înainte iar dacă substituentul Y¹ este un atom de halogen, o grupare nitro, o grupare amino, sau o grupare alcoxi el poate fi introdus în condițiile precizate la pct. iii) de mai sus.

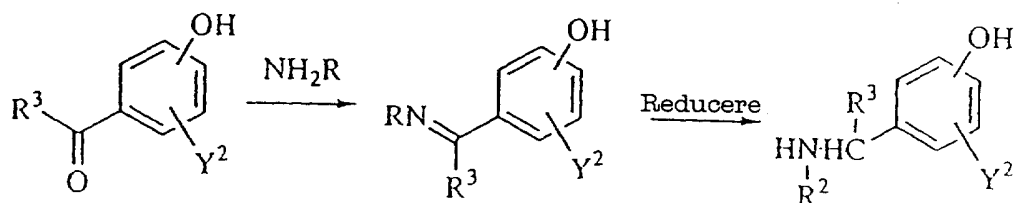
Derivatul de benzilamină omega-aminoalchilenoxi sau omega-aminocarbonilalchilenoxi-substituit având formula (III) sau sărurile lui, folosite în schema de reacție - varianta 1, pot fi produse, de exemplu prin schema de reacție (A) la (E) în condițiile precizate la pct.i) de mai sus.

Schema (A)



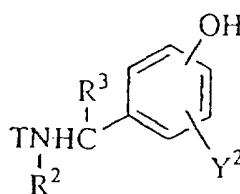
în care hal este un rest de grupare, cum ar fi de exemplu, un atom de clor, un atom de brom, un atom de iod, o grupare metansulfoniloxi, sau o grupare *p*-toluensulfoniloxi, R este un atom de hidrogen, o grupare hidroxil, o grupare alchil C₁₋₄ sau o grupare alcoxi C₁₋₄, și R², R³, R⁴, R⁵, A și B sunt cei definiți mai sus.

Schema (B)



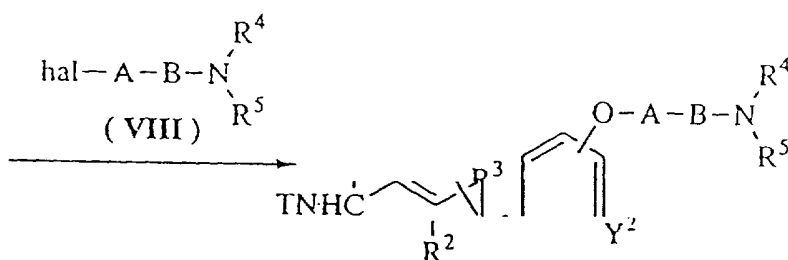
(IX)

Introducerea
grupării N-protectoare

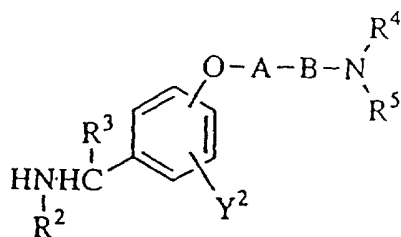


(X)

$\text{hal}-\text{A}-\text{B}-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$
 (VIII)



Îndepărtarea
grupării N-protectoare



(III)

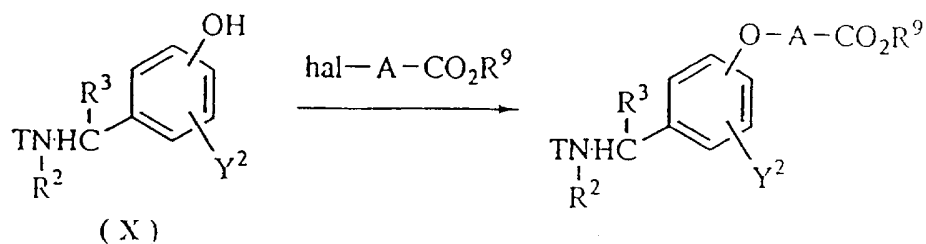
în care T este o grupare amino-protectoare cum ar fi de exemplu o grupare benziloxi-carbonil, o grupare t -butoxicarbonil, o grupare formil, o grupare acetil, o grupare benzil, o grupare metoxycarbonil sau o grupare etoxycarbonil, și R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^2 , A, B, R și hal sunt cei definiți mai sus.

RO 114791 B1

1740

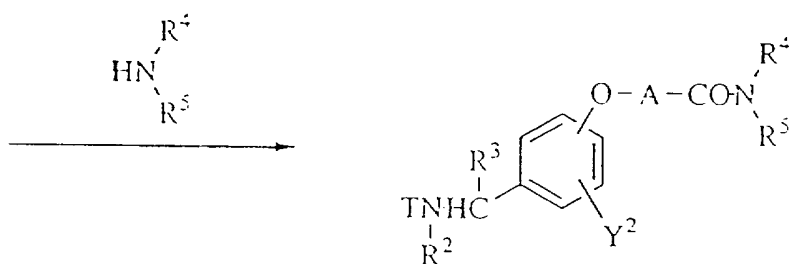
Schema [C]

1745



1750

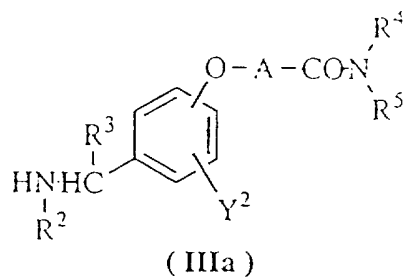
1755



1760

1765

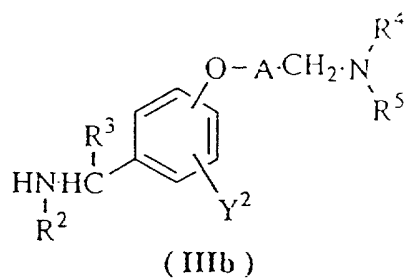
Îndepărtarea
grupării N-protectoare



1770

1775

Reducere

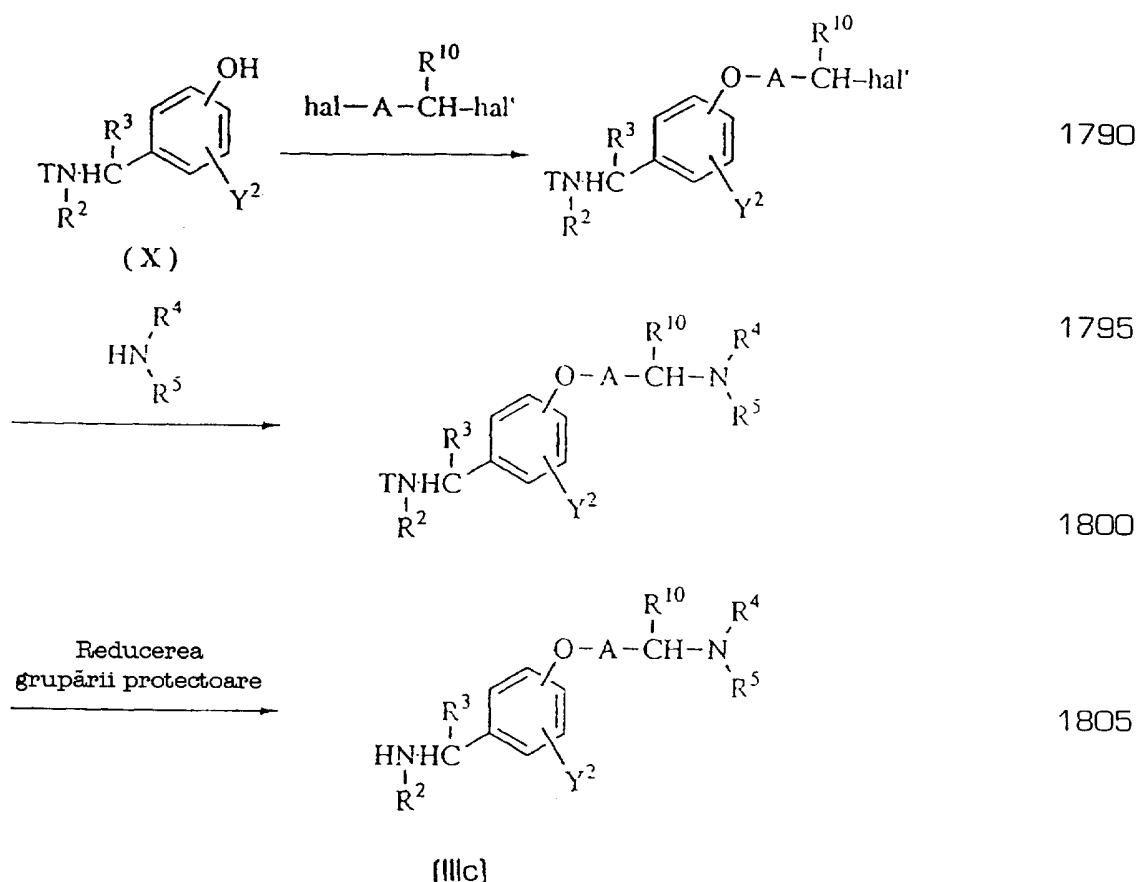


1780

1785

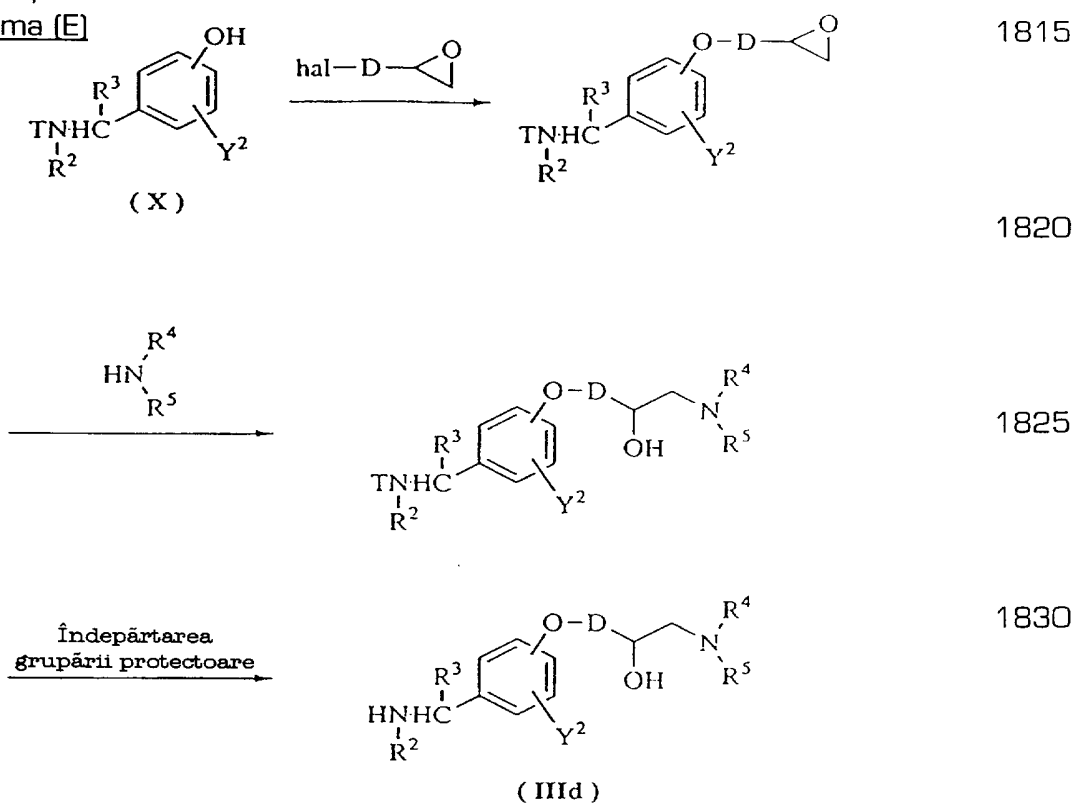
în care R⁹ este un atom de hidrogen sau o grupare alchil inferioară, și R², R³, R⁴, R⁵, Y², A, T și hal sunt cele definite mai sus.

Schema D



în care R^{10} este un atom de hidrogen sau o grupare alchil C_{1-4} , hal' este un rest de grupare, unde scopul este același cu hal definit în schema reacției (A) de mai sus, dar el este un substituent având aceeași proprietate sau mai mică decât al restului de grupare, în comparație cu hal în combinarea specială, și R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^2 , A , T și hal sunt cei definiți mai sus. 1810

Schema (E)



RO 114791 B1

1835 în care D este o grupare alchilen C_{1-4} , și R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^2 și hal sunt cei definiți ca mai sus.

Schema de reacție (A) ilustrează varianta în care un derivat hidroxicarbonil (IX) este utilizat ca materie primă, și în primul rând un compus având formula (VIII) reacționează în poziția fenol, introdus pe partea corespunzătoare de lanț alcoxi, și apoi poziția carbonil este transformată în gruparea amino prin reducere. În timp ce, schema de reacție (B) ilustrează varianta de fabricare unde această ordine din schema de reacție (A) este inversă.

Schema de reacție (C) ilustrează varianta în care derivatul de hidroxibenzilamină N-protejat având formula (X) produs ca un intermediar al procesului de fabricație cu schema (B), este utilizat ca materie primă, și partea de lanț a poziției fenolului este treptat extinsă, și de la derivatul de omega-aminocarbonil-alchilenoxibenzilamină având formula (IIIa), produsul acestuia se reduce la cel cu formula (IIIb), în care este redusă poziția amidă legată din formula (IIIa). Schema de reacție (D) ilustrează o variantă pentru producerea unui derivat de omega-aminoalchilenoxibenzilamină având formula (IIIc) conținând un lanț metilen legat, unde B este substituit printr-o grupare alchil inferioară, printre derivații de benzilamină având formula (III). Schema de reacție (E) ilustrează o variantă de producere a unui compus având formula (IIId) în care A este un lanț metilen având o grupare hidroxil, printre derivații de benzilamină având formula (III).

1855 Utilizând o materie primă ușor accesibilă sau o materie primă produsă din aceasta, poate fi aleasă o variantă specifică, adecvată pentru a fi utilizată între schemele (A) până la (E).

Pentru realizarea reacției derivatului de hidroxicarbonil (IX) cu (VIII) din schema (A), pot fi aplicate condiții obișnuite de lucru pentru alchilarea fenolilor. De obicei, această reacție are loc relativ rapid prin utilizarea unei baze anorganice cum ar fi de exemplu carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu, carbonatul acid de sodiu, carbonatul acid de potasiu, într-o cetonă ca solvent (cum ar fi de exemplu acetona, metil etil cetona sau dietil cetona), un solvent de tip amidă (formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida sau N-metilpirolidonă), un solvent de tip alcool (cum ar fi de exemplu metanol, etanol, sau n-propanol) sau apă, sau un amestec al acestora, sub încălzire, la o temperatură de la 40 la 150°C.

Următoarea reacție pentru transformarea grupării carbonil (gruparea formil sau gruparea cetonă) într-o grupare aminometil poate fi realizată prin supunerea unor amine având formula RNH_2 unei reacții de condensare pentru a se obține un compus imino și apoi reducerea acestui compus imino. În această variantă, acest compus imino nu poate fi izolat, dar poate fi format în sistemul de reacție și supus continuu reacției de reducere ce urmează.

1875 În prezent, producerea sau fabricarea unei amine primare în care R^2 este un atom de hidrogen între derivații de benzilamină din formula (III), poate fi realizată prin utilizarea unei amine cum ar fi amoniacul, hidroxilamina sau O-alchilhdroxilamina în calitate de RNH_2 și reducând imină obținută în felul acest.

Pentru o asemenea reducere, este utilizată pe larg o reacție de hidrogenare, în care se utilizează drept catalizator nichel Raney, paladiu-carbon sau alții asemenea.

1880 În prezent când o imină-derivat este folosită în reacția cu O-alchilhdroxilamină, reacția poate fi condusă prin folosirea unei hidruri metalice cum ar fi de exemplu trifluoroacetoxiborohidru de sodiu ($NaBH_3(OCOCF_3)$) sau metoxi-etoxialuminiuhidru de sodiu ($NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$) (Chemical and Pharmaceutical Bulletin, vol. 26, p.

2897-2898, 1979].

Ultima variantă de reducere utilizând o hidrură metalică putea fi mai avanta- 1885
joasă pentru producerea unui compus printre derivații de benzilamină având formula
(III) ce include în substituienții Y^2 și R^4 sau R^5 un atom de halogen sau o grupare ben-
zil, care este relativ instabilă în condiții de hidrogenare reductivă. Având în vedere că,
pentru producerea unei amine secundare, în care R^2 este o grupare alchil C_{1-4} printre
derivații de benzilamină ai formulei (III), alchilamina primară corespunzătoare formulei 1890
 R_2H_2N poate fi utilizată ca RNH_2 , și apoi este redusă la un derivat imină obținut prin
această reacție de condensare, folosind nu numai agentul reducător descris de mai
sus pentru producerea unei amine primare, dar și un metal mult mai ușor, nu prea
tare ca agent de hidrogenare redusă, cum este borohidrat de sodiu sau cianoboro-
hidrat de sodiu ($NaCNBH_3$). 1895

Schema de reacție (B) este o cale de obținere a unei benzilamine având formula
(III) prin executarea în sens invers a fazelor de reacție din schema de reacție (A). Prin
urmare, conversia grupării carbonil la o grupare aminometil și reacția de alchilare a
poziției fenol, poate fi condusă în condițiile de reacție descrise în respectiva schemă
(A). În conformitate cu această cale, o fază de introducere a unei grupări protectoare 1900
pentru un atom de benzilaminonitrogen este solicitată în procesul de fabricație.
Grupare protectoare T ce se poate utiliza aici, este aleasă dintr-un larg domeniu de
grupări protectoare pentru grupările amino, care sunt în mod obișnuit utilizate pentru
sintezele de peptide, cum ar fi de exemplu, o grupare de benziloxycarbonil, o grupare
de t-butoxycarbonil, o grupare formil, o grupare acetyl, o grupare benzoil, o grupare 1905
metoxycarbonil și o grupare etoxycarbonil. Aceasta nu este o limitare strictă pentru o
grupare protectoare, dintre variatele de grupări protectoare. Câteodată, în unele
cazuri, va fi necesar să se aleagă cu exactitate gruparea protectoare pentru a fi
folosită sau condițiile de îndepărtare a acesteia depinzând de tipurile de substituenți
 Y^2 , B, R^4 și R^5 . De exemplu pentru a se produce un derivat benzilamină (III) ce include 1910
în Y^2 sau în R^4 și R^5 un atom de halogen sau o grupare benzil, în unele cazuri, va fi
necesară o alegere exactă a substituienților și a condițiilor de reacție, astfel încât
reacția de îndepărtare a grupării protectoare să poată fi eficientă și urmată selectiv
printr-o altă variantă decât aceea de hidrogenare catalitică. Pentru a se produce o
benzilamină având formula (III) în care B este un lanț carbonil, o grupare benziloxi- 1915
carbonil sau o grupare t-butoxycarbonil este preferabil a fi utilizată în mai multe cazuri
ca grupare protectoare, deoarece recuperarea grupării protectoare menționate poate
fi ușurată, cu condiția să nu aibă loc hidroliza ei. Condițiile de reacție convenționale pot
fi folosite pentru introducerea mai sus-menționată, a grupărilor protectoare și înde-
părtarea unor asemenea grupări protectoare. 1920

Schema de reacție (C) ilustrează o variantă în care utilizând o hidroxibenzil-
amină având formula (X) protejată printr-o grupare protectoare T, ca materie primă,
catena secundară a lanțului eter este extinsă treptat pentru a se obține un compus
având formula (IIIa), în care B este un lanț carbonil și un compus având formula (IIIb),
în care B este un lanț metilen linear obținut prin reducerea grupării carbonil, în 1925
benzilaminele având formula (III). În reacția de formare a unei legături amidă în poziția
lanțului eter când R^9 este un atom de hidrogen, pot fi pe larg folosite tehnicile de
dehidrogenare condensare, care sunt uzual folosite pentru sintezele peptidelor. Când
este folosită o amină relativ bogată sub aspect nucleofil, este posibil a se folosi un
ester în care R^9 este o grupare alchil inferioară, și în astfel de cazuri, este posibil și 1930
uzual a se aplica o încălzire într-un solvent inert. Ca agent reducător poate fi utilizat,
pentru producerea unei benzilamine având formula (IIIb), hidrura de metal cum ar fi

RO 114791 B1

de exemplu, hidrura de litiu aluminu. Alchilarea poziției fenol și reacția de recuperare, de îndepărtare a grupării protectoare din alte faze, poate fi condusă, în condițiile respective corespunzătoare, din schemele (A) și (B).

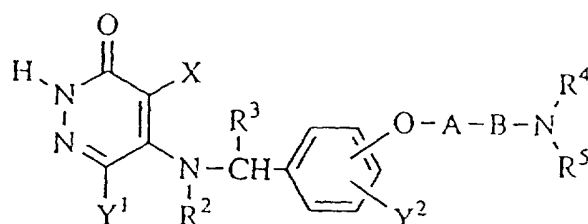
Schema de reacție (D) prezintă o variantă pentru producerea unui derivat de aminoalchilenoxibenzilamină având formula (IIIc), în care carbonul-alfa din gruparea amino din lanțul terminal al părții fenol este liniar sau un lanț alchil inferior-metilen substituit. Pentru faza de introducere a unei părți de grupare amino, pot fi utilizate condițiile convenționale de reacție pentru reacția de substituie a unei alchilamine cu o clorură de alchil.

Schema de reacție (E) este destinată introducerii unei grupări hidroxil în partea fenolică a lanțului din formula (IIId) și prezintă o variantă în care o grupare epoxi este introdusă în parteafenică a lanțului printr-o reacție cu diferiți compuși de epoxialchilhalogeni, compusul cu formula (IIId) este produs prin reacția cu diferite amine.

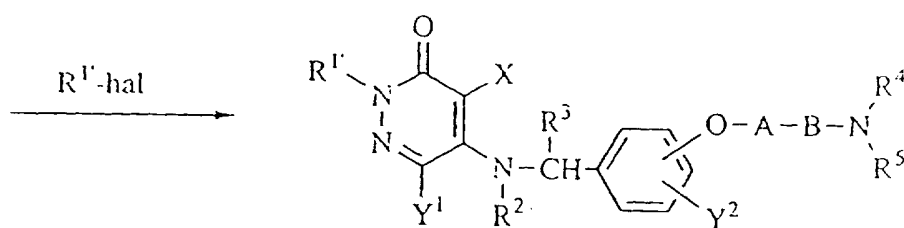
Varianța de reacție (2)

în care R^1 este o grupare alchil C_{1-4} , hal este un atom de clor, un atom de brom sau un atom de iod, și R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X, Y^1 , Y^2 , A, și B sunt cei definiți ca mai sus.

Varianța de reacție (2) ilustrează obținerea unui derivat de piridazinonă substituit în poziția 2 având formula (I-b), ca derivat conform invenției, prin supunerea reacției unui derivat cu formula (I-a), care corespunde formulei (I) în care în poziția 2 a piridazinonei este un atom de hidrogen, cu un halogeno-derivat având formula R^1 -hal.



(I-a)



(I-b)

Pentru aceasta, se utilizează o bază anorganică cum ar fi, de exemplu carbonatul de potasiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de litiu, carbonatul acid de potasiu, carbonat acid de sodiu, sau hidroxid de litiu, o bază organică, cum ar fi, de exemplu, trietilamina, sau tri-*n*-propilamina, sau o hidrură metalică, sau un compus organo-metalic cum ar fi hidrura de sodiu sau *n*-butil-litiu.

Drept solvent, ca mediu de reacție este utilizat, un solvent de tip cetonă (ca de exemplu, metil etil cetonă sau dietil cetonă), un solvent de tip amidă (cum ar fi de exemplu, formamida, N,N-dimetilformamida sau N,N-dimetilacetamida), un solvent de tip alcool (cum ar fi de exemplu, metanol sau etanol), apă, sau un amestec al acestora, în cazul în care este folosită o bază anorganică sau o bază organică. În cazul în

RO 114791 B1

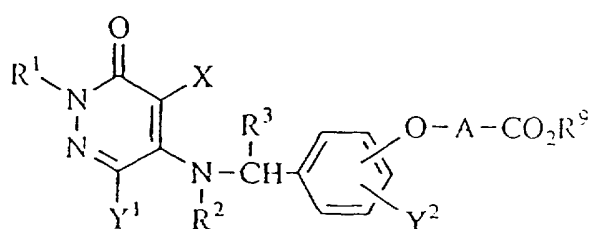
care este folosită o hidrură metalică este de preferat un solvent de tip eter, folosit în mod uzual.

Dacă temperatura de reacție este cuprinsă în domeniul de la 0°C până la punctul de fierbere a solventului, în cazul în care se folosește o bază anorganică sau o bază organică. În cazul în care se folosește o hidrură metalică sau un compus organo-metalic, este posibil în mod uzual a se folosi o temperatură cuprinsă într-un domeniu de la -78°C până la 60°C.

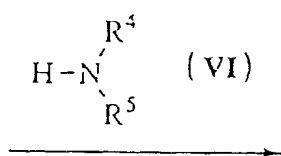
Raportul molar al materiilor prime poate fi stabilit opțional. În unele cazuri, derivatul reactiv cu formula R¹ - hal poate fi folosit într-un domeniu cuprins de la 1 la 5 moli per mol de compus cu formula (I-a).

Pentru izolarea și purificarea produsului dorit, pot fi utilizate, metodelor convenționale pentru sintezele organice, cum ar fi recristalizarea, cromatografii diferite utilizând silicagel și distilarea.

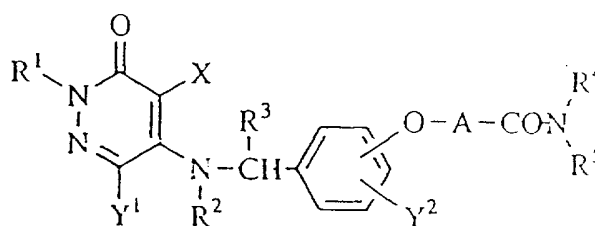
Varianta de reacție (3)



(V)



(VI)



(I-c)

în care R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹, X, Y¹, Y² și A sunt cei definiți mai sus.

Varianta de reacție (3) ilustrează condensarea derivatului de 5-(omega-carboxialchilenoxi)benzilamină sau unui derivat de 5-(omega-alcoxicarbonilalchilenoxi)benzilamină cu formula (V), cu un compus de amină având formula (VI), prin deshidratare sau prin dezalcolizare, pentru a se produce derivatul corespunzător amidei cu formula (I-c).

Pentru reacția de condensare, în cazul în care R⁹ este un atom de hidrogen, pot fi utilizate pe larg tehnicile obișnuite de condensare, cunoscute pentru sintezele peptidelor. De exemplu, pot fi pe larg utilizate, variantele pe bază de acid clorhidric, și o variantă bazată pe amestec cu anhidridă acidă, precum și condensarea în care se folosesc agenți de condensare, cum ar fi, di-ciclohexilcarbodiimide, carbonildiimidazolul, și N-hidroxisuccinimide și alegerea depinzând de reactivitatea aminei din formula (VI). Condițiile de reacție sunt cele folosite uzual.

În cazul reacției cu o amină îmbogățită nucleofilic printre aminele având formula (VI), reacția de condensare va avea loc chiar și cu un ester în care R⁹ este o grupare alchil. Într-un astfel de caz, orice solvent poate fi întrebuințat fără nici o restricție specială, atâta timp cât acesta este un solvent inert față de reacție. În mai multe cazuri,

RO 114791 B1

reacția poate fi condusă în absența unui solvent. Temperatura reacției poate fi stabilită într-un domeniu, cuprins între temperatura camerei până la 200°C, dar de regulă se conduce reacția într-un domeniu cuprins între 50 la 150°C.

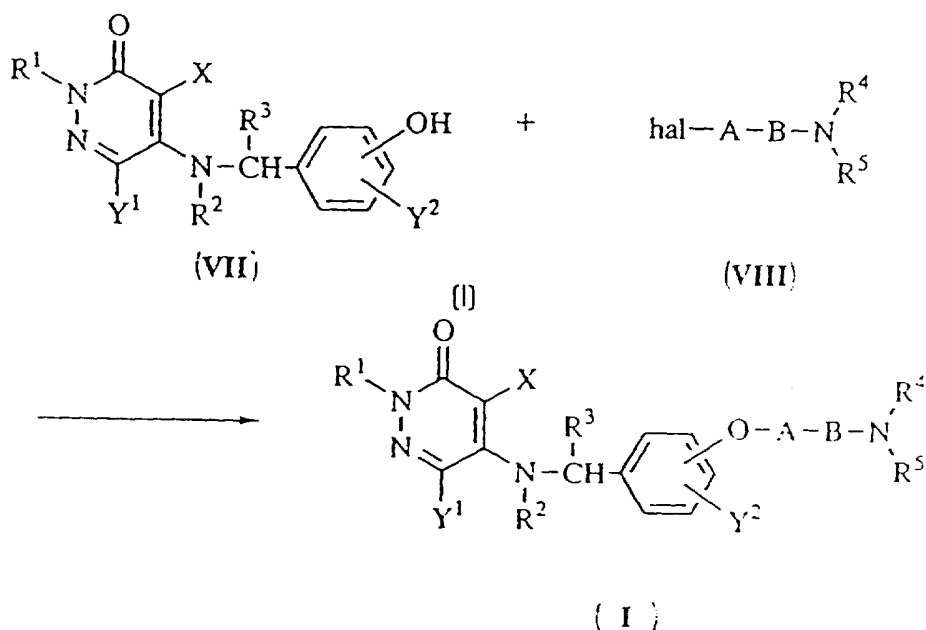
Varianța de reacție (4)

în care R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X , Y^1 , Y^2 , A, B și hal sunt cele definite mai înainte.

Varianța de reacție (4) ilustrează producerea unui derivat formula (I), prin reacția unui compus având formula (VII) cu un derivat halogenat, având formula (VIII).

Pentru această reacție, pot fi utilizate în mod uzual, o bază anorganică cum ar fi carbonatul de potasiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de litiu, carbonat acid de sodiu, carbonat acid de potasiu, sau hidroxid de litiu, sau, o bază organică cum ar fi, de exemplu, trietilamina, sau tri-*n*-propilamina.

Ca solvent pentru reacție, pot fi folosite în mod convenabil, un solvent de tip cetonă (cum ar fi, de exemplu acetona, metil etil cetona sau dietilcetona), un solvent de tip amidă (cum ar fi formamida, N,N-dimetilformamida, sau N,N-dimetilacetamida), un solvent de tip alcool (cum ar fi, de exemplu, metanol sau etanol), apă, sau un amestec al acestora:



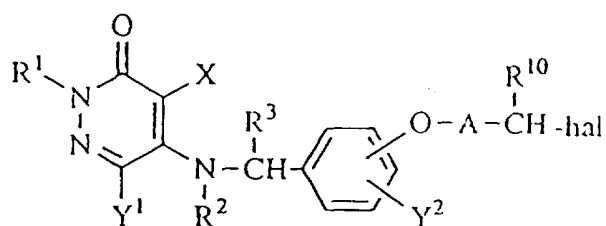
Ca temperatură de reacție, este posibil a se folosi uzual o temperatură cuprinsă într-un domeniu de la 0°C la punctul de fierbere al solventului.

Varianța de reacție (5)

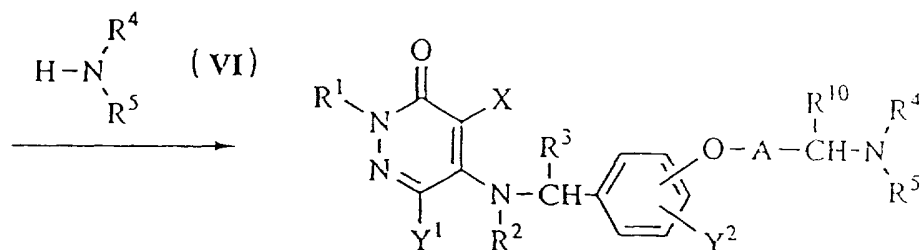
în care R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , X , Y^1 , Y^2 , A, și hal sunt definite ca mai sus, și R^7 este un atom de hidrogen sau o grupare alchil C_{1-4} .

Varianța de reacție (5) ilustrează obținerea unui derivat de amină având formula (I-d) prin reacția unui compus având formula (IX) obținut în condiții corespunzătoare variantei de reacție (4) cu un compus de tip amină de formula (VI).

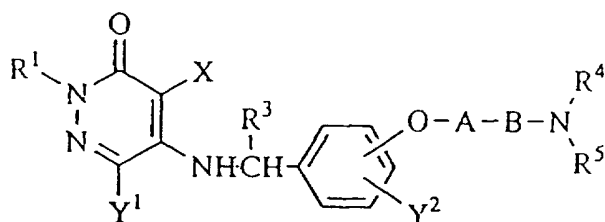
Această reacție poate fi condusă în același mod ca și în cazul variantei de reacție (4).



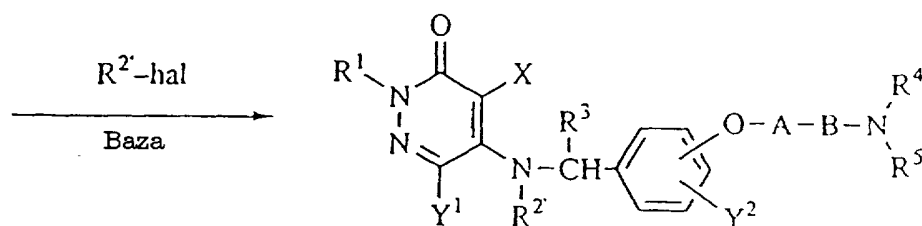
(IX)



(I-d)

Varianta de reactie (6)

(I-e)



(I-f)

în care R^2 este o grupare alchil C_{1-4} , și R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X , Y^1 , Y^2 , A , B și hal sunt cei definiți mai înainte.

Varianta de reacție (6) ilustrează producerea unui derivat, conform invenției în care R^2 este o grupare alchil C_{1-4} , prin reacția unui derivat de formula (I-a) care este unul din derivații de formula (I), conform prezentei invenții, în care R^2 este un atom de hidrogen, cu o clorură de alchil având formula R^2 -hal.

Ca solvent organic poate fi utilizat, un solvent de tip amidă precum este dimetil-formamida, un solvent de tip eter cum ar fi tetrahidrofuran sau dietileter, sau un solvent organic aprotic cum ar fi *n*-hexan, benzen, sau toluen. Ca baze pot fi folosite, o hidrură metalică, cum ar fi hidrură de sodiu, *n*-butil litiu, diizopropilamidă de litiu sau

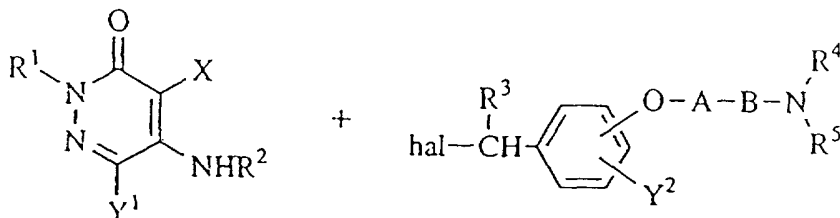
RO 114791 B1

amidă de sodiu, obținându-se rezultate bune.

2125 Ca temperatură de reacție, se poate folosi un domeniu de la -78 la 10°C pentru reacția în prezența de baze, și un domeniu de temperatură cuprinsă între -15 la 70°C când se folosește în reacție o hidrură alcalină.

Varianta de reacție (7)

2130

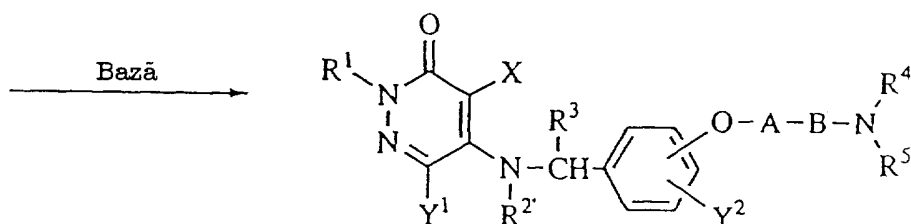


2135

(XI)

(XII)

2140



2145

(I)

în care R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, Y, Y¹, Y², A, B și hal sunt cele definite mai înainte.

Varianta de reacție (7) ilustrează producerea unui derivat având formula (I) conform invenției, prin reacția unei 3(2H)-piridazinone cu formula (XI) având o grupare -NHR² la poziția 5, cu un derivat de benzil halogenat având formula (XII) în prezența unei baze.

2150

Condițiile de reacție pot fi similare cu cele descrise pentru varianta de reacție (6).

Modul de administrare a 3(2H)-piridazinonelor având formula (I) sau a sărurilor lor acceptabile din punct de vedere farmaceutic, conform invenției, poate fi neorală, printr-o formulare injectabilă (subcutanat, intravenos, intramuscular sau intraperitoneal), de unguent, de supozitor, sau de aerosol, sau respectiv de administrare orală sub formă de tablete, capsule, granule, pilule, siropuri, lichide, emulsii sau suspensii.

2155

Compoziția farmaceutică de mai sus conține unul din derivații conform invenției, într-o cantitate de la circa 0,1 la 99,5% în greutate, preferabil, de la 0,5 la 95% în greutate, bazat pe greutatea totală a compoziției.

2160

Derivații conform prezentei invenții sau compozițiile care le conțin, pot fi asociați sau pot fi asociați cu alți compuși activi farmacologic.

Derivații conform invenției pot fi condiționați într-o varietate de formulări convenabile pentru administrare, în concordanță cu tehnicile convenționale, în mod obișnuit folosite, pentru prepararea formulărilor farmaceutice.

2165

Astfel se pot prepara tablete, capsule, granule sau pilule pentru administrare orală, prin utilizarea unui excipient cum ar fi, de exemplu, zahăr, lactoză, glucoză, amidon sau manitol, un liant ca sirop, gumă arabică, gelatină, sorbitol, gumă tragacant, metil celuloză sau polivinilpirolidonă, un agent de dezintegrare cum ar fi amidonul, carboximetil celuloza sau sărurile sale de calciu, pudră celulozică cristalină sau polietilenglicol, un agent de luciu precum talcul, stearatul de magneziu sau stearatul de calciu silice, sau un lubrefiant ca laurat de sodiu sau glicerol.

2170

RO 114791 B1

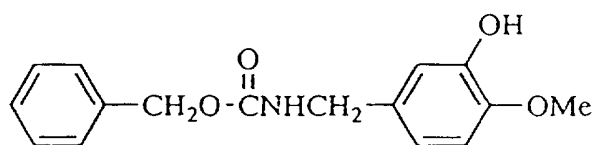
Injectiile, solutiile, emulsiile, suspensiile, siropurile sau aerosolii, pot fi preparate prin utilizarea unui solvent pentru ingredientul activ cum ar fi apa, alcool etilic, alcool izopropilic, propilen glicol, 1,3-butilen-glicol, sau polietilen glicol, un surfactant cum ar fi gras, sorbitan, esterul unui acid gras, polioxietilen sorbitan, un ester al acidului gras polioxietilenic, un eter polioxietilen al uleiului de ricin hidrogenat sau lecitina, un agent de suspendare cum ar fi sarea de sodiu a carboximetilcelulozei, un derivat de celuloza cum ar fi metil celuloza, sau o guma naturala cum ar fi guma tragacant sau guma arabica, sau un agent conservant cum ar fi esterul acidului paraoxibenzoic, clorura de benzalconium sau o sare a acidului sorbic. 2175

În continuare se prezintă exemple concrete de obținere a intermediarilor folosiți în cadrul invenției, a derivaților conform invenției și cu privire la utilizarea acestora.

De menționat că în referirile din exemple și din tabelul II simbolurile "NMR" și "MS" indică spectrul de rezonanță magnetico-nucleară și respectiv "spectrul masă". NMR este măsurat cu hidrogen greu în cloroform în afară de cazul când sunt altfel specificate. 2185

În datele MS din tabelul II, doar picurile principale sau fragmente din picurile tipice sunt prezentate.

Exemplul 1. - N-benziloxycarbonil-3-hidroxi-4-metoxibenzilamină (intermediar) 2190

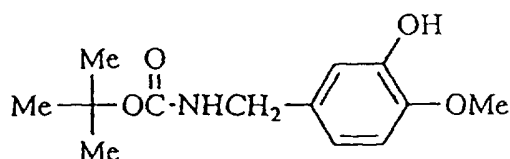


2195

Un amestec cuprinzând 150 g de izovanilină, 93,2 g de hidroxid de sodiu, 99 g de sulfat de hidroxilamină, 600 ml de etanol și 1500 ml de apă, sunt refluxate sub încălzire cu agitare timp de 30 min. și apoi răcite la 40°C. Apoi, se adaugă 93,2 g de hidroxid de sodiu, și 180 g de aliaj Raney în decursul unei perioade de 30 min. Amestecul este agitat timp de o oră. Materiile insolubile sunt filtrate și spălate cu 100 ml de etanol și 200 ml de apă. Filtratul și soluțiile de spălare sunt împreunate, și se adaugă 53,6 g de hidroxid de sodiu. Apoi, 186 g de clorură de benziloxycarbonil se adaugă prin picurare și răcire cu gheață. Amestecul este agitat timp de 4 ore. În soluția obținută se adaugă acid clorhidric până când pH-ul devine de la 1 la 2 și se extrage cu acetat de etil. Stratul organic este spălat cu apă și o soluție apoasă saturată cu clorură de sodiu și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Apoi, solventul este distilat. Reziduul obținut este cristalizat rezultând 95,11 g în compusul identificat mai înainte, sub formă de cristale albe. 2200

NMRδ: 7,34 (s, 5H), 6,79 (s, 3H), 5,78 (s, 1H), 5,12(br. s, 2H), 4,25(d, 2H), 3,84(s, 3H). 2210

Exemplul 2. - t-butiloxycarbonil-3-hidroxi-4-metoxibenzilamină (intermediar)



2215

Un amestec cuprinzând 150 g de izovanilină, 91 g de hidroxid de sodiu, 89 g de sulfat de hidroxilamină, 500 ml de etanol și 1300 ml de apă, sunt refluxate la cald cu agitare timp de o oră și apoi răcite la 40°C. Apoi se adaugă g de hidroxid de sodiu și 150 g de aliaj Raney, gradual într-un interval de temperatură de la 30 la 50°C. 2220

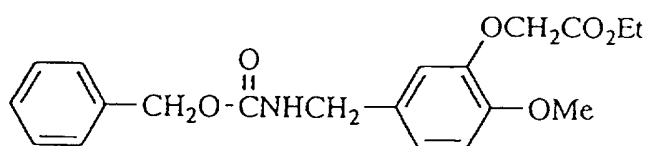
RO 114791 B1

Amestecul este agitat timp de o oră. Materiile insolubile sunt filtrate și spălate cu 150 ml de etanol și 150 ml de apă. Filtratul și soluțiile de spălare sunt puse împreună și neutralizate cu acid clorhidric concentrat și răcite, până când pH-ul devine 8. Apoi se adaugă 1 l de acetonitril și 215 g de di-*t*-butil dicarbonat, prin picurare, la temperatura camerei într-o perioadă de o oră. Amestecul este supus agitării pe timpul nopții. Stratul organic este spălat cu o soluție apoasă saturată cu clorură de sodiu și apoi uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Apoi, solventul este distilat. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil: benzen = 1:5) pentru a se obține 126 g din compusul identificat mai sus, sub formă de substanță uleioasă.

NMRδ: 6,54-6,58 (m, 3H), 6,14-6,47(bs, 1H), 4,92-5,34(m, 1H), 4,09(d, 2H), 3,25(s, 3H), 1,44(s, 9H).

MS(m/z): 153(M⁺-100), 137(100 %).

Exemplul 3. - N-benziloxycarbonil-3-etoxycarbonilmetiloxi-4-metoxibenzilamină (intermediar):



Un amestec cuprinzând 20 g de N-benziloxycarbonil-3-hidroxi-4-metoxibenzilamină, 17,43 g de bromacetat de etil, 14,43 g de carbonat de potasiu și 200 ml de 2-butanonă, este refluxat la cald cu agitare pe durata nopții. Amestecul este răcit la temperatura camerei. Apoi, substanțele anorganice sunt filtrate, și filtratul este distilat la presiune redusă. Reziduul obținut este supus extracției cu cloroform, și stratul organic este spălat cu apă și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și apoi uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Apoi, solventul este distilat. Reziduul obținut este cristalizat din dietileter/*n* hexan pentru a se obține 17,83 g de compus identificat mai sus, sub formă de cristale albe.

NMRδ: 7,33(s, 5H), 6,85(s, 3H), 5,12(s, 2H), 4,63(s, 2H), 4,26(d, 2H), 4,25(q, 2H), 3,84(s, 3H), 1,26(t, 3H).

MS(m/z): 373(M⁺), 282, 239(100 %), 210, 164, 136, 91.

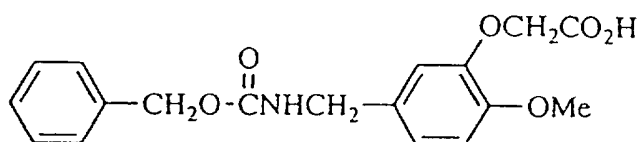
În același mod, se prepară următorii compuși.

N-benziloxycarbonil-3-etoxycarbonilproporxi-4-metoxibenzilamină

NMRδ: 7,25-7,55(m, 5H), 6,72-7,06(m, 3H), 5,14(s, 2H), 3,71-4,52(m, 10H), 1,90-2,80(m, 4H), 1,24(t, 3H).

N-benziloxycarbonil-3-etoxycarbonilpentiloxi-4-metoxibenzilamină.

Exemplul 4. - N-benziloxycarbonil-3-carboximetiloxi-4-metoxibenzilamină (intermediar):



Un amestec cuprinzând 23,56 g de N-benziloxycarbonil-3-etoxycarbonilmetiloxi-4-metoxibenzilamină, 7,29 g de hidroxid de sodiu, 300 ml de metanol și 30 ml de apă, sunt agitate la 60°C timp de o oră. Soluția rezultată prin reacție este neutralizată prin adăugare de acid clorhidric, și solventul este distilat sub presiune redusă. Se adaugă acid clorhidric diluat la reziduul obținut și amestecul este supus extracției cu cloroform. Stratul extras este spălat cu apă și o soluție apoasă saturată cu clorură de

RO 114791 B1

sodiu și apoi este uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul este apoi distilat. Reziduul obținut este cristalizat din dietil eter/*n*-hexan pentru a se obține 21,55 g din compusul mai sus identificat sub formă de cristale albe.

NMRδ: 7,34(s, 5H), 6,84(s, 3H), 5,13(s, 3H), 4,62(s, 2H), 4,25 (d, 2H), 3,83(s, 3H).

MS(m/z): 345(M⁺), 254, 210(100 %), 91.

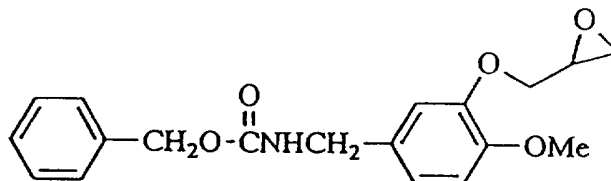
2275

În același mod se prepară următorii compuși:

N-benzioxycarbonil-3-carboxipropiloxi-4-metoxibenzilamină

N-benzioxycarbonil-3-carboxipropiloxi-5-metoxibenzilamină

Exemplul 5. - N-benzioxycarbonil-3-(2,3-epoxipropiloxi)-4-metoxibenzilamină (intermediar): 2280



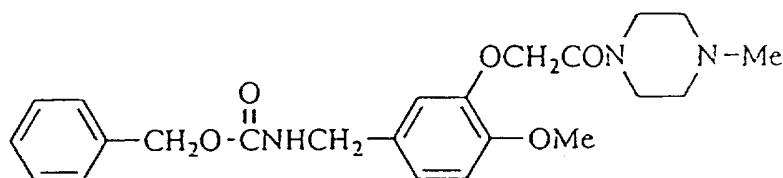
2285

Un amestec cuprinzând 2 g de N-benzioxycarbonil-3-hidroxi-4-metoxibenzilamină, 20 ml de dimetilformamidă, 1,4 g de carbonat de potasiu și 1,4 g de epibromhidrină, este supus agitării la o temperatură de 60°C pe durata nopții. După distilarea solventului sub presiune redusă, amestecul rezultat prin reacție este supus extracției cu acetat de etil. Stratul organic obținut este spălat secvențial cu o soluție apoasă de carbonat de potasiu și cu o soluție apoasă saturată cu clorură de sodiu și apoi este uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Apoi, solventul este distilat pentru a se obține 2,6 g de compus mai sus identificat ca o substanță uleioasă.

NMRδ: 7,32(s, 5H), 6,81(s, 3H), 5,0 - 5,5(m, 3H), 3,9-4,6(m, 7H) 3,8(s, 3H). MS(m/z): 343(M⁺), 252, 208, 19(100 %).

2295

Exemplul 6. - N-benzioxycarbonil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină (intermediar):



2300

Un amestec cuprinzând 5 g de N-benzioxycarbonil-3-carboximetiloxi-4-metoxibenzilamină, 1,67 g de trietilamină și 40 ml de tetrahidrofuran sunt răcite cu gheață, și apoi se adaugă la acestea 1,79 g de cloroformiat de etil dizolvat în 10 ml de tetrahidrofuran, ce se adaugă prin picurare. Amestecul este supus agitării timp de 3 ore. Apoi, se adaugă la soluția rezultată 1,65 g de metilpiperazină dizolvată în 10 ml de tetrahidrofuran, și amestecul este agitat la temperatura camerei timp de 4,5 ore. Precipitatul este filtrat și filtratul este distilat sub presiune redusă. Se adaugă apa pentru a se obține reziduul, și amestecul este supus extracției cu cloroform. Soluția extrasă este spălată cu apă și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și apoi este uscată pe sulfat de sodiu anhidru. Apoi, solventul este distilat. Reziduul obținut este cristalizat din acetat de etil/dietileter/*n*-hexan obținându-se 3,53 g din compusul mai sus identificat sub formă de cristale albe.

NMRδ: 7,25(s, 5H), 6,78(s, 3H), 5,03(s, 3H), 4,62(s, 2H), 4,23(d, 2H), 3,78(s, 3H), 3,40-3,72(m, 4H), 2,11-2,60(m, 7H), MS(m/z): 427(M⁺), 292, 235, 141, 91(100%).

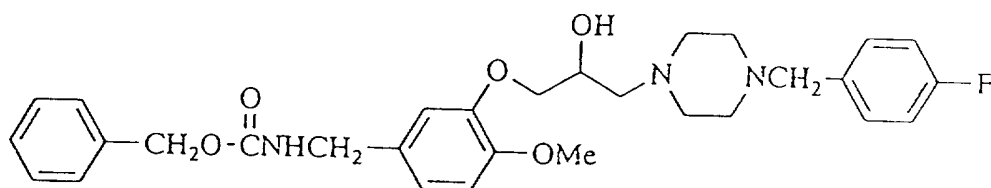
2315

RO 114791 B1

- 2320 În același mod se prepară următorii compuși:
 N-benziloxicarbonil-3-{4-{3-piridilmetil}-piperazin-1-il}carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină
 MS(m/z): 504(M⁺), 92(100%).
 N-benziloxicarbonil-3-{4-{benzilpiperazin-1-il}-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină
 NMRδ: 7,15-7,43(m, 10H), 6,7-6,92(m, 3H), 4,85-5,24(m, 3H), 4,62(s, 2H),
 2325 4,22(d, 2H), 3,42-3,96(m, 9H), 2,25-2,7(m, 4H).
 N-benziloxicarbonil-3-{4-{4-fluorobenzil}-piperazin-1-il}carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină
 NMRδ: 6,60-7,50(m, 12H), 5,0-5,5(m, 3H), 4,62(s, 2H), 4,22(d, 2H), 3,22-2,95(m, 9H), 2,2-2,7(m, 4H).
 2330 N-benziloxicarbonil-3-{4-{3-piridimetil}-piperazin-1-il}-carbonilpropoxi-4-metoxibenzilamină
 MS/(m/z): 532(M⁺), 92(100 %).
 N-benziloxicarbonil-3-{4-benzilpiperazin-1-il}-carbonilpropoxi-4-metoxibenzilamină
 NMRδ: 7,0-7,40(m, 10H), 6,60-6,90(m, 3H), 5,50-5,51(m, 3H), 3,22-4,37(m, 13H), 2,0-2,68(m, 8H).
 2335 N-benziloxicarbonil-3-{4-benzilpiperazin-1-il}-carbonilpentiloxi-4-metoxibenzilamină
 NMRδ: 7,0-7,35(m, 10H), 6,60-6,80(m, 3H) ? 5,0-5,50(m, 3H), 3,20-4,32(m, 10H), 1,1-2,48(m, 12H).

Exemplul 7. -N-benziloxicarbonil-3-{4-{4-fluorobenzil}-piperazin-1-il}-beta-hidroxi-propiloxi-4-metoxibenzilamină (intermediar):

2340



2345

- Un amestec cuprinzând 2,4 g de N-benziloxicarbonil-3-{2,3-epoxipropiloxi}-4-metoxibenzilamină, 30 ml de etanol, și 1,4 g de 4-fluorobenzil-piperazină, sunt
 2350 refluxate la cald cu agitare pe durata nopții. Amestecul este răcit la temperatura camerei, și apoi soluția reacționată este concentrată sub presiune redusă și supusă extracției cu cloroform. Stratul organic este spălat cu o soluție apoasă de carbonat de potasiu și apoi uscat peste sulfat de sodiu anhidru. Apoi, solventul este distilat sub presiune redusă. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil:metanol = 19:1) pentru obținerea a 2,6 g din compusul mai sus
 2355 identificat.

NMRδ: 6,75-7,42(m, 12H), 5,0-5,5(m, 3H), 4,26(d, 2H), 3,82-4,1 (m, 2H), 3,77(s, 3H), 3,20-3,60(m, 3H), 2,20-2,85(m, 10H).

MS(m/z): 537(M⁺), 207(100%), 109.

- 2360 În același mod vor fi preparați următorii compuși:

N-benziloxicarbonil-3-{4-{2-chinolilmetil}-piperazin-1-il}-betahidroxi-propiloxi-4-metoxibenzilamină.

NMRδ: 7,03-8,12(m, 11H), 6,60-6,87(m, 3H), 5,30-5,70(m, 1H), 5,05(s, 2H), 3,22-4,37(m, 11H), 2,22-2,80(m, 10H),

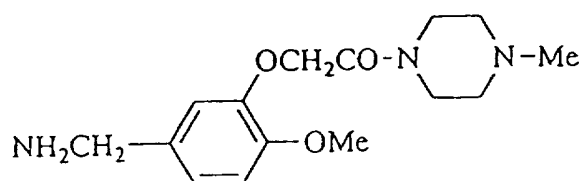
- 2365 N-benziloxicarbonil-3-{4-{4-aminobenzil}-piperazin-1-il}-betahidroxi-propiloxi-4-metoxibenzilamină.

NMRδ: 6,45-7,41(m, 12H), 5,40-6,78(m, 1H), 5,04(s, 2H), 3,50-4,38(m, 11H), 3,30(s, 2H), 2,10 - 2,80(m, 8H).

RO 114791 B1

Exemplul 8. 3-(4-metilpiperazin-1-il)-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină (inter-mediar):

2370



2375

Un amestec cuprinzând 3,26 g de N-benziloxycarbonil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină, 0,5 g paladiu-carbon 5% și 70 ml de etanol, sunt agitate la 60°C timp de o oră, într-o atmosferă de hidrogen și după aceea, la temperatura camerei pe întreaga durată a nopții. Paladiu-carbon- este filtrat, apoi filtratul este distilat sub presiune redusă, obținându-se 2,45 g din compusul de mai sus identificat, sub formă de ulei ușor brun.

NMRδ: 6,88(s, 3H), 4,74(s, 2H), 3,50-4,10(m, 9H), 2,29-2,58(m, 7H) 1,65(s, 2H). MS(m/z): 293(M⁺), 152, 299, 70(100%).

În același mod se prepară următorii compuși:

3-(4-(3-piridilmetil)-piperazin-1-il)carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină.

2385

MS(m/z): 370(M⁺), 92(100%).

3-(4-benzilpiperazin-1-il)-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină.

MS(m/z): 369(M⁺), 91(100%).

3-(4(4-fluorobenzil)-piperazin-1-il)carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină.

MS(m/z): 387(M⁺), 109(100%).

2390

3-(4-(3-piridilmetil)-piperazin-1-il)carbonilpropoxi-4-metoxibenzilamină.

MS(m/z): 398(M⁺), 92(100%).

3-(4-metilpiperazin-1-il)carbonilpropoxi-4-metoxibenzilamină.

MS(m/z): 321(M⁺), 99(100%).

3-(4-benzilpiperazin-1-il)-carbonilpropoxi-4-metoxibenzilamină.

2395

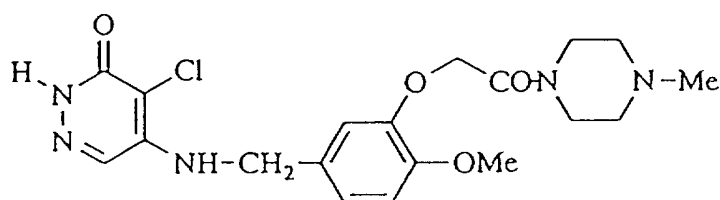
MS(m/z): 397(M⁺), 91(100%).

3-(4(4-fluorobenzil)-piperazin-1-il)-1-oxo-2-metiletiloxi-4-metoxibenzilamină

MS(m/z): 425(M⁺), 91(100%).

Exemplul 9. 4-cloro-5(3-(4-metilpiperazin-1-il)-carbonilmetoxi-4-metoxibenzil-amino)-3(2H)-piridazinono (produs finit):

2400



2405

Un amestec cuprinzând 1,16 g de 3-(4-metilpiperazin-1-il)-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină, 0,5 g de 4,5-dicloro-3(2H)-piridazinonă, 0,46 g de trietilamină, 10 ml de etanol și 10 ml de apă sunt încălzite la reflux, sub agitare pe durata nopții. Solventul este distilat sub presiune redusă, și se adaugă în reziduu o soluție apoasă de carbonat de potasiu. Amestecul este supus extracției cu cloroform. Soluția extrasă este spălată cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și apoi este uscată pe sulfat de sodiu anhidru. Apoi solventul este distilat. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel și apoi cristalizat din cloroform/ dietileter pentru a se obține 0,61 g de compus mai sus identificat, sub formă de cristale albe.

2410

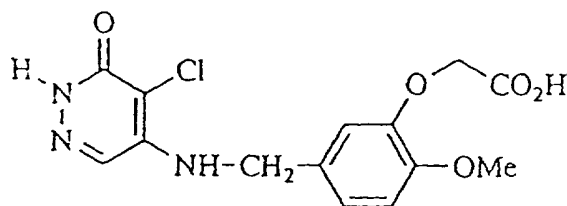
2415

RO 114791 B1

NMR δ : 12,66 (br.s, 1H), 7,44(s, 1H), 6,78(s, 3H), 5,43(t, 1H), 4,68(t, 2H), 4,39(d, 2H), 3,77(s, 3H), 3,30-3,75(m, 4H), 2,0-2,60(m, 7H).

MS(m/z): 421(M⁺), 386, 140, 99, 70(100%).

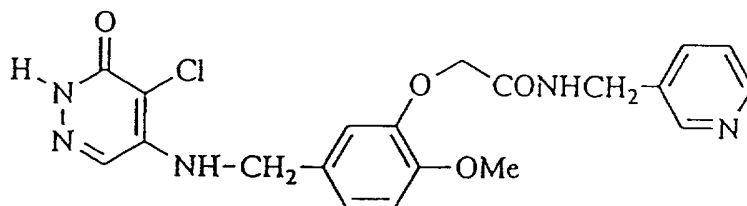
Exemplul 10. - 4-cloro-5-(3-catboximetiloxi-4-metoxibenzilamino)-3(2H)-piridazinonă (intermediar):



Un amestec cuprinzând 0,3 g de 4-cloro-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil-metoxi-4-metoxibenzilamino)-3(2H)-piridazinonă, 2,0 g de hidroxid de potasiu, 10 ml de etanol și 2 ml de apă, este încălzit la reflux, sub agitare, pe întreaga durată a nopții. Soluția obținută prin reacție este neutralizată cu o soluție apoasă de acid clorhidric. Apoi, solventul este distilat sub presiune redusă, după care se adaugă apă la reziduul obținut iar amestecul este supus extracției cu cloroform. Soluția extrasă este spălată cu apă și cu o soluție apoasă saturată cu clorură de sodiu și apoi uscată peste sulfat de sodiu anhidru. Apoi, solventul este distilat pentru a se obține 212 mg de compus mai sus identificat, sub formă solidă, albă.

MS(m/z): 281(M⁺-CHCO₂H), 246, 209, 159, 145(100%), 116.

Exemplul 11. - 4-cloro-5-(3-(3-piridilmetilaminocarbonilmetoxi)-4-metoxibenzilamino)-3(2H)-piridazinonă (produs finit):

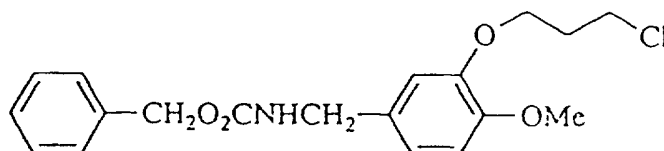


Un amestec cuprinzând 200 mg de 4-cloro-5-(3-carboximetoxi-4-metoxibenzilamino)-3(2H)-piridazinonă, 65 mg de trietilamină și 10 ml de N,N-dimetilformamidă este răcit cu gheață și se adaugă 88 mg de izobutil cloroformiat. Amestecul este supus agitării la această temperatură timp de o oră și apoi i se adaugă 140 mg de 3-picolilamină. Amestecul este supus agitării la temperatura camerei pe durata nopții. Solventul este distilat sub presiune redusă, și se adaugă apă la reziduul obținut. Amestecul este supus extracției cu cloroform. Soluția extrasă este spălată cu apă și o soluție apoasă saturată cu clorură de sodiu, și apoi, este supusă uscării pe sulfat de sodiu anhidru. Apoi solventul este distilat. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (eluent: cloroform/metanol = 9/1) obținându-se 129 mg de produs mai sus identificat ca substanță solidă.

NMR δ : 8,35-8,58(m, 2H), 7,81-8,33(m, 1H), 7,72(s, 1H), 7,45-7,60 (m, 2H), 6,88(s, 3H), 6,40-6,80(m, 1H), 4,31-4,62(m, 6H), 3,75(s, 3H).

MS(m/z): 429(M⁺), 394 m 298, 137, 121, 107, 92 (100%).

Exemplul 12. - N-benziloxycarbonil-3-(3-cloropropoxi)-4-metoxibenzilamină (intermediar):



RO 114791 B1

Un amestec cuprinzând 20 g de N-benziloxicarbonil-3-hidroxi-4-metoxibenzilamină, 14,43 g carbonat de potasiu, 16,44 g de bromclorpropan și 200 ml de 2-butanonă, sunt încălzite la reflux, sub agitare timp de 16 ore. Amestecul este răcit la temperatura camerei. Apoi, substanțele anorganice sunt filtrate și filtratul obținut este distilat sub presiune redusă. Reziduul obținut este supus extracției cu cloroform iar stratul organic este spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată cu clorură de sodiu și apoi uscat pe sulfat de sodiu anhidru, după care solventul este distilat. Reziduul obținut este cristalizat din dietileter/*n*-hexan obținându-se 23,19 g din compusul identificat mai sus, sub formă de cristale albe.

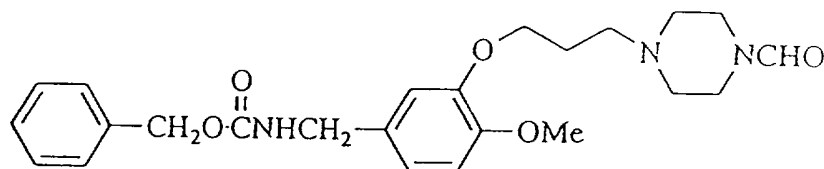
NMRδ: 7,21(s, 5H), 6,71(s, 3H), 5,04(s, 3H), 4,20(d, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,75(s, 3H), 3,67(T, 2H), 1,94-2,47(m, 2H).

MS(m/z): 363(M⁺), 316, 273(100%), 228, 152, 137, 125, 91.

În același mod se prepară următorii compuși:

N-benziloxicarbonil-3-(2-cloroetoxi)-4-metoxibenzilamină și N-benziloxicarbonil-3-(2-dietilaminoetoxi)-4-metoxibenzilamină

Exemplul 13. - N-benziloxicarbonil-3-{3-(4-formilpiperazin-1-il)propoxi}-4-metoxibenzilamină (intermediar):



Un amestec, cuprinzând 23,1 g de N-benziloxicarbonil-3-(3-cloropropoxi)-4-metoxibenzilamină, 8,7 g de N-formilpiperazină, 13,16 g de carbonat de potasiu 0,95 g de iodură de sodiu și 300 ml de N,N-dimetilformamidă, este agitat la 80°C timp de 16 ore. Amestecul este răcit la temperatura camerei. Apoi substanțele anorganice sunt filtrate și filtratul este distilat sub presiune redusă. Reziduul obținut este supus extracției cu cloroform iar stratul organic este spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată cu clorură de sodiu și apoi uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul este distilat pentru a se obține 30,67 g compus mai sus identificat sub formă de ulei de culoare ușor brună.

NMRδ: 7,97(s, 1H), 7,32(s, 5H), 6,81(s, 3H), 5,36(brt, 1H), 5,11(s, 2H), 4,26(d, 2H), 4,02(t, 2H), 3,81(s, 3H), 3,12-3,66(m, 4H), 1,78-2,78(m, 8H).

MS(m/z): 441(M⁺), 383, 306, 155(100%), 128, 91.

În același mod se prepară următorii compuși:

N-benziloxicarbonil-3-(3-dietilaminopropoxi)-4-metoxibenzilamină;

N-benziloxi carbonil-3-{2-(4-benzilpiperazin-1-il)-etoxi}-4-metoxibenzilamină;

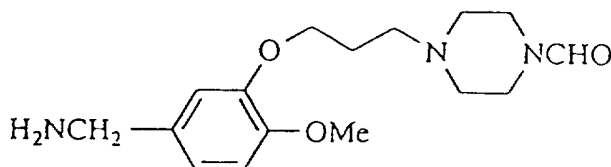
N-benziloxicarbonil-3-(2-(4-(4-clorobenzil)-piperazin-1-il)-etoxi)-4-metoxibenzilamină;

N-benziloxicarbonil-3-(2-(4-(4-fluorobenzil)-piperazin-1-il)-etoxi)-4-metoxibenzilamină;

N-benziloxicarbonil-3-(3-(4-benzilpiperazin-1-il)-propoxi)-4-metoxibenzilamină;

N-benziloxicarbonil-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-propoxi)-4-metoxibenzilamină;

Exemplul 14. - 3-(3-(4-formilpiperazin-1-il)-propoxi)-4-metoxibenzilamină (intermediar)



RO 114791 B1

2515 Un amestec cuprinzând 30,4 g de N-benziloxycarbonil-3-(3-(4-formilpiperazin-1-il)-propoxi)-4-metoxibenzilamină, 3,1 g de 5% paladiu-carbon și 300 ml de etanol, este supus agitării la 60°C timp de 9 ore, sub atmosferă de hidrogen. Paladiu-carbon este filtrat și apoi filtratul este distilat sub presiune redusă pentru a se obține 17,99 g compus mai sus identificat, sub formă de ulei ușor brun.

2520 NMRδ: 8,03(s, 1H), 6,86(s, 3H), 4,11(t, 2H), 3,84(s, 3H), 3,25-3,71(M, 4H), 2,30-2,82(M, 4H), 1,82-2,30(M, 4H).

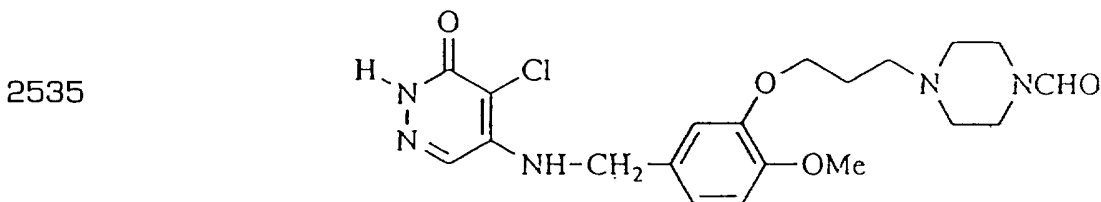
MS(m/z): 307(M⁺), 292, 246, 171, 155, 125, 99(100%).

În același mod se prepară următorii compuși: 3-(2-dietilaminoetoxi)-4-metoxibenzilamină:

2525 3-(3-dietilaminopropoxi)-4-metoxibenzilamină;
3-(2-(4-benzilpiperazin-1-il)-etoxi)-4-metoxibenzilpiperazin;
3-(2-(4-(4-clorobenzil)-piperazin-1-il)-etoxi)-4-metoxibenzilamină;
3-(2-(4-(4-fluorobenzil)-piperazin-1-il)-etoxi)-4-metoxibenzilamină;
3-(3-(4-benzilpiperazin-1-il)-propoxi)-4-metoxibenzilamină;

2530 3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-propoxi)-4-metoxibenzilamină;

Exemplul 15. - 4-cloro-5(3-(3-(4-formilpiperazin-1-il)-propoxi)-4-metoxibenzilamino)-3-(2H)-piridazinonă (compusul nr.50) (produs finit):

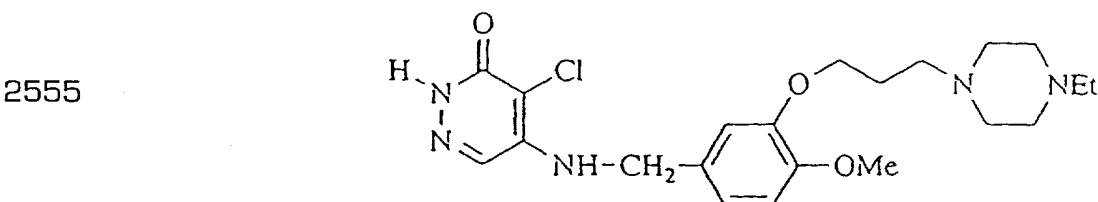


2540 Un amestec cuprinzând 11,58 g de 3-(3-(4-formilpiperazin-1-il)-propoxi)-4-metoxibenzilamină, 5,0 g 4,5-dicloro-3(2H)-piridazinonă, 4,6 g trietilamină, 50 ml de *n*-propanol și 50 ml de apă, este încălzit la reflux, sub agitare timp de 14 ore. Solventul este distilat sub presiune redusă, după care, se adaugă o soluție apoasă de carbonat de potasiu la reziduul obținut, și amestecul este supus extracției cu cloroform. Stratul organic este spălat cu apă și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și apoi este uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Apoi solventul este distilat și reziduul este purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel obținându-se 6,21 g compus mai sus identificat, sub formă de substanță solidă de culoare slab alb-gălbuie.

2545 NMRδ: 12,49(br. s, 1H), 8,06(s, 1H), 7,65(s, 1H), 6,88(s, 3H), 5,37(t, 1H), 4,51(d, 2H), 4,08(t, 2H), 3,87(s, 3H), 3,19-3,74(m, 4H), 2,30-2,84(m, 6H), 1,76-2,30(m, 2H).

2550

Exemplul 16. - 4-cloro-5-(3-(3-(4-etilpiperazin-1-il)-propoxi)-4-metoxibenzilamino)-3(2H)-piridazinonă (produs finit):



2560 Un amestec cuprinzând 1,0 g de 4-cloro-5-(3-(3-(4-formilpiperazin-1-il)-propoxi)-4-metoxibenzilamino)-3(2H)-piridazinonă, 0,62 g de hidroxid de potasiu, 7 ml de etanol și 7 ml de apă, este încălzit la reflux, cu agitare timp de 3,5 ore și apoi se adaugă 0,32 g de carbonat de potasiu și 570 mg de bromură de etil. Amestecul este agitat la 60°C timp de 4 ore. Solventul este distilat sub presiune redusă și se adaugă apa

RO 114791 B1

la reziduul obținut. Amestecul este extras cu cloroform. Soluția extrasă este spălată cu apă și cu o soluție apoasă saturată cu clorură de sodiu și apoi aceasta este uscată pe sulfat de sodiu anhidru. Apoi solventul este distilat. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel obținându-se 0,50 g compus mai sus identificat sub formă de substanță solidă ușor brună.

NMRδ: 7,65(s, 1H), 0,89(s, 3H), 5,41(lipsă, 1H), 4,50(d, 2H), 4,0-4,08(t, 2H), 3,87(s, 3H), 1,73-3,10(m, 1H), 1,08(t, 3H).

MS(m/z): 435(M⁺), 365, 343, 206, 127(100%), 99.

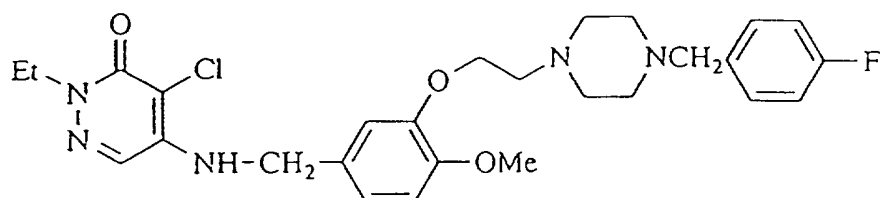
În același mod se obțin următoarele produse:

4-clor-5-{3-[4-(4-fluorobenzil)-piperazin-1-il]-propoxi}-4-metoxibenzilamino)-3(2H)-piridazinonă.

MS(m/z): 515(M⁺), 109(100%).

Exemplul 17. - 2-etil-4-clor-5-{3-[2-{4-(4-fluorobenzil)-piperazin-1-il)-etoxi}-4-metoxibenzilamino]-3(2H)-piridazinonă (produs finit).

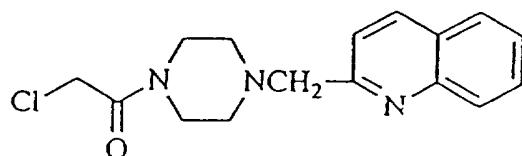
Un amestec cuprinzând 500 mg de 4-clor-5-{3-[2-{4-(4-fluorobenzil)-piperazin-1-il)-etoxi}-4-metoxibenzilamino]-3(2H)-piridazinonă, 130 mg de bromură de etil, 190 mg de carbonat de potasiu și 10 ml de 2-butanonă este încălzit la reflux sub agitare timp de 5 ore. Substanțele anorganice sunt filtrate și apoi solventul este distilat sub presiune redusă. Se adaugă apă la reziduul obținut și amestecul este supus extracției cu cloroform. Soluția extrasă este spălată cu apă și cu o soluție apoasă saturată cu clorură de sodiu și apoi uscată pe sulfat de sodiu anhidru, după care solventul este distilat. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (eluent: cloroform/etanol = 19/1) pentru a se obține 419 mg compus mai sus identificat sub formă de substanță lipicioasă transparentă incoloră, cu formula de mai jos:



NMRδ: 7,47(s, 1H), 7,00-7,31(m, 4H), 6,88(s, 3H), 5,20(t, 1H), 4,46(d, 2H), 4,14(t, 2H), 4,12(q, 2H), 3,85(s, 3H), 3,47(s, 2H), 2,73(t, 2H), 2,21-3,05(m, 10H), 1,32(t, 3H).

MS(m/z): 574(M⁺), 493, 273, 221, 192(100%), 164, 111, 84.

Exemplul 18. - 1-cloracetil-4-{2-chinolilmetil}-piperazină (intermediar):



O soluție cuprinzând 600 mg de N-chinolilmetilpiperazină și 20 ml de tetrahidrofuran deshidratat, este răcită la -60°C, și un amestec de soluții cuprinzând 330 mg de clorură de acetil și 5 ml de tetrahidrofuran deshidratat sunt adăugate prin picurare în decurs de 10 min. Amestecul este agitat la -60°C timp de o oră, după care se adaugă 10 ml de apă și agitarea se continuă la temperatura camerei timp de 20 min. Soluția obținută prin reacție este distilată sub presiune redusă și se face apoi extracția cu cloroform. Stratul organic este spălat cu soluție apoasă de carbonat de potasiu și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Apoi solventul este distilat sub presiune

RO 114791 B1

redușă pentru a se obține 750 mg compus mai sus identificat sub formă de substanță uleioasă.

2615 NMRδ: 7,32-8,20(m, 6H), 4,01(s, 2H), 3,20-3,90(m, 6H), 2,30-2,74(m, 4H).
MS(m/z): 143(M⁺)-160).

În același mod sunt preparați următorii compuși:

1-cloracetil-4-(4-clorbenzil)-piperazină;

MS(m/z): 286(M⁺), 125(100%).

2620 1-cloracetil-4-(1-(4-fluorobenzil)-2-metilbenzoimidazol)-piperazină;

NMR d: 6,66-7,40(m, 8H), 5,44(s, 2H), 3,95(s, 2H), 3,74(s, 2H), 3,04-3,60(m, 4H), 2,24-2,66(m, 4H).

1-cloracetil-4-benzilpiperazină;

MS(m/z): 252(M⁺), 91(100%).

2625 1-cloracetil-4-benzilpiperazină;

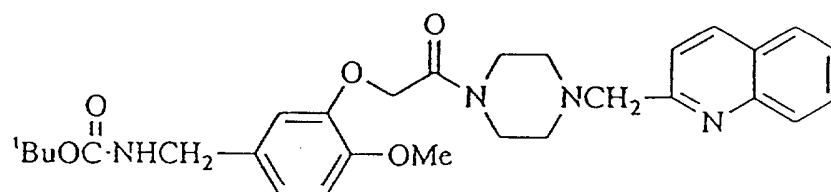
MS(m/z): 251(M⁺), 91(100%),

1-cloracetil-4-(*t*-butiloxicarbonilaminobenzil)-piperazină;

MS(m/z): 368(M⁺), 150(100%).

Exemplul 19. - N-*t*-butiloxicarbonil-3-(4-(2-chinolilmetilpiperazin)-1-il)-carbonil-

2630 metoxi-4-metoxibenzilamină (intermediar):



2635

Un amestec cuprinzând 660 mg de *t*-butiloxicarbonil-3-hidroxi-4-metoxibenzilamină, 10 ml de dimetilformamidă, 510 mg de carbonat de potasiu și 750 mg de 1-cloracetil-4-(2-chinolilmetil)-piperazină, este încălzit la 80°C pe durată a nopții și sub agitare.

2640

Materiile insolubile sunt filtrate și soluția este distilată sub presiune redusă și supusă extracției cu cloroform. Soluția extrasă este spălată cu o soluție apoasă de carbonat de potasiu și apoi purificată prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil-metanol = 19:1) pentru a se obține 1,2 g compus mai sus identificat, sub forma unei substanțe uleioase.

2645

NMRδ: 7,32-8,03(m, 6H), 6,63-6,93(m, 3H), 5,15-5,50(m, 1H), 4,64(s, 2H), 4,16(d, 2H), 3,38-3,93(m, 9H), 2,30-2,73(m, 4H), 1,43(s, 9H).

MS(m/z): 520(M⁺), 144(100%).

2650

În același mod se prepară următorii compuși:

N-*t*-butiloxicarbonil-3-(4-(4-clorbenzil)-piperazin-1-il)-carbonil-metoxi-4-metoxibenzilamină;

MS(m/z): 503(M⁺), 125(100%).

N-*t*-butiloxicarbonil-3-(4-(1-(4-fluorobenzil)-2-metilbenzoimidazol)-piperazin-1-il)-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină.

2655

NMRδ: 6,10-7,35(m, 11H), 5,45(s, 2H), 4,80-5,17(m, 1H), 4,10- (s, 2H), 4,15(d, 2H), 3,76(s, 3H), 3,70(s, 12H), 3,26-3,65(m, 4H), 2,27-2,65(m, 4H).

N-*t*-butiloxicarbonil-3-(4-benzilpiperidin-1-il)-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină.

MS(m/z): 468(M⁺), 91(100%).

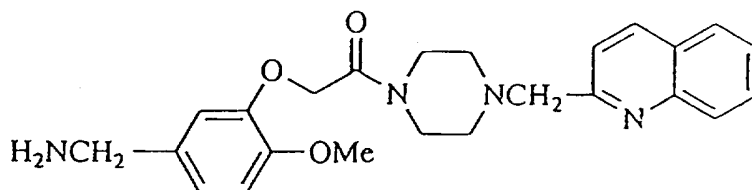
2660

N-*t*-butiloxicarbonil-3-(4-*t*-butiloxicarbonilaminobenzilpiperazin-1-il)-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină.

MS(m/z): 585(M⁺), 150(100%).

RO 114791 B1

Exemplul 20. - 3-(4-(2-chinolilmetil)-piperazin-1-il)-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină (intermediar):



2665

Un amestec cuprinzând 1,3 g de *t*-butiloxicarbonil-3-(4-(2-chinolilmetil)-piperazin-1-il)-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină, 14 ml de cloroform și 2,8 g de acid trifluoracetic, este agitat la temperatura camerei timp de o zi. În soluția obținută prin reacție se adaugă 50 ml de cloroform și 50 ml de acid clorhidric 0,5 N, și amestecul este supus extracției în sens invers. Stratul apos este ajustat la un pH 12 cu o soluție apoasă de hidroxid de sodiu și apoi supus extracției cu cloroform. Stratul organic este spălat cu o soluție apoasă de carbonat de potasiu și apoi este uscat pe sulfat de sodiu anhidru, după care solventul este distilat sub presiune redusă pentru a se obține 850 mg de compus mai sus identificat, sub forma unei substanțe uleioase.

NMRδ: 7,39-8, 20(m, 6H), 6,72-7,0(m, 3H), 4,7(s, 2H), 3,40-4,00(m, 11H), 2,32-2,70(m, 4H), 2,05(br. s, 2H).

MS(m/z): 420(M⁺), 143(100%).

2680

În același mod se prepară compușii următori:

3-(4-(4-clorbenzil)-piperazin-1-il)-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină;

MS(m/z): 403(M⁺), 125(100%).

3-(3-(4-(4-fluorbenzil)-piperazin-1-il)-2,2-dimetilpropoxi)-4-metoxibenzilamină;

MS(m/z): 429(M⁺), 109(100%).

2685

3-(4-benzilpiperazin-1-il)-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină;

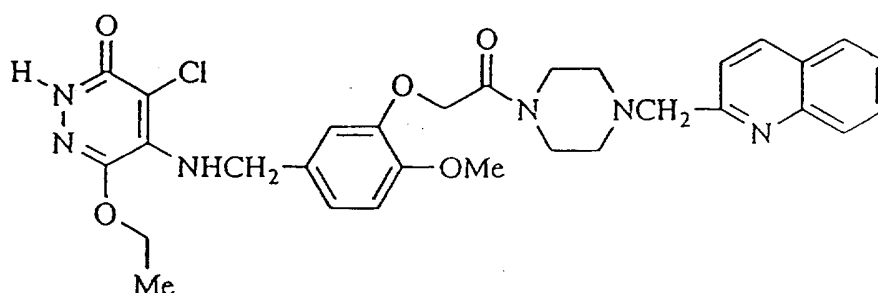
MS(m/z): 368(M⁺), 91(100%).

3-(4-(1-(4-fluorobenzil)-2-benzimidazolilmetil)-piperazin-1-il)-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină;

MS (m/z): 517(M⁺), 109(100%).

2690

Exemplul 21. - 4-clor-5-(3-(4-(2-chinolilmetil)-piperazin-1-il)-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamino)-6-etoxi-3(2H)-piridazinonă (produs finit)



2695

2700

Un amestec cuprinzând 2,4 g de 3-(4-(2-chinolilmetil)-piperazin-1-il)-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină, 1 g de 4,5-diclor-6-etoxi-3(2H)-piridazinonă, 580 g de trietilamină, 10 ml de propanol și 10 ml de apă, este încălzit până la reflux și sub agitare pe durata nopții. Solventul este distilat sub presiune redusă și reziduul este supus extracției cu cloroform. Stratul organic este spălat cu o soluție apoasă de carbonat de potasiu și apoi este uscat pe sulfat de sodiu anhidru, după care solventul este distilat. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil:metanol = 6:1) + cloroform: metanol = 12: 1) și apoi este cristalizat din dietileter pentru a se obține compusul identificat mai sus, sub formă de cristale albe.

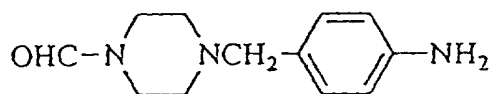
RO 114791 B1

NMRδ: 7,40... 8,28(m, 6H), 6,72-7,05(m, 3H), 4,62-5,40(m, 5H), 3,48-4,50(m, 11H), 2,32-2,70(m, 4H), 1,31(t, 3H).

MS (m/z): 592(M⁺), 143(100%).

Exemplul 22. - 1-formil-4-(4-aminobenzil)-piperazin (intermediar):

2715



2720

Un amestec, cuprinzând 9 g din 1-formil-4-(4-nitrobenzil)-piperazină, 180 ml de metanol și 14,6 g de hexahidrat de clorură de nichel este răcit într-o baie de gheață și apoi se adaugă ușor 4,6 g de borohidru de sodiu. Amestecul este agitat la 0°C timp de 30 min., după care la temperatura camerei timp de 30 min. Soluția rezultată prin reacție este distilată sub presiune redusă și reziduul este dizolvat prin adăugarea a 200 ml acid clorhidric 10%, și adusă la un pH 10 cu o soluție apoasă de amoniac 28%, după care amestecul este supus extracției cu acetat de etil. Soluția extrasă este spălată cu o soluție apoasă saturată cu clorură de sodiu și apoi este uscată pe sulfat de sodiu anhidru și solventul este distilat sub presiune redusă. Reziduul este cristalizat din dietileter pentru a se obține 8,0 g compus mai sus identificat, sub formă de cristale albe.

2725

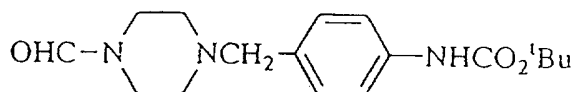
2730

NMRδ: 7,82(s, 1H), 6,97(d, 2H), 6,47(d, 2H), 3,01 - 3,91(m, 8H), 2,11-2,48(m, 4H).

MS (m/z): 263(M⁺), 218(100%).

Exemplul 23. - 1-formil-4-(4-*t*-butiloxicarbonilaminobenzil)-piperazină (intermediar):

2735



2740

Un amestec cuprinzând 4 g de 1-formil-4-aminobenzilpiperazină, 50 ml de toluen și 4,8 g dicarbonat, de di-*t*-butil, este încălzit la reflux timp de 5 ore. Soluția rezultată este concentrată sub presiune redusă, și reziduul este purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil:metanol = 9:1) și apoi cristalizat din dietileter pentru a se obține 5,1 g compus mai sus identificat, sub formă de cristale albe.

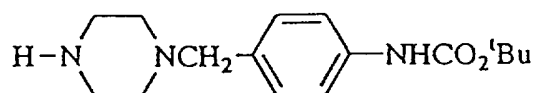
2745

NMRδ: 7,87(s, 1H), 6,97-7,42(m, 5H), 3,15-3,65(m, 6H), 2,15-2,57(m, 4H), 1,45(s, 9H).

MS(m/z): 319(M⁺), 106(100%).

Exemplul 24. - 1-(4-*t*-butiloxicarbonilaminobenzil)-piperazină (intermediar):

2750



2755

4 g de 1-formil-4-(*t*-butiloxicarbonilaminobenzil)-piperazină se dizolvă în 50 ml de metanol și se adaugă o soluție apoasă având 1,5 g de hidroxid de sodiu dizolvate în 10 ml apă. Amestecul este încălzit la 60°C timp de 5 ore. Soluția rezultată prin reacție este concentrată sub presiune redusă și apoi supusă extracției cu cloroform. Stratul organic este spălat cu o soluție apoasă de carbonat de potasiu și apoi uscat pe sulfat de sodiu anhidru, după care, solventul este distilat sub presiune redusă. Reziduul este purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (cloroform: metanol = 5:1) și apoi

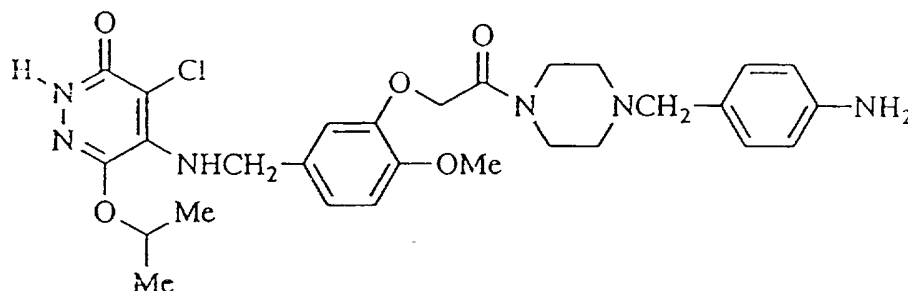
RO 114791 B1

este cristalizat din dietileter pentru a se obține 3,2 g din compus mai sus identificat, 2760 sub formă de cristale albe.

NMRδ: 7,0... 7,7(m, 5H), 3,38(s, 2H), 2,60-3,12(m, 4H), 1,90-2,60 (m, 5H), 1,50(s, 9H).

MS(M/z): 291(M⁺), 106(100%).

Exemplul 25. - 4-clor-5-{3-[4-(4-aminobenzil)-piperazin-1-il]-carbonilmetoxi-4- 2765 metoxibenzilamino)-6-izopropoxi-3(2H)-piridazinonă (produs finit):



2770

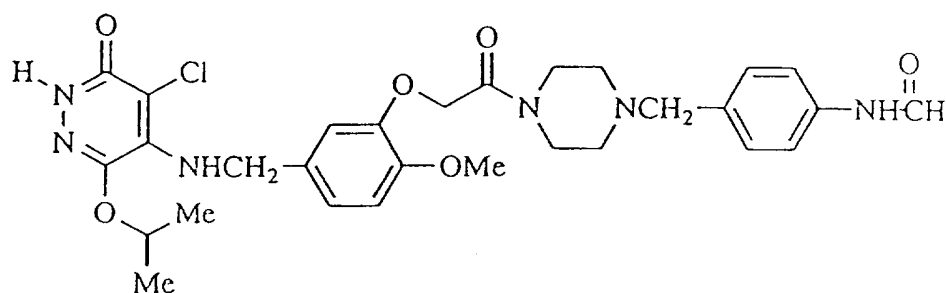
2775

Un amestec, cuprinzând 1,6 g de 3-[4-(4-aminobenzil)piperazin-1-il]-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamină, 770 mg de 4,5-diclor-6-izopropoxi-3(2H)-piridazinonă, 460 mg de trimetilamină și 20 ml de metanol este încălzit la reflux sub agitare timp de 2 zile. Solventul este distilat sub presiune redusă și reziduul este extras cu cloroform. Stratul organic este spălat cu o soluție apoasă de carbonat de potasiu și apoi 2780 este uscat pe sulfat de sodiu anhidru, după care, solventul este distilat. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil:metanol = 9:1 + cloroform:metanol = 15:1) și apoi este cristalizat pentru a se obține 1,6 g din compus identificat mai sus, sub formă de cristale albe.

NMRδ: 6,55-7,15(m, 7H), 4,45-5,33(m, 6H), 3,13-3,88(m, 11H), 2,13-2,58(m, 2785 4H), 1,28(d, 6H).

MS(m/z): 465(M⁺ - 106), 430, 106(100%).

Exemplul 26. - 4-clor-5-{3-[4-(4-N-formilbenzil)-piperazin-1-il]-carbonilmetoxi-4- 2790 metoxibenzilamino)-6-izopropoxi-3(2H)-piridazinonă (produs finit)



2790

2795

400 mg 4-clor-5-{3-[4-(4-aminobenzil)piperazin-1-il]-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamino-6-izopropoxi-3(2H)-piridazinonă sunt dizolvate în 3 ml de fenilformiat. Soluția 2800 este agitată la temperatura camerei pe întreaga durată a nopții. Soluția rezultată prin reacție este distilată sub presiune redusă. Apoi, reziduul obținut este purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (cloroform:metanol = 8:1) și apoi este cristalizat din dietileter pentru a se obține 380 mg compusul mai sus identificat sub formă de cristale albe.

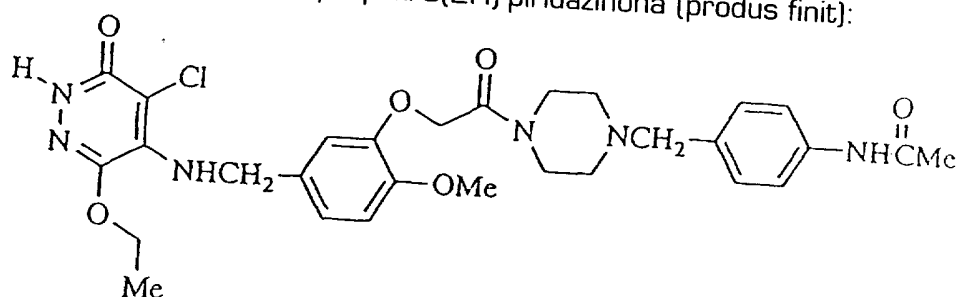
2805

NMRδ: 11,75(br. s, 1H), 8,2-8,85(m, 2H), 6,75-7,62(m, 7H), 4,58-5,30(m, 6H), 3,77(s, 3H), 3,20-3,75(m, 6H), 2,05-2,60(m, 4H), 1,27(d, 6H).

MS(m/z): 464(M⁺ - 134), 137(100%).

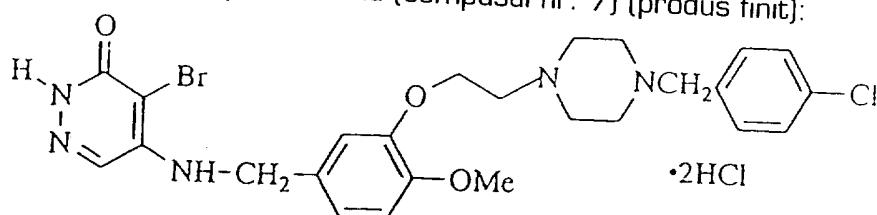
RO 114791 B1

Exemplul 27. - 4-clor-5-{3-[4-(4-N-acetilaminobenzil)-piperazin-1-il]-carbonilmetoxi-4-metoxibenzilamino}-6-izopropoxi-3(2H)-piridazinonă (produs finit):



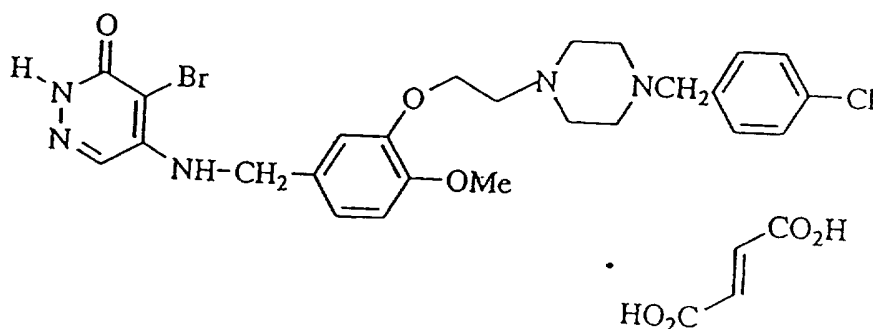
400 mg de 4-clor-5-{3-[4-(4-aminobenzil)-piperazin-1-il]-carbonilmetoxi-4-metoxibenzil-6-izopropoxi-3(2H)-piridazinonă sunt dizolvate în 400 ml de piridină și se adaugă apoi 220 mg de anhidridă acetică. Amestecul este agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul este distilat sub presiune redusă și reziduul este supus extracției cu cloroform. Stratul organic este spălat cu o soluție apoasă de carbonat de potasiu și este uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Apoi, solventul este distilat sub presiune redusă. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (cloroform:metanol = 9:1) și apoi este cristalizat din dietileter pentru a se obține 340 mg din compusul mai sus identificat, sub formă de cristale albe.
NMR δ : 11,84(br. s, 1H), 8,24 (br.s, 1H), 6,63-7,52(m, 8H), 4,52-5,30(m, 6H), 3,30-3,92(m, 9H), 2,02-2,62(m, 7H), 1,25(d, 6H).
MS(m/z): 613(M^+ + H), 466.

Exemplul 28. Clorură de 4-brom-5-{3-[2-[4-(4-clorbenzil)-piperazin-1-il]-etoxi]-4-metoxibenzilamino}-3(2H)-piridazinonă (compusul nr. 7) (produs finit):



La un amestec în soluție cuprinzând 440 mg de 4-brom-5-{3-[2-[4-(4-clorbenzil)piperazin-1-il]-etoxi]-4-metoxibenzilamino}-3(2H)-piridazinonă și 5 ml de cloroform, se adaugă acid clorhidric 10% în metanol până ce pH-ul devine între 2 și 3, și amestecul este agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Se adaugă dietileter în soluția rezultată prin reacție pentru cristalizare obținându-se 465 mg de compus mai sus identificat sub formă de cristale albe, având un punct de topire de la 176-183°C.
MS (m/z): 562(M^+ - 2HCl), 482, 238, 223(100%), 203, 125, 91.

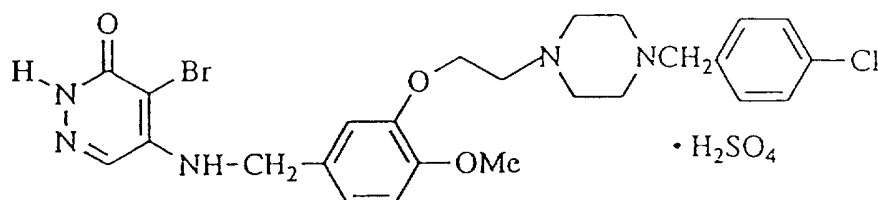
Exemplul 29. - 4-brom-5-{3-[3-[4-(4-clorbenzil)-piperazin-1-il]-etoxi]-4-metoxibenzilamino}-3(2H)-fumarat de piridazinonă(compusul nr.8) (produs finit):



RO 114791 B1

Un amestec cuprinzând 163 mg din 4-brom-5-{3-[2-{4-(4-clorbenzil)-piperazin-1-il]-etoxi}-4-metoxibenzilamino)-3(2H)-piridazinonă, 33 mg de acid fumaric și 4 ml de cloroform, este agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Se adaugă dietileter la soluția rezultată prin reacție pentru cristalizare obținându-se 120 mg compus mai sus identificat, sub formă de cristale albe, având un punct de topire de la 178-185°C. MS(m/z): 562(M⁺-(CHCO₂H)₂), 482, 237, 223, 125 (100%), 91.

Exemplul 30. - 4-brom-5-{3-[2-{4-(4-clorbenzil)-piperazin-1-il]-etoxi}-4-metoxibenzilamino)-3(2H)-sulfat de piridazinonă (compusul nr.9) (produs finit)



Un amestec cuprinzând 700 mg 4-brom-5-{3-[2-{4-(4-clorbenzil)-piperazin-1-il]-etoxi}-4-metoxibenzilamino)-3(2H)-piridazinonă, 5 ml de metanol, 5 ml de cloroform și 140 mg de acid sulfuric, este supus agitării la temperatura camerei timp de 3 ore. Soluția rezultată prin reacție este distilată sub presiune redusă și reziduul obținut este cristalizat din izopropileter/dietileter obținându-se 800 mg compus mai sus identificat sub formă de cristale albe având un punct de topire de 159... 162°C. MS(m/z): 482(M⁺-Br-H₂SO₄), 238, 223(100%), 125.

Compușii preparați în condițiile prezentate în exemplele de preparare de mai sus sunt prezentați în tabelul II. Pentru structurile acestor compuși, referințele cu privire la ei sunt prezentate în tabelul I. În coloana din partea dreaptă, ultima din tabelul II, este indicat numărul exemplului de preparare.

Tabelul II

Compusul Nr.	Punctul de topire (°C)	MS(m/z)	Exemplul Nr.
1	Solid	424(M ⁺ -HCl), 100(100%)	28
2	Solid	414(M ⁺ -HCl), 100(100%)	28
3	193-196	425(M ⁺ -HCl), 86(100%)	28
4	170-180	483(M ⁺ - 2HCl), 91(100%)	28
5	179-186	527(M ⁺ -2HCl), 190(100%)	28
6	128-135	527(M ⁺ -Q35), 203(100%)	29
7	176-183	Vezi exemplul 28	28
8	178-185	Vezi exemplul 29	29
9	158-162	Vezi exemplul 30	30
10	159-163	517(M ⁺ -2HCl), 125(100%)	28
11	179-184	517(M ⁺ - H ₂ SO ₄), 125(100%)	30
12	170-173	517(M ⁺ - Q35), 125(100%)	29

RO 114791 B1

Tabelul II (continuare)

Tabelul II (continuare)

Compusul Nr.	Punctul de topire (°C)	MS(m/z)	Exemplul Nr.
13	180-187	545(M ⁺ -2HCl), 207(100%)	28
14	184-188	545(M ⁺ -Q35), 109(100%)	29
15	178-185	501(M ⁺ -2HCl), 221(100%)	28
16	217-221	501(M ⁺ -Q35), 109(100%)	29
17	157-162	573(M ⁺ -2HCl), 221(100%)	18
18	62-70	438(M ⁺ -HCl), 86(100%)	28
19	78-89	428(M ⁺ -HCl), 86(100%)	28
20	159-168	421(M ⁺ - 2HCl), 113(100%)	28
21	Solid	435(M ⁺ -2HCl), 127(100%)	28
22	173-177	541(M ⁺ - 2HCl), 91(100%)	28
23	175-180	569(M ⁺ - 2HCl), 91(100%)	28
24	201-205	542(M ⁺ - 2HCl), 91(100%)	28
25	164-167	531(M ⁺ -2HCl), 91(100%)	28
26	Solid	515(M ⁺ -2HCl), 109(100%)	28
27	169-172	543(M ⁺ -2Q35), 109(100%)	29
28	163-171	557(M ⁺ -2Q35), 109(100%)	29
29	Solid	576(M ⁺ -2HCl), 125(100%)	28
30	98-120	565(M ⁺ -2HCl), 206(100%)	28
31	143-148	429(M ⁺ - Hcl), 92(100%)	28
32	170-180	421(M ⁺ -HCl), 140(100%)	28
33	161-178	465(M ⁺ -HCl), 140(100%)	28
34	181-188	542(M ⁺ -2HCl), 92(100%)	28
35	182-190	498(M ⁺ -2HCl), 134(100%)	28
36	110-116	497(M ⁺ -Q36), 91(100%)	29
37	177-180	497(M ⁺ -HCl), 91(100%)	28
38	110-122	541(M ⁺ -Q36), 91(100%)	29
39	112-124	515(M ⁺ -Q36), 109(100%)	29
40	184-187	515(M ⁺ -HCl), 109(100%)	28
41	82-86	543(M ⁺ -Q36), 234(100%)	29

RO 114791 B1

2935

Tabelul II (continuare)

Compusul Nr.	Punctul de topire (°C)	MS(m/z)	Exemplul Nr.	
42	88-91	557(M ⁺ -Q35), 522(100%)	29	2940
43	105-112	559(M ⁺ -Q36), 109(100%)	29	
44	174-178	559(M ⁺ -HCl), 109(100%)	28	
45	165-173	526(M ⁺ -HCl), 92(100%)	28	
46	162-168	449(M ⁺ -HCl), 169(100%)	28	
47	136-138	525(M ⁺ -HCl), 91(100%)	28	
48	130-133	569(M ⁺ -HCl), 91(100%)	28	2945
49		553(M ⁺ -HCl), 91(100%)	28	
50	134-135	515(M ⁺ -44-Q35), 109(100%)	28	
51	133-137		28	
52	128-129	529(M ⁺ -Q35), 109(100%)	28	
52	128-129	529(M ⁺ -Q35), 109(100%)	28	
53	134-135	531(M ⁺ -2Q35), 207(100%)	28	2950
54	175-179	497(M ⁺ -2Q35), 91(100%)	28	
55	195-196	515(M ⁺ -2Q35), 109(100%)	28	
56	126-129	557(M ⁺ -Q35), 109(100%)	28	
57	142-144	543(M ⁺ -2Q35), 109(100%)	28	
58	121-125	564(M ⁺ -2Q35), 109(100%)	28	2955
59	108-110	548(M ⁺ -2Q35), 143(100%)	28	
60	126-128	646(M ⁺ -2Q35), 109(100%)	28	
61	113-117	548(M ⁺ -Q35), 143(100%)	28	
62	98-103	496(M ⁺), 91(100%)	9	
63	112-115	482(M ⁺ -Q35), 91(100%)	28	2960
64	166-171	558(M ⁺ -1-Q35), 109(100%)	28	
65	162-163	545(M ⁺ -2Q35), 109(100%)	28	
66	174-175	541(M ⁺ -Q35), 91(100%)	28	
67	104-107	592(M ⁺ -Q36), 143(100%)	28	
68	108-110	573(M ⁺ -Q35), 109(100%)	28	2965
69	98-100	601(M ⁺ -Q35), 109(100%)	28	
70	184-186	559(M ⁺ -2Q35), 109(100%)	28	

RO 114791 B1

Tabelul II (continuare)

2970	Compusul Nr.	Punctul de topire (°C)	MS(m/z)	Exemplul Nr.
	71	118-119	592(M ⁺ -2Q35), 143(100%)	28
	72	130-132	690(M ⁺ +1-2Q35), 109(100%)	28
	73	106-109	690(M ⁺ +1-Q35), 109(100%)	28
2975	74	80-83	540(M ⁺)	21
	75	105-108	526(M ⁺ -Q35), 91(100%)	28
	76	102-103	573(M ⁺ -Q35), 109(100%)	28
	77	94-96	615(M ⁺ +1-2Q35), 106(100%)	28
	78	87-89	465(M ⁺ -106), 106(100%)	25
2980	79	118-121	599(M ⁺ +1-Q35), 106(100%)	28
	80	121-123	613(M ⁺ +1-Q35), 106(100%)	28

Exemplul 31 (formulare de tablete)

Se prepară compoziția:

2985	Compusul nr. 39	10 g
	Lactoză	20 g
	Amidon	4 g
	Amidon pentru pastă	1 g
	Stearat de magneziu	0,1 g
2990	Carboximetil celuloză de calciu	7 g

Total 42,1 g

Compoziții de mai sus se amestecă în mod uzual și se formulează în tablete acoperite cu zahăr, fiecare conținând 50 mg ingredient activ.

2995 Exemplul 32 (formulare de capsule)

Se prepară compoziția:

	Compusul nr. 43	10 g
	Lactoză	20 g
	Celuloză microcristalină	10 g
3000	Stearat de magneziu	1 g

Total 41 g

Compoziții de mai sus se amestecă în mod uzual și se toarnă în capsule de gelatină, pentru a se obține capsule fiecare conținând 50 mg ingredient activ.

3005 Exemplul 33 - (formulare de capsule moi)

Se prepară compoziția:

	Compusul nr. 7	10 g
	Ulei de porumb	35 g

3010 Total 45 g

Compoziții de mai sus se amestecă și se formulează în mod uzual pentru a se putea obține capsule moi.

RO 114791 B1

Exemplul 34 - (formulare de unguent)

Se prepară compoziția:

Compusul nr. 25	1,0 g
Ulei de măsline	20 g
Vaselină albă	79 g

3015

Total 100 g

3020

Componentii de mai sus se amestecă în mod uzual pentru a se obține un unguent cu conținut de ingredient activ de 1%.

Exemplul 35 - (formulare de suspensie de aerosol)

Se prepară compozițiile:

(A) Compusul nr. 37	0,25%
Miristat de izopropil	0,10%
Etanol	26,40%

3025

(B) Un amestec de diclortetrafluoretan

și 1-clorpentafluoroetan 60... 40% 73,25%

Compoziția de mai sus (A) este obținută prin amestecare. Soluția amestecată astfel obținută este încărcată într-un container echipat cu o valvă și propulsorul (B) este injectat prin valva din vârf la o presiune de circa 2,46 la 2,81 mg/cm² pentru a obține suspensia de aerosol. 3030

Exemplul 36 - (Testări)

I. Efectul bronhodilatator

3035

1. Testul în vitro

O mostră de medicament pentru testare este dizolvată în dimetilsulfoxid 100% (DMSO, Wako Junyaku) și diluată pentru utilizare. Leucotrienă D₄(LTD₄) Ultrafine) și izoproterenol (Izoproterenol, Sigma) sunt diluate cu apă distilată. Indometacin (Indo, Sigma) este dizolvat în etanol 100% (EtOH, Komune Kagaku). Aminofilină (AP, Sigma), dihidroclorură histamină (His, Wako Junyaku) sunt dizolvate în apă distilată. Concentrația finală a DMSO în EtOH dintr-o baie nu va fi mai mare de 0,25 % v/v și respectiv nu mai mare de 0,1 % v/v. 3040

Metoda 1 - 1

Un cobai de 300... 450 g este golit de sânge și este extrasă trahea. După îndepărtarea grăsimii și a țesuturilor de conexiune, trahea se taie și se divide în 2 sau 3 fâșii de spirale, fiecare având o lățime de 2 mm și conținând 4 țesuturi de mușchi netezi. Fiecare specimen astfel preparat este suspendat într-o baie organică de 8 ml conținând o soluție de tyrode modificată, aerată cu 95% O₂ + 5% CO₂ la 37°C, și o sarcină de 1 g este aplicată lor. Relaxarea mușchiului este înregistrată la un înregistrator cu peniță (Yokogawa Hokushi Electric, tip 3066), de exemplu, prin intermediul unui traductor izotonic (Nihon Kodan, TD-112S). 3050

Compoziția soluției de tyrode modificată este după cum urmează (mM):

NaCl 137, KCl 2,7, CaCl₂ 1,8, MgCl₂ 1,0, NaHCO₃ 20, NaH₂PO₄ 0,32, Glucoză 11. 3055

Specimenul este menținut în stare de repaus timp de 50... 60 min. și este adus în contact cu dihidroclorură de histamină (100 μM). După ce reacția devine constantă, acesta se spală și este menținut în stare de repaus 30... 20 min. Se adaugă apoi indometacin (5 μM), și după incubare timp de 30 min., specimenul este contractat prin adăugare de LTD₄(30 nM). După ce reacția devine stabilă, o mostră de medicament pentru testare este administrat acumulator. În final, se adaugă AP (1 mM) pentru a se obține o reacție maximă de relaxare. Rezultatul este exprimat prin 3060

RO 114791 B1

procentul de relaxare relativ la relaxarea prin AP care este apreciată la 100%, și o concentrație se obține la o relaxare care este măsurată 50% (EC_{50} , μM). În calitate de control ca medicament se utilizează AP. Rezultatele sunt prezentate în tabelul III - 1.

Metoda 1-2:

Se utilizează o metodă de măsurare asemănătoare metodei 1-1. Specimenul este menținut în stare de repaus de la 60 la 90 min. și apoi relaxat prin adăugare a 1 μM de izoproterenol. Specimenul este spălat și această operație este repetată la un interval de la 30 la 40 min. până când este atinsă o reacție constantă de relaxare. Apoi este aplicată o mostră de medicament pentru testare acumulativ, pentru a relaxa specimenul. În final, se adaugă 1 mM de AP pentru a se obține o reacție maximă de relaxare. Rezultatul este exprimat printr-un procent relativ de relaxare raportat la relaxarea prin AP, care este apreciată la 100% și concentrația este obținută la obținerea unei relaxări de 50% (EC_{50} , μM). Concentrația finală a DMSO din baie este ajustată la 0,2% v/v. În calitate de control al medicamentului se utilizează AP. Rezultatele sunt prezentate în tabelul III-2.

Tabelul III-1

Testare Compus Nr.	EC_{50} (μM)	Testare Compus Nr.	EC_{50} (μM)
4	1,7	36	0,32
5	0,42	39	0,16
7	0,49	43	0,40
13	0,45	47	0,77
15	0,48	48	0,95
17	3,3	49	1,1
22	0,39	51	6,1
23	1,3	53	3,1
24	2,0	54	2,4
25	0,47	55	7,3
26	0,75	64	0,32
27	4,0	66	0,18
30	2,6	67	0,17
31	6,9	76	0,69
34	3,8		
35	6,6	Aminofilină	178

Tabelul III - 2

Testare Compus Nr.	EC ₅₀ (μM)	Testare Compus Nr.	EC ₅₀ (μM)	
16	0,34	66	0,067	3105
24	0,98	67	0,041	
26	0,91	69	0,43	
36	0,24	71	0,25	3110
39	0,17	73	0,49	
43	0,28	74	0,046	
47	0,54	75	0,40	
48	0,21	76	0,048	
51	0,097	77	0,057	3115
54	0,3	78	0,014	
61	0,31	79	0,041	
62	0,05	80	0,039	
64	0,061			
65	0,36	Aminofilină	37	3120

Exemplul 37 - (teste)

Testul în vivo

Efectul de bronhoconstricție anafilactică mediat prin SRS-A eliberat endogenicÎntr-un cobai sensibilizat pasiv

Un cobai mascul (350-450 g) este sensibilizat pasiv cu o injecție intravenoasă (i.v.) de 0,125 ml ser de la un iepure anti-EA (albumină din ou, Cappel Laboratories) experimentul având loc 1 la 2 zile. Antigenul indus de bronhoconstricțiile anafilactice mediat prin SRS-A endogen eliberată va fi măsurat prin metoda modificată a lui Konzett și Rossler (Arch. Exp. Path. Pharmacol., 195, 71, 1940). Cobaiul sensibilizat a fost anesteziat cu o injecție intraperitoneală de uretan (1,5 g/kg). Vena jugulară dreaptă a fost canulată pentru administrarea tuturor agenților și trahea a fost canulată pentru a înregistra rezistența pulmonară totală. Cobaiul este ventilat artificial printr-un aparat respirator pentru animale mici (Shinano, Model SN-480-7) pus la un volum de alimentare de 4,5 ml și la un procent de respirație de 50% pe minut. Schimbarea în rezistența pulmonară este măsurată cu un traductor de presiune (Nihon Kohden, Model TP-602T) conectat la un tub -T pe canula traheală. Procentul bronhoconstricție maxim este obținut prin strângerea traheei.

În faza preparării chirurgicale, animalele sunt pretratate cu indometacin (2 mg/kg, 10 min), pirilamină (2 mg/kg, 6 min.) și propanolol (0,1 mg/kg, 5 min.) înainte de a schimba EA (0,2 mg/kg). Toți compuşii testați s-au administrat oral 2 ore înainte de a revendica EA. Inhibarea (%) a bronhoconstricției se determină după cum urmează: Inhibiția (%) = (1,0 -% de bronhoconstricție maximă din test/ % de bronhoconstricție maximă de control) X 100. Bronhoconstricția maximă este 62± 6%

RO 114791 B1

3145 (mediu $\pm$ S.E.M.; n=6) și numărul de animale testate este 5-6. Procentele de inhibare la o doză de 30 mg/kg din compusul testat sunt prezentate în Tabelul III-3.

Tabelul III-3

	Compusul testat No.	Inhibiția (%)
3150	7	59
	8	32
	25	59
	26	36
	36	41
3155	37	54
	39	63
	43	62
	47	37
	64	26
3160	67	29
	74	30
	77	65
	78	54
	80	30

3165

Exemplul 38 - (teste)

Efectul antialergic

În testul de legătură se întrebuintează 3H-pirilamină (histamina H_1 în receptor - testul de legătură).

3170

Testul este condus cu grijă în conformitate cu metoda Chang și col. (J. Neurochem., 32, 1963 (1979)).

Pirilamina saturată cu tritiu este adăugată la o suspensie de crebel de bovină și o soluție tampon de fosfat 50 mM (pH 7,5) și amestecul este lăsat să stea liniștit la 25°C timp de 30 min. Apoi amestecul este filtrat rapid sub aspirație, printr-un filtru de hârtie cu fibră de sticlă și se măsoară radioactivitatea de pe hârtie de filtru. Radioinhibiția la H_1 -receptor la o concentrație a compusului de testat care este de 10 μ M, se calculează prin următoarea ecuație:

3175

Radioinhibiția (%) =

3180

$$\left(1 - \frac{\text{cantitatea de legare în prezența medicamentului} - \text{cantitatea de legare nespecifică}}{\text{cantitatea totală de legare} - \text{cantitatea de legare nespecifică}}\right) \times 100$$

unde cantitatea totală de legare este radioactivitatea de legare -3H-pirilamină în absența compusului de testat și cantitatea de legare nespecifică este radioactivitatea de legare - 3H -pirilamină în prezența a 10 μ M de triprolisină. Rezultatele sunt prezentate în tabelul IV.

3185

Tabelul IV

Compusul testat nr.	Inhibiția (%)	Compusul testat nr.	Inhibiția (%)
7	56,1	24	89,2
8	56,5	25	94,4
17	55,8	26	92,6
22	86,6	29	93,6
23	92,2	30	90,5

3190

Exemplul 39 - (teste)Efectul agregării anti-placăEfectul de agregare anti-placă în iepuri

3195

Sângele este colectat din artera abdominală de la specia de iepure alb japonez (greutate: 1,8 la 2,5 kg) într-o seringă conținând 1/10 volume 3,8% citrat de sodiu. Sângele astfel obținut este supus la o centrifugare de la 200 x g timp de 7 min. la temperatura camerei pentru a se obține plasmă bogată în plăci (PRP).

În continuare reziduul este supus la o centrifugare la 2000 x g timp de 10 min. pentru a se obține plasmă săracă în plăci (PPP). Măsurătoarea este efectuată prin diluarea PRP cu PPP la 300,000/mm³. PRP și PPP se introduc într-o cuvetă și domeniul de măsurat a transmitanței se va ajusta la 0% în cazul PRP și la 100% în cazul PPP, după care, o mostră de medicament de testat dizolvat în 100% dimetilsulfoxid (DMSO) se adaugă la PRP (concentrația finală a DMSO: 0,25%). După ce s-a efectuat incubarea la 37°C, la 900 rpm timp de 2 min., se adaugă un agent de agregare pentru a înregistra o curbă de agregare. Efectul de agregare anti-placă al mostrei de medicament de testat este exprimat printr-o concentrație (IC₅₀: μM) la care agregarea mostrei controlate era 50% inhibată. Agentul de agregare ADP se utilizează la o concentrație minimă (5 la 10 μN) care cauzează agregarea maximă. Măsurarea agregării plăcilor s-a făcut atent prin utilizarea NBS HEMA TRACER 601. Rezultatele sunt prezentate în tabelul V.

Tabelul V

Compusul testat nr.	IC ₅₀ (μM)	Compusul testat nr.	IC ₅₀ (μM)
4	5,2	25	5,1
5	4,1	36	1,6
6	3,9	38	1,2
7	5,4	39	1,4
8	5,5	43	2,2
13	2,9	47	5,7
14	3,5	48	4,0
15	4,5	51	1,1
16	5,2	64	0,39
22	2,1	67	0,4
23	4,6		

3215

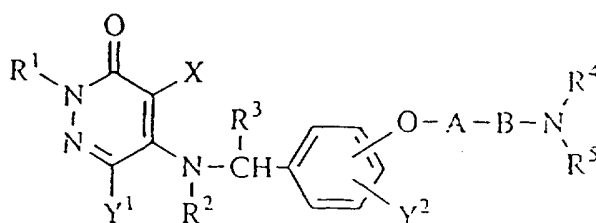
3220

3225

Aşa după cum este evident din rezultatele de mai sus, derivații conform prezentei invenții prezintă excelente activități bronhodilatatoare, activități antialergice și activități de agregare antiplacă. Derivații, conform invenției, prezintă activități farmaceutice puternice chiar prin administrare orală. Ca urmare ei pot fi utilizați ca medicamente terapeutice și profilactice pentru bolile alergice precum astmul bronșic, rinitele alergice laringită și febra sa, diferite boli inflamatorii cum ar fi artritele reumatice și artritele spinale, bolile ischemice cum ar fi angina pectorală și infarctul miocardic și diferite boli trombotice.

Revendicări

1. Derivați de piridazinonă activi farmaceutic, caracterizați prin aceea că, sunt derivați de 3(2H)-piridazinonă cu formula (I) și sărurile acestora acceptabile farmaceutic:



(I)

în care:

- R^1 , R^2 și R^3 , independent unul de altul, sunt un atom de hidrogen sau o grupare alchil $C_1 - C_4$,

- X este un atom de clor sau brom,

- Y^1 este un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare nitro, o grupare amino sau o grupare alcoxi C_1-C_4 ,

- Y^2 este un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupă hidroxil o grupă alchil C_1-C_4 sau o grupare alcoxi C_1-C_4 ,

- A este un lanț alchilenic C_1-C_5 , care poate să fie substituit printr-o grupare hidroxil,

- B este o grupare carbonil, sau un lanț metilen, care poate să fie substituit printr-o grupare alchil C_1-C_4 ,

- R^4 poate să fie un atom de hidrogen și R^5 să fie $Z-Ar$, în care Z este un lanț alchilenic C_1-C_5 iar Ar este un inel aromatic cu 6 membri, care poate să conțină un atom de N,

- R^4 și R^5 pot să formeze împreună o grupare ciclică alchilenică C_2-C_6 , sau

- R^4 și R^5 pot să formeze împreună cu atomul de azot adiacent

- un inel piperazinic 4-substituit având formula:



în care R^6 este:

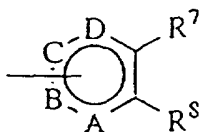
- o grupare alchil C_1-C_4 care poate să fie substituită cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

- o grupare alchil C_1-C_4 , o grupare fenil care poate să fie substituită cu Y^3 , care poate să fie:

RO 114791 B1

- un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare alchil C_1-C_4 , o grupare alcoxi C_1-C_4 , o grupare amino, o grupare N-formil sau o grupare C_1-C_4 alchilcarbonil-amino,

- o grupare, având formula:



3280

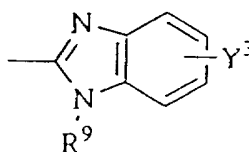
în care:

- R^7 și R^8 , fiecare, sunt un atom de hidrogen, sau

3285

- R^7 și R^8 formează împreună cu atomii de carbon la care sunt legați un inel benzenic, și

fiecare din A, B, C și D care sunt independenți, reprezintă un atom de azot sau un atom de carbon, și o grupare având formula:



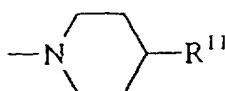
3290

în care: Y^3 este definit mai sus, și R^9 este o grupare alchil C_1-C_4 sau o grupare benzil, care poate fi substituită printr-o grupare alchil C_1-C_4 , o grupare alcoxi C_1-C_4 sau un atom de halogen; sau

- o grupare $-COR^{10}$, în care, R^{10} este un atom de hidrogen sau o grupare alchil C_1-C_4 ; sau

- un inel piperidinic 4-substituit, având formula:

3300



în care: R^{11} este o grupare alchil C_1-C_4 care poate să fie substituită cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintr-o grupare fenil care poate să fie substituită cu Y^3 , definit mai sus și gruparea hidroxil.

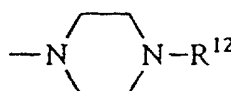
3305

2. Derivați, conform revendicării 1, caracterizați prin aceea că, în structura acestora R^2 și R^3 sunt fiecare, un atom de hidrogen și Y^1 este un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare nitro, sau o grupare alcoxi C_{1-4} .

3310

3. Derivați, conform revendicărilor 1 și 2, caracterizați prin aceea că, în structura acestora R^4 și R^5 formează împreună cu atomul de azot adiacent:

- un inel piperazinic 4-substituit, având formula:

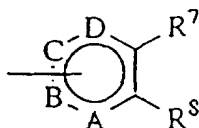


3315

în care R^{12} este:

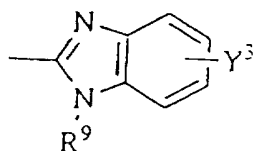
- o grupare alchil C_{1-4} , care poate să fie substituită cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre: o grupare C_{1-4} alchil, o grupare fenil care poate să fie substituită cu Y^3 , o grupare având formula:

3320



RO 114791 B1

3325 și o grupare având formula:



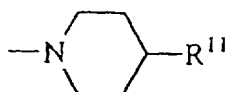
3330

sau

- COR¹⁰; sau

- un inel piperidinic 4-substituit, având formula:

3335

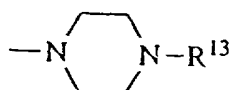


Y³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ și R¹¹, cât și A, B, C și D pentru gruparea dată, fiind definiți în revendicarea 1.

3340

4. Derivați, conform revendicărilor 1, 2 și 3, caracterizați prin aceea că, în structura acestora R⁴ și R⁵ formează împreună cu atomul de azot adiacent un inel piperazinic 4-substituit, având formula:

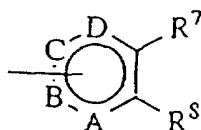
3345



în care, R¹³ este:

- o grupare metil care poate să fie substituită cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre: o grupare fenil care poate să fie substituită cu Y³, o grupare având formula:

3350

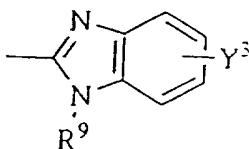


3355

și o grupare având formula:

3360

sau



- COR¹⁰,

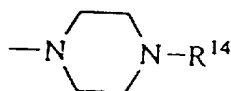
3365

Y³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, cât și A, B, C și D pentru gruparea dată, fiind definiți în revendicarea 1.

5. Derivați, conform revendicărilor 1 la 4, caracterizați prin aceea că, în structura acestora Y² este un atom de halogen sau o grupare alcoxi C₁-C₄.

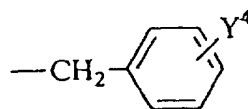
6. Derivat conform revendicărilor 1 la 5, caracterizat prin aceea că, în structura acestuia, R⁴ și R⁵, formează împreună cu atomul de azot adiacent un inel piperazinic 4-substituit, având formula:

3370



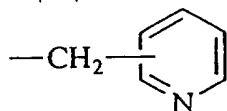
RO 114791 B1

în care R^{14} poate să fie:

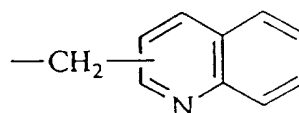


3375

Y^4 fiind un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare amino, o grupare N-formil sau o grupare $C_1.C_4$ alchilcarbonilamino,

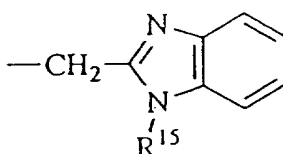


,



3380

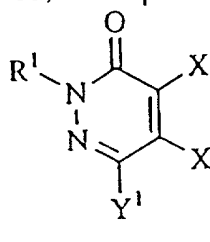
sau



3385

R^{15} fiind o grupare benzil, care poate să fie substituită printr-un atom de halo- gen. 3390

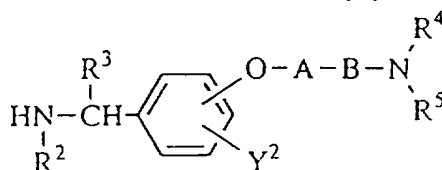
7. Procedeu de obținere a derivaților de 3(2H)-piridazinonă cu formula (I) și a sărurilor acestora, acceptabile farmaceutic, definiți în revendicarea 1, prin reacția unui derivat de piridazinonă cu o amină substituită corespunzătoare și eventuala tratare a produsului finit obținut cu un acid, pentru trecerea acestuia în sarea acidului respectiv, caracterizat prin aceea că, se supune reacției un derivat de 4,5-dihalo-3(2H)-piridazinonă, de formula (II): 3395



(II)

3400

în care R^1 , X și Y^1 , au semnificațiile din revendicarea 1, cu un derivat de alcoxibenzilamină având formula (III), sau sărurile acesteia: 3405



(III)

în care R^2 , R^3 , Y^2 , A, B, R^4 și R^5 , au semnificațiile definite în revendicarea 1. 3410

8. Compoziții farmaceutice, pe bază de derivați de piridazinonă, caracterizate prin aceea că, conțin ca principiu activ, în doză eficientă, derivații de 3(2H)-piridazinonă, cu formula (I), sau sărurile acestora acceptabile farmaceutic, definiți în revendicarea 1, și în rest excipienți inerti, uzuali, de asemenea acceptabili farmaceutic și prezintă activități bronhodilatatoare, antialergice și de agregare anti-placă. 3415

Președintele comisiei de examinare: **ing. Marin Elena**

Examinator: **ing. Panin Elena**

