

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

195292
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 05 06 75
(21) {PV 3953-75}
(32) {31} {33} Právo přednosti od 10 06 74
{P 24 27 943.4} a od 12 04 75
{P 25 16 040.1}
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 28 04 79
(45) Vydáno 15 12 82

(51) Int. Cl.³
C 07 D 403/04

(72)
Autor vynálezu

AUSTEL VOLKHARD dr., KUTTER EBERHARD dr., BIBERACH,
HEIDER JOACHIM dr., WARTHAUSEN, EBERLEIN WOLFGANG dr.,
KADATZ RUDOLF prof. dr., BIBERACH (NSR) a
DIEDEREN WILLI dr., RISSEGG (Nizozemsko)

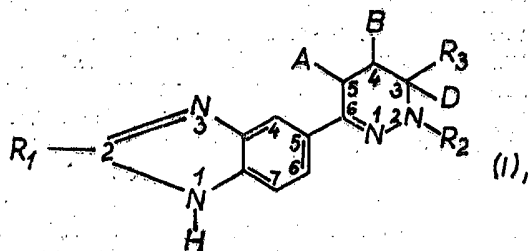
(73)
Majitel patentu

Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG, BIBERACH (NSR)

(54) Způsob výroby nových derivátů pyridazinu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových
derivátů pyridazinu obecného vzorce I



kde

R₁ značí atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku, volnou merkaptoskupinu nebo alkylmerkaptoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek, popřípadě substituovaný atomem fluoru, methylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, methylmerkaptoskupinou, methylsulfinylovou, methylsulfonylovou nebo dimethylaminovou skupinou nebo jednou až třemi methoxyskupinami,

A znamená atom vodíku,

B znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo

2

A spolu s B společně tvoří další vazbu, R₂ představuje atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo R₂ společně s D tvoří další vazbu, a

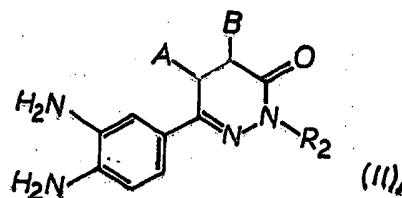
R₃ znamená atom chloru, methylaminovou morfolinovou nebo 4-methylpiperazinovou skupinu, nebo v případě, že

R₂ značí atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku,

R₃ společně s D značí atom kyslíku, jakož i jejich fyziologicky snášenlivých solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky snášenlivé soli s anorganickými nebo organickými kyselinami mají cenné farmakologické vlastnosti, zvláště účinky snižující krevní tlak, antithrombotické a cardiotonické účinky.

Deriváty 3-oxopyridazinu obecného vzorce I se vyrábějí způsobem podle vynálezu tak, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

A, B a R₂ mají výše uvedené významy, uvádí v reakci s karboxylovou kyselinou obecného vzorce III



kde

R₁ má výše uvedený význam, nebo s některým jejím funkčním derivátem.

Jako funkční deriváty přicházejí v úvahu například azid nebo nitril, estery jako methylester, ethylester, fenylester nebo nitrofenylester, orthoestery nebo amidy jako methylamid, dimethylamid, morfolid, anilid, N-methylanilid nebo imidazolid, amidiny, estery imidkyseliny nebo estery kyseliny thiokarboxylové jako methylthioester, nebo fenylthioester, amidy thiokarboxylových kyselin a jejich S-alkylderiváty, halogenidy kyselin, anhydridy karboxylových kyselin, kyselina dithiokarboxylová nebo estery kyseliny dithiokarboxylové a jejich S-alkylderivátů.

Reakce se účelně provádí v rozpouštědle, jako v chlorbenzenu, glykolu, dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu nebo tetralinu nebo s výhodou v přebytku použité sloučeniny obecného vzorce III za zvýšených teplot, například za teplot mezi 80 a 250 °C, popřípadě za přítomnosti kondenzačního činidla jako oxychloridu fosforečného, kyseliny jako sírové, fosforečné, polyfosforečné, nebo popřípadě za přítomnosti báze, jako terc.butylalkoholátu draselného, hydroxidu sodného nebo triethylaminu. Reakce se může ovšem provádět také bez rozpouštědel.

Reakce se může také provádět tak, že se sloučenina obecného vzorce II monoacylovaná karboxylovou kyselinou obecného vzorce III, která se popřípadě získá v reakční směsi redukcí odpovídající nitrosloučeníny, například redukcí vodíkem za přítomnosti katalyzátoru, jako Raneyova niklu, platiny, popřípadě kysličníku platičitého, palladia na uhlí, nebo kovů jako železa, cínu, zinku nebo solí kovů, jako solí železnatých, cínatých, chromnatých, popřípadě se izoluje a pak se popřípadě za přítomnosti kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, sírové, fosforečné nebo octové, popřípadě pomocí kondenzačního činidla, jako oxychloridu fosforečného, nebo za přítomnosti báze, popřípadě v rozpouštědle, jako v glykolu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, chlorbenzenu, cyklistuje zahříváním, například na teplotu 80 až 250 °C.

Sloučenina obecného vzorce I, získaná podle vynálezu, kde D a R₃ společně značí atom kyslíku, se pak popřípadě, například zahříváním s příslušným oxyhalogenidem fosforečným, halogenidem fosforečným nebo thionylchloridem na teploty mezi 80 a 150 °C, převede na odpovídající halogenovanou sloučeninu a takto získaná halogenovaná slou-

čenina se pak může například zahříváním s odpovídajícím aminem na teploty mezi 100 a 250 °C, popřípadě v rozpouštědle jako v ethanolu, isopropanolu, glykolu, dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu, převést na odpovídající aminosloučenínu, nebo se pomocí hydrolýzy, například za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové, převede na odpovídající 3-oxysloučenínu.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde A a B značí atomy vodíku, se popřípadě mohou dodatečně dehydrogenací převést na sloučeninu obecného vzorce I, kde A a B společně tvoří další vazbu uhlík—uhlík. Dehydrogenace se může provádět bromem v ledové kyselině octové, chloridem fosforečným, sodnou solí kyseliny 3-nitrobenzensulfonové, kysličníkem chromitým, bromsukcinimidem, peroxidem vodíku nebo dusitanem sodným za použití známých postupů. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R₁ značí fenylový zbytek substituovaný methylsulfinylovou nebo methylsulfonylovou skupinou, se mohou získat z odpovídajících methylmerkaptofenylových sloučenin oxidací známým způsobem. Methylsulfinylové zbytky se získají například oxidací peroxidem vodíku za teploty místnosti, methylsulfonylová sloučenina se získá oxidací peroxidem vodíku za teplot okolo 70 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R₁ znamená fenylový zbytek substituovaný hydroxylovou skupinou, se pak mohou methylovat. Methylace se účelně provádí v rozpouštědle, jako ethanolu, methyljodidem nebo dimethylsulfoxidem za přítomnosti anorganické báze nebo diazomethanem, s výhodou za teplot mezi 0 a 25 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R₁ znamená merkaptoskupinu, se mohou převádět alkylačními činidly, jako methyljodidem, dimethylsulfoxidem, isopropylbromidem, popřípadě za přítomnosti báze, jako kyselého uhlíkatu sodného, terc.butylalkoholátu draselného, amidu sodného nebo hydridu sodného, popřípadě v rozpouštědle, jako dimethylsulfoxidem za přítomnosti anorganické báze isopropanolu nebo glykoldimethyletheru, na odpovídající alkylmerkaptosloučeníny.

Získané sloučeniny obecného vzorce I se mohou, pokud je to žádoucí, převádět na své fyziologicky snášenlivé soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Jako kyseliny se zde ukázaly jako vhodné například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, fumarová, jantarová, mléčná, citronová, vinná nebo maleinová.

Sloučeniny používané jako výchozí látky obecných vzorců II a III jsou z části známé z literatury nebo se získají postupy známými z literatury. Výroba výchozích sloučenin obecného vzorce II je popsána v příkladech.

Jak již bylo uvedeno, mají nové sloučeniny obecného vzorce I cenné farmakologické vlastnosti, zvláště účinky snižující krevní tlak, antithrombotické a kardiotonické. Ja-

ko příklad byly zkoumány biologické účinky těchto sloučenin:

A=hydrochlorid 2-methyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazolu,

B=hydrochlorid 2-methyl-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazolu,

C=2-(2,4-dimethoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol,

D=2-methyl-5(6)-(3-morfolino-6-pyridazinyl)benzimidazol,

E=hydrochlorid 2-(2-fluorfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu,

F=2-trifluormethyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol,

G=hydrochlorid 2-methyl-5(6)-(2-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu,

H=5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol,

I=2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol a

K=methansulfonát 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu.

1. Zjišťování agregace thrombocytů podle Barna a Crosse ([J. Physiol. **170**, 397, (1964)]).

Agregace thrombocytů se měřila v plasmatu bohatém na krevní destičky zdravých osob podrobených pokusu. Přitom se zjišťoval průběh poklesu optické hustoty po přidání průmyslového kolagenu, vyráběného

a dodávaného firmou Sigma, St. Louis (Spojené státy americké), který obsahuje na ml 1 mg fibril kolagenu a pokles optické hustoty se měřil fotometricky a registroval. Podle úhlu sklonu křivky hustoty se činí závěr na rychlost agregace ($V_{\max}$). Bod křivky, na kterém nastávala největší propustnost pro světlo, sloužil k výpočtu optické hustoty (O.H.). K vyvolání maximální agregace se přidávalo přibližně 0,01 ml roztoku kolagenu na 1 ml plasmatu bohatého na krevní destičky.

Následující tabulka obsahuje zjištěné hodnoty.

Tabulka

Sloučenina	Útlum po přidání 10 ⁻⁴ mol/l O.H.
A	100 %
B	100 %
D	89 %
F	100 %
H	100 %
I	100 %

2. Stanovení účinku snižujícího krevní tlak

Stanovení účinku snižujícího krevní tlak se provádělo na psech smíšené rasy obého pohlaví s tělesnou hmotností mezi 19 a 26 kilogramy, kteří byli narkotizováni jednak prostředkem chloralosa/urethan (54+270 miligramů/kg nitrožilně) a prostředkem Nembutal (10 mg/kg nitrožilně). Zvířata dostala po tracheotomii uměle vzduch přes respirátor (Harvard). Arteriální tlak krve se zjišťoval v Arteria femoralis snímačem tlaku (Statham P 23 Dc) a registroval se polygrafem (Grass). Přitom se zkoumané látky vstříkovaly do žil ve vodném roztoku do Vena saphena.

Následující tabulka vyjadřuje průměrné hodnoty ze 3 pokusů.

Tabulka

Látka	Dávka mg/kg nitrožilně	Snížení krevního tlaku Pa
A	0,25	933/1200
	1,00	3466/5066
B	0,5	2400/3333
	1,0	4400/4266
C	0,25	2266/1867
	1,0	4400/5866

3. Určování pozitivně inotropního účinku

Určování pozitivně inotropního účinku se

provádělo jako působení na kontraktilitu izolovaných, spontánně bijících předsrdeček. Za tímto účelem se čerstvě vyňaté před-

sině srdce morčat převáděly do orgánové lázně o 100 ml, která byla naplněna Tyrodovým roztokem o teplotě 30 °C. Lázní se pak probublávala směs 95 % kyslíku a 5 % kysličníku uhličitého. Spontánní koncentrace se registrovaly isometricky na polygrafu (Grass přes zařízení Grass-Force-Displacement-Transducer FT 03 C). Protážení předstíní činilo 1 g. Po uplynutí vyrovnávací doby 20 až 30 minut se zkoumané látky přidávaly v koncentraci 10^{-5} g/ml.

Následující tabulka obsahuje střední hodnoty zjištěné alespoň z pěti různých předstíní.

Tabulka

Látka	Vystupňování kontraktility v %
A	30
B	20
C	12
E	15
G	13
K	33

4. Akutní toxicita

Akutní toxicita zkoumaných látek se zjišťovala na bílých myších po orálním podávání jednotlivé dávky orientačně podávané (doba pozorování 14 dní):

Akutní toxicita u látky uvedené pod D činí 250 mg/kg per os (žádné z 5 zvířat neuhynulo).

Nové sloučeniny obecného vzorce I se mohou při farmaceutickém podávání zpracovat v kombinaci s jinými účinnými látkami na obvyklé přípravkové formy jako tablety, dražé, čípky, ampulky nebo kapky. Jednotlivá dávka činí 25 až 200 mg, s výhodou však 50 až 150 mg.

Poněvadž sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyskytovat v tautomerních formách 1 H, popřípadě 3 H, označuje se místo substituce na benzimidazolovém jádru číslicemi 5(6).

Vynález blíže osvětlují následující příklady.

Příklad 1

Hydrochlorid 2-methyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazolu

a) 6-(3-Nitro-4-acetylaminofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

32,5 g kyseliny 3-(3-nitro-4-acetylaminobenzoyl)propionové se vnese do roztoku 32,5 g hydrazinhydrátu ve 180 ml ledové kyseliny octové a pak se zahřívá 1 hodinu na parní lázni. Vypadávající sraženina se po odpaření odsaje a promyje etherem. Teplota tání 223 °C.

b) Hydrochlorid 2-methyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazolu

Směs 25,5 g 6-(3-nitro-4-acetylaminofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinonu, 600 ml ethanolu a 125 ml ledové kyseliny octové se za přítomnosti 6,2 g palladia na uhlí vystaví působení vodíku pod tlakem 500 kPa hodinu za teploty místnosti. Filtruje se, pevný produkt se vyjme do vařící vody a po odfiltrování katalyzátoru se ochladí. Přitom vykrystalovaný produkt se odsaje, vyjme do 250 ml ledové kyseliny octové a zahřívá 30 minut pod zpětným chladičem. Ledová kyselina octová se částečně oddestiluje, pevný produkt vypadávající při ochlazení se odsaje a pak se po vysušení vyjme do methanolickeho roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po přidání etheru se vysráží hydrochlorid. Teplota tání 334 °C.

Příklad 2

Hydrochlorid 2-methyl-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

Rožtok 2-methyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu získaný podle příkladu 1b se ochladí na 70 °C a po kapkách se přidá 21,8 g bromu. Míchá se ještě 4 hodiny při 70 °C, vysrážený hydrobromid se po ochlazení reakční směsi odsaje a koncentrovaným vodním amoniakem se převede na volnou bázi. Báze se rozpustí v methanolicke kyselině chlorovodíkové a pak se etherem vysráží hydrochlorid. Teplota tání nad 350 °C.

Analýza:

Vypočteno:

54,98 % C, 4,22 % H, 21,38 % N,
13,50 % Cl,

nalezeno:

54,70 % C, 4,37 % H, 21,35 % N,
13,52 % Cl.

Příklad 3

5(6)[3-Oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl]benzimidazol

a) 6-(4-Amino-3-nitrofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

18,1 g kyseliny 3-(4-amino-3-nitrobenzoyl)propionové se způsobem jako v příkladu 2a uvádí v reakci s 18,1 g hydrazinhydrátu ve 200 ml ledové kyseliny octové. Teplota tání nad 330 °C.

b) 6-(3,4-Diaminofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

4,68 g 6-(4-amino-3-nitrofenyl)-4,5-dihydro-

ro-3(2H)-pyridazinonu se v 500 ml ethanolu redukuje 4 hodiny při 40 °C za přítomnosti 1 g kysličníku platinitého vodíkem za tlaku 500 kPa. Roztok se ochladí a filtruje. Filtrační koláč se vaří v horké směsi sestávající ze 4 dílů isopropanolu a 1 dílu vody, přičemž produkt po ochlazení krystaluje z filtrátu. Teplota tání 226 °C.

c) 5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

2,04 g 6-(3,4-diaminofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinonu se v 15 ml kyseliny mravenčí zahřívá 1 hodinu na parní lázni. Po oddestilování kyseliny mravenčí se odparek překrystaluje ze směsi methanolu a vody. Teplota tání 310 °C.

Příklad 4

Hydrochlorid 2-n-pentyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

Analogicky jako v příkladu 3 se nechá reagovat 1,02 g 6-(3,4-diaminofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinonu a 10 ml kyseliny kapronové za varu pod zpětným chladičem. Volná báze se vyjme octanem ethylnatým a etherickým roztokem kyseliny chlorovodíkové se vysráží hydrochlorid, který se zbaví nečistot varem s acetonem. Teplota tání 298 až 300 °C.

Příklad 5

2-Trifluormethyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Analogicky jako v příkladu 3 se nechá reagovat 2,04 g 6-(3,4-diaminofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinonu a 15 ml kyseliny trifluoroctové. Odparek zbývající po oddestilování kyseliny trifluoroctové se vysráží vodou a překrystaluje z methanolu. Teplota tání 270 °C.

Analýza:

vypočteno:

51,02 % C, 3,22 % H, 19,85 % N,

nalezeno:

50,80 % C, 3,49 % H, 19,70 % N,

Příklad 6

Hydrochlorid 2-(2-fluorfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

a) 6-/3-nitro-4-(2-fluorbenzoylamino)fenyl/-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Do roztoku 15,8 g 2-fluorbenzoylchloridu v 350 ml chlorbenzenu zahřátého k varu, se po dávkách vnáší 11,7 g 6-(4-amino-3-nitrofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinonu a pak se ještě dále zahřívá 15 hodin. Po ochlazení se produkt odsaje a vysráží ethanolom k vyčištění.

b) Hydrochlorid 2-(2-fluorfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

7,12 g 6-/3-nitro-4-(2-fluorbenzoylamino)fenyl/-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinonu se redukuje ve 250 ml zředěného roztoku ethanolické kyseliny chlorovodíkové při 40 °C za tlaku 500 kPa vodíkem, za přítomnosti 3,5 g palladia na uhlí. Po odfiltrování katalyzátoru se zahustí, odparek se digeruje vodou, a po vysušení se vyjme methanolickou kyselinou chlorovodíkovou a z tohoto roztoku se etherem vysráží hydrochlorid. Teplota tání 292 °C.

Příklad 7

2-(2,4-Dimethoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

a) 6-/3-nitro-4-(2,4-dimethoxybenzoylamino)fenyl/-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Vyrobí se obdobně jako v příkladu 6a z 13 g 6-(4-amino-3-nitrofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinonu a 22 g 2,4-dimethoxybenzoylchloridu.

b) 2-(2,4-Dimethoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se analogicky jako v příkladu 6b z 6-/3-nitro-4-(2,4-dimethoxybenzoylamino)fenyl/-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinonu. Pro další zpracování se filtruje, filtrační koláč se vaří ve vodně methanolickém roztoku kyseliny chlorovodíkové, za tepla zfiltruje a hydrochlorid vypadávající po ochlazení se amoniakem převádí na volnou bázi. Teplota tání 240 °C.

Analýza:

vypočteno:

65,13 % C, 5,18 % H, 15,99 % N,

nalezeno:

65,10 % C, 5,27 % H, 15,80 % N.

Příklad 8

Hydrochlorid 2-methyl-5(6)-(2-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

a) 2-Methyl-6-(3-nitro-4-acetylaminofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Vyrobí se analogicky jako v příkladu 1a z kyseliny 3-(3-nitro-4-acetylaminobenzoyl)-propionové a methylhydrazinu. Teplota tání 235 °C.

b) 2-Methyl-6-(3-amino-4-acetylaminofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

3,4 g 2-methyl-6-(3-nitro-4-acetylaminofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinonu se ve směsi 250 ml ethanolu a 50 ml ledové kyseliny octové hydrogenuje při 40 °C za tlaku vodíku 500 kPa po dobu 30 minut za přítomnosti 1,5 g palladia na uhlí. Katalyzátor se odfiltruje, matečný loup zahustí a odparek se tře s etherem a odfiltruje.

c) Hydrochlorid 2-methyl-5(6)-(2-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

1,25 g surového 2-methyl-6-(3-amino-4-acetylaminofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinonu se v 60 ml ledové kyseliny octové zahřívá pod zpětným chladičem k varu. Po oddestilování ledové kyseliny octové se odparek vyjme do ethanolu a hydrochlorid se vysráží etherickým roztokem kyseliny chlorovodíkové.

Teplota tání 305 °C.

Příklad 9

Hydrochlorid 2-ethyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

Vyrábí se analogicky jako v příkladu 3 z 6-(3,4-diaminofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinonu a kyseliny propionové. Volná báze se vyjme do methanolického roztoku kyseliny chlorovodíkové a etherem se vysráží hydrochlorid.

Teplota tání 309 °C.

Příklad 10

Hydrochlorid 5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

Vyrobí se analogicky jako v příkladu 2 z 5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu.

Teplota tání nad 325 °C.

Analýza:

vypočteno:

53,40 % C, 3,64 % H, 22,50 % N,
14,29 % Cl,

nalezeno:

53,00 % C, 3,93 % H, 22,42 % N,
14,07 % Cl.

Příklad 11

Hydrochlorid 2-methylmerkapto-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

4,93 g 2-merkaptó-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se rozpustí v 250 ml dimethylformamidu, přidá se 1,7 gramů kyselého uhličitanu sodného a 2,8 g methyljodidu a míchá se 1 hodinu za teploty místnosti. Po přidání dalších 2,8 g methyljodidu se ještě míchá 1 hodinu při 40 až 50 °C. Odpaří se přibližně na polovinu, nalije do vody a získaný pevný produkt se rozpustí ve vroucím ethanolu. Hydrochlorid se vysráží přidáním ethanolického roztoku kyseliny chlorovodíkové a překrystaluje ze směsi ethanolu a vody. Teplota tání nad 300 °C.

Příklad 12

2-Isopropylmerkapto-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se obdobně jako v příkladu 11 z isopropylbromidu a hydridu sodného, jako báze. Po nalití do vody se zalkalizuje amoniakem.

Teplota tání 224 až 227 °C (z ethanolu).

Příklad 13

5(6)-(2-Methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

1,35 g 2-methyl-6-(3,4-diaminofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinonu se zahřívá s 10 mililitry kyseliny mravenčí 2 hodiny pod zpětným chladičem.

Po oddestilování kyseliny mravenčí se vyvarí s vodou a překrystalizuje ze směsi isopropanolu a cyklohexanu. Teplota tání 200 stupňů Celsia.

Příklad 14

2-Trifluormethyl-5(6)-(2-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se analogicky jako v příkladu 13 a vychází se z kyseliny trifluoroctové. Vyčistí se přes silikagel (eluční činidlo: nejprve chloroform, potom chloroform a ethanol v poměru 15:1) a překrystalizuje z isopropanolu.

Teplota tání 250 °C.

Příklad 15

2-Methyl-5(6)-(4-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

a) 4-Methyl-6-(3-amino-4-acetaminofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

2,9 g 4-methyl-6-(3-nitro-4-acetaminofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinonu se v 80 mililitrech ethanolu a 20 ml ledové kyseliny octové hydrogenuje za teploty místnosti při tlaku 500 kPa za přítomnosti 1,5 g palladia na uhlí. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát odpaří a odparek se použije přímo dále.

b) 2-Methyl-5(6)-(4-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol

Produkt získaný pod a) se zahřívá v 80 ml ledové kyseliny octové 1/2 hodiny pod zpětným chladičem, nalije na led a směs se zalkalizuje amoniakem. Vysrážený produkt se překrystaluje z ethanolu. Teplota tání 278 až 280 °C.

Příklad 16

2-Merkapto-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Do roztoku 0,63 g hydroxidu draselného v 11 ml 80% ethanolu se přidají 2 g 6-(3,4-diaminofenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinonu a 0,87 g sirouhlíku a zahřívá se 3 hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se přidá 20 mililitrů vody, okyselí ledovou kyselinou octovou a sraženina se z dimethylformamidu přesráží ledovou vodou. Teplota tání nad 300 °C.

Příklad 17

2-(2,4-Dimethoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Roztok 4,2 g 2-(2,4-dimethoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu a 2,22 g 3-nitrobenzensulfonátu sodného v 45 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného se 3 hodiny zahřívá na 100 °C a pak se přidává další podíl 0,5 g 3-nitrobenzensulfonátu sodného a 30 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného a znovu se zahřívá 3 hodiny na 100 °C. Po ochlazení se neutralizuje kyselinou chlorovodíkovou. Vysrážený produkt se vyjme methanolickým roztokem amoniaku, vysráží vodou a po vysušení směsí acetonu a etheru do sucha se vyvaří. Teplota tání 263 °C.

Příklad 18

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vynobí se analogicky jako v příkladu 17 z 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu. Teplota tání 281 °C.

Příklad 19

Methansulfonát 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazolu

0,95 g 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se rozpustí v 35 ml ledové kyseliny octové při 80 °C a po kapkách se přidá 0,96 g bromu. Míchá se ještě 3 hodiny při 80 °C, odsaje, produkt se rozpustí v teplém methanolic-kém roztoku amoniaku a vysráží vodou. Po vysušení se vyjme do absolutního methanolu, přidá se methanolic-ký roztok kyseliny methansulfonové a vysrážený methansulfonát se vyvaří s acetonem. Teplota tání 338 °C.

Příklad 20

2-(4-Methylsulfinylfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol

0,6 g 2-(4-methylmerkaptofenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se rozpustí ve 100 ml ledové kyseliny octové, smísí s 0,4 g 30% peroxidu vodíku a nechá stát 2 dny při teplotě místnosti. Nalije se na 100 ml ledové vody, zalkalizuje amoniakem, extrahuje octanem ethylnatým a čistí na silikagelu (eluční činidlo: octan ethylnatý). Teplota tání 291 °C.

Příklad 21

2-(4-Methylsulfonylfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol

1 g 2-(4-methylmerkaptofenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se rozpustí ve 200 ml ledové kyseliny octové, smíchá s 0,6 g 30% peroxidu vodíku a zahřívá 6 hodin na 70 °C. Zpracuje se obdobně jako v příkladu 26. Teplota tání 280 až 284 °C.

Příklad 22

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Směs sestávající z 250 mg morfolinu kyseliny 4-methoxythiobenzoové, 200 mg 6-(3,4-diaminofenyl)-3(2H)-pyridazinonu a 200 mg terc.butylalkoholátu draselného se společně taví, po 15 minutách se vyjme do ethanolu a chromatografuje na silikagelu (eluční činidlo: směs chloroform a methanolu v poměru 9:1). Teplota tání 281 °C.

Příklad 23

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

400 mg methojodidmorfolidu kyseliny 4-methoxythiobenzoové a 200 mg 6-(3,4-diaminofenyl)-3(2H)-pyridazinonu se vaří 15 minut v 3 ml glykolu. Po zředění vodou se extrahuje octanem ethylnatým, ethylacetátová fáze se odpaří a odparek překrystaluje z ethanolu.

Teplota tání 281 °C.

Příklad 24

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

150 mg nitrilu kyseliny 4-methoxybenzoové a 200 mg 6-(3,4-diaminofenyl)-3(2H)-pyridazinonu se společně taví, vyjme se do ethanolu a čistí na sloupci silikagelu (eluční činidlo : směs chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1).

Teplota tání 281 °C.

Příklad 25

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

150 mg nitrilu kyseliny 4-methoxybenzoové, 200 mg 6-(3,4-diaminofenyl)-3(2H)-pyridazinonu a 200 mg terc.butylalkoholátu draselného se společně taví, vyjme se do ethanolu a čistí na sloupci silikagelu (eluční činidlo : směs chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1).

Teplota tání 281 °C.

Příklad 26

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Směs sestávající z 250 mg fenylesteru kyseliny 4-methoxybenzoové a 200 mg 6-(3,4-diaminofenyl)-3(2H)-pyridazinonu se 20 minut udržuje v tavenině, pak se vyjme do ethanolu a chromatografuje na silikagelu (eluční činidlo : směs chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1).

Teplota tání 281 °C.

Příklad 27

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

200 mg hydrochloridu 4-methoxybenzamidinu a 200 mg 6-(3,4-diaminofenyl)-3(2H)-pyridazinonu se dohromady třou a 10 minut se zahřívají na 190 až 200 °C. Po ochlazení se vše vyjme do horkého ethanolického roztoku amoniaku a nechá vykřystalovat.

Teplota tání 281 °C.

Příklad 28

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

100 mg 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se míchá ve 2 ml vroucí ledové kyselině octové po dávkách s 300 mg kysličníku chromového. Pak se nalije na vodu, extrahuje octanem ethylnatým a čistí se na sloupci silikagelu (eluční činidlo : směs chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1).

Teplota tání 281 °C.

Příklad 29

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

100 mg 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se suspenduje v 2 ml chlorbenzenu a po přidání 100 mg N-bromsukcinimidu se 30 minut zahřívá pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se pak odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu (eluční činidlo : směs chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1).

Teplota tání 281 °C.

Příklad 30

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

100 mg 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se rozpustí v 2 ml ledové kyseliny octové, přidá se 0,2 ml 30% peroxidu vodíku a zahřívá k varu 30 minut pod zpětným chladičem. Nalije se na vodu, extrahuje s octanem ethylnatým, odpaří a překrystaluje z ethanolu.

Teplota tání 281 °C.

Příklad 31

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

100 mg 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se rozpustí v 2 ml ledové kyseliny octové a přikape do roztoku 100 mg dusitanu sodného ve 2 ml vody. Pak se zahřívá ještě 15 minut při 60 °C, zředí vodou a obvyklým způsobem zpracuje.

Teplota tání 281 °C.

Příklad 32

2-(4-Hydroxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se analogicky jako v příkladu 7 z 2-(4-hydroxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-

-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu.
Teplota tání 252 °C.

Příklad 33

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

0,05 g 2-(4-hydroxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se přidá do roztoku 0,025 g sodíku v 2 ml ethanolu. Pak se přidá 0,2 ml methyljodidu a míchá se 0,5 hodiny za teploty místnosti. Po zahuštění se přidá voda, extrahuje octanem ethylnatým a čistí sloupcovou chromatografií na sílikagelu (eluční činidlo : směs chloroformu a methanolu v poměru 19 : 1).
Teplota tání 281 °C.

Příklad 34

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se obdobně jako v příkladu 33 z 2-(4-hydroxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu a dimethylsulfátu.
Teplota tání 174 °C.

Příklad 35

2-Trifluormethyl-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazol

Vyrobí se analogicky jako v příkladu 2 z 2-trifluormethyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu a překrystaluje z methanolu.
Teplota tání 298 °C.

Příklad 36

2-Methyl-5(6)-(3-chlor-6-pyridazinyl)benzimidazol

5 g 2-methyl-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se vnáší po částech do 250 mililitrů vroucího oxychloridu fosforečného a potom se vaří ještě další 2,5 hodiny. Po oddestilování oxychloridu fosforečného a rozkladu zbytku ledovou vodou se odsaje nerozpustný hydrochlorid a digerací se 100 mililitrů koncentrovaného amoniaku převede na volnou bázi, která se překrystaluje ze směsi isopropanolu a ethanolu v poměru 10 : 1.
Teplota tání 253 až 255 °C.

Příklad 37

2-Methyl-5(6)-(3-morfolino-6-pyridazinyl)benzimidazol

1,7 g 2-methyl-5(6)-(3-chlor-6-pyridazinyl)benzimidazolu se zahřívá s 13,1 g morfolinu

v tlakové láhvi 16 hodin na 190 až 200 °C. Přebytečný morfolin se oddestiluje ve vakuu, zbytek rozetře s vodou, odfiltruje, vyvaří s vodou a překrystaluje ze směsi cyklohexanu a isopropanolu v poměru 2 : 1. Produkt obsahuje ještě půl molu krystalové vody a taje při 148 až 151 °C.

Příklad 38

2-Methyl-5(6)-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-6-pyridazinylbenzimidazol

Vyrobí se analogicky jako v příkladu 37 z 2-methyl-5(6)-(3-chlor-6-pyridazinyl)benzimidazolu a 1-methylpiperazinu.
Teplota tání 145 až 148 °C.

Příklad 39

2-Methyl-5(6)-(3-chlor-6-pyridazinyl)benzimidazol

1,32 g hydrochloridu 2-methyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-6-pyridazinyl)benzimidazolu se míchá s roztokem 4,2 g chloridu fosforečného v 15 ml oxychloridu fosforečného a zahřívá pod zpětným chladičem 7 hodin. Oxychlorid fosforečný se odfiltruje, zbytek zpracuje s ledovou vodou, zalkalizuje amoniakem, odsaje a čistí na sloupci sílikagelu (eluční činidlo : směs chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1).
Teplota tání 253 až 255 °C.

Příklad 40

Hydrochlorid 2-methyl-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu

0,25 g 2-methyl-5(6)-(3-chlor-6-pyridazinyl)benzimidazolu se zahřívá v 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové v uzavřené trubici 3 hodiny na 120 °C, potom se zalkalizuje amoniakem a vysrážená báze se převede na hydrochlorid, jako v příkladu 2.
Teplota tání nad 350 °C.

Příklad 41

Hydrochlorid 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-chlor-6-pyridazinyl)benzimidazolu

5,6 g 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)benzimidazolu se zahřívá v 400 ml oxychloridu fosforečného 2 hodiny pod zpětným chladičem. Přebytečný oxychlorid fosforečný se oddestiluje, zbytek rozloží ledovou vodou a vysrážený produkt odfiltruje.

Teplota tání 232 °C.

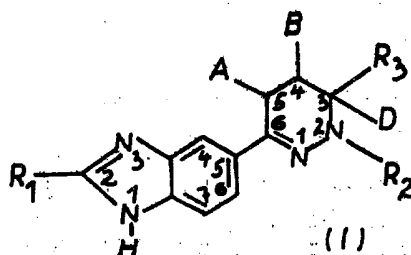
Příklad 42

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-morfolino-6-pyridazinyl)benzimidazol

1 g 2-(4-methoxyfenyl)-5(6)-(3-chlor-6-pyridaziny)benzimidazolu a 10 ml morfolinu se zahřívá v 10 ml isopropanolu v tlakové láhvi 5 hodin na 180 °C. Po oddestilování rozpouštědla se zbytek vyvaří s vodou, odsaje se a čistí na sloupci silikagelu (eluční činidlo : směs chloroformu a methanolu v poměru 19 : 1 až 9 : 1). Teplota tání 197 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů pyridazinu obecného vzorce I



kde

R₁ značí atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku, volnou merkaptoskupinu nebo alkylmerkaptoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek, popřípadě substituovaný atomem fluoru, methylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, methylmerkaptoskupinou, methylsulfinylovou, methylsulfonylovou nebo dimethylaminovou skupinou nebo jednou až třemi methoxyskupinami,

A znamená atom vodíku,

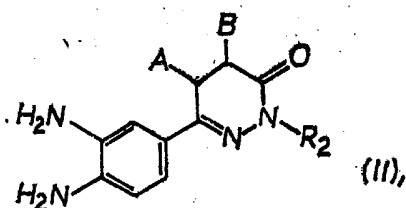
B znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo

A spolu s B společně tvoří další vazbu,

R₂ představuje atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo R₂ společně s D tvoří další vazbu, a

R₃ znamená atom chloru, methylaminovou, morfolinovou nebo 4-methylpiperazinovou skupinu, nebo v případě, že R₂ značí atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku,

R₃ společně s D značí atom kyslíku, jakož i jejich fyziologicky snášenlivých solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



Příklad 43

2-(4-Methoxyfenyl)-5(6)-(3-methylamino-6-pyridaziny)benzimidazol

Vytvoří se obdobně jako v příkladu 42. Jako eluční činidlo se použije směs chloroformu a methanolu v poměru 19 : 1 až 1 : 1. Teplota tání 87 °C.

kde

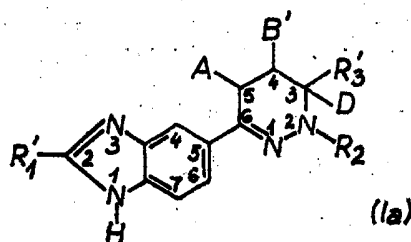
A, B a R₂ mají výše uvedené významy, v rozpouštědle, při teplotě 80 až 250 °C a v přítomnosti kondenzačního činidla a monoacyluje karboxylovou kyselinou obecného vzorce III



kde

R₁ má výše uvedený význam, nebo některým jejím funkčním derivátem, a vzniklý acylový derivát se cyklizuje a popřípadě se získaná sloučenina obecného vzorce I, kde D a R₃ společně značí atom kyslíku, převede na odpovídající halogenovanou sloučeninu pomocí oxyhalogenidu fosforečného, halogenidu fosforečného nebo thionylchloridu a takto získaná halogenovaná sloučenina se popřípadě potom působením amínu převede na odpovídající aminosloučeninu nebo hydrolyzou se převede na odpovídající oxosloučeninu a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, kde A a B představují atomy vodíku, dehydrogenuje a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, kde R₁ znamená methylmerkaptofenylyskupinu, převede oxidací na methylsulfinylovou nebo methylsulfonylovou sloučeninu a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, kde R₁ značí hydroxyfenylovou skupinu nebo merkaptoskupinu popřípadě dále methyloje, popřípadě alkyluje a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I převede na své fyziologicky snášenlivé soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových derivátů pyridazinu obecného vzorce Ia



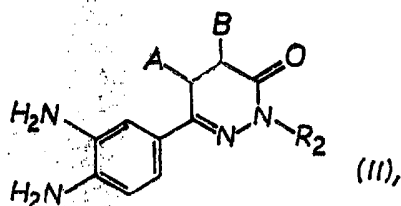
kde

R₂, A a D mají význam uvedený v bodě 1, B' znamená atom vodíku, nebo spolu s A tvoří další vazbu,

R₁' představuje atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek popřípadě substituovaný atomem fluoru nebo jednou či dvěma methoxyskupinami a

R₃' znamená atom chloru, morfolinoskupinu nebo 4-methylpiperazinoskupinu, nebo jestliže R₂ značí atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku,

R₃' společně s D představuje atom kyslíku, jakož i jejich fyziologicky snášenlivých solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se pro výrobu derivátů 3-oxopyridazinu obecného vzorce Ia, kde R₃' a D představují dohromady atom kyslíku, sloučenina obecného vzorce II



kde

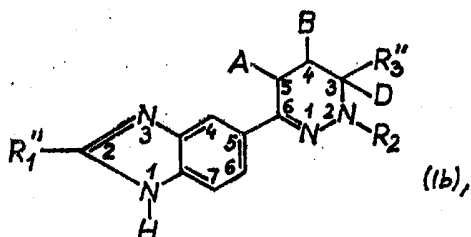
A a R₂ mají význam uvedený v bodě 1 a B' má význam uvedený v tomto bodě, v rozpouštědle, při teplotě 80 až 250 °C a v přítomnosti kondenzačního činidla monoacyluje karboxylovou kyselinou obecného vzorce IIIa



kde

R₁ má svrchu uvedený význam, nebo některým jejím funkčním derivátem, a vzniklý acylový derivát se cyklizuje a popřípadě se získaná sloučenina obecného vzorce Ia, kde D a R₃' společně značí atom kyslíku, převede na odpovídající halogenovanou sloučeninu pomocí oxyhalogenidu fosforečného, halogenidu fosforečného, nebo thionylchloridu a takto získaná halogenovaná sloučenina se popřípadě potom působením aminu převede na odpovídající aminosloučeninu nebo pomocí hydrolýzy převede na odpovídající oxosloučeninu a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce Ia, kde A a B' představují atomy vodíku, dehydrogenuje a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce Ia převede na své fyziologicky snášenlivé soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

3. Způsob podle bodu 1, pro výrobu derivátů pyridazinu obecného vzorce Ib



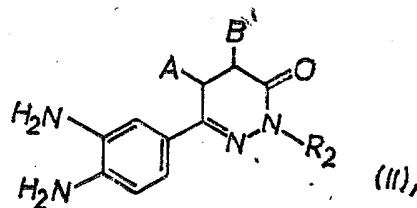
kde

R₂, A, B a D mají význam uvedený v bodě 1,

R₁" představuje atom vodíku, alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, volnou merkaptoskupinu nebo alkylmerkaptoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek, popřípadě substituovaný atomem fluoru, methylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, methylmerkaptoskupinou, methylsulfinylovou, methylsulfonylovou nebo dimethylaminovou skupinou nebo jednou až třemi methoxyskupinami a

R₃" znamená atom chloru, methylaminovou, morfolinovou nebo 4-methylpiperazinovou skupinu, nebo v případě, že R₂ značí atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku,

R₃" společně s D značí atom kyslíku, jakož i jejich fyziologicky snášenlivých solí s anorganickými nebo organickými kyselinami vyznačující se tím, že se pro výrobu derivátů 3-oxopyridazinu obecného vzorce Ib, kde R₃" a D představují dohromady atom kyslíku, sloučenina obecného vzorce II



kde

A, B a R₂ mají význam uvedený v bodě 1, v rozpouštědle, při teplotě 80 až 250 °C a v přítomnosti kondenzačního činidla monoacyluje karboxylovou kyselinou obecného vzorce IIIb



kde

R₁" má svrchu uvedený význam, nebo některým jejím funkčním derivátem, a vzniklý acylový derivát se cyklizuje a popřípadě se získaná sloučenina obecného vzorce Ib, kde D a R₃" společně značí atom kyslíku, převede na odpovídající halogenovanou sloučeninu pomocí oxyhalogenidu fosforečného, halogenidu fosforečného nebo thionylchloridu a takto získaná halogenovaná sloučenina se popřípadě potom působením aminu převede na odpovídající aminosloučeninu nebo pomocí hydrolýzy převede na odpovídající oxosloučeninu a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce Ib, kde A a B' představují atomy vodíku, dehydrogenuje a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce Ib, kde R₁" znamená hydroxyfenylový zbytek, methylací převede na odpovídající methoxysloučeninu a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce Ib, kde R₁" znamená methylmerkaptofenylskupinu, převede oxidací peroxidem vodíku na sloučeninu obecného

vzorce I, kde R_1 značí fenyl substituovaný methylsulfinylovou nebo methylsulfonylovou skupinou a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce Ib, kde R_1 značí merkaptoskupinu, alkyluje na odpovídající alkylmerkapt-

sloučeninu, a/nebo získaná sloučenina obecného vzorce Ib, převede na své fyziologicky snášitelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.