

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

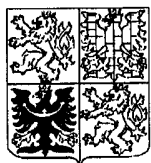
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

557-90

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06. 02. 90**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.02.89**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **89/8903130**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 10. 99**
(Věstník č. 10/99)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D	237/04
C 07 D	253/06
C 07 D	273/04
C 07 D	285/16
C 07 D	285/18
A 61 K	31/50
A 61 K	31/53
A 61 K	31/535

(71) Přihlášovatel:

ORION-YHTYMÄ OY, Espoo, FI;

(72) Původce:

Haikala Heimo Olavi, Espoo, FI;

Honkanen Erkki Juhani, Vantaa, FI;

Lönnberg Kari Kalevi, Routo, FI;

Nore Pentti Tapio, Helsinki, FI;

Pystynen Jarmo Johan, Espoo, FI;

Luiro Anne Maria, Helsinki, FI;

Pippuri Aino Kyllikki, Espoo, FI;

(74) Zástupce:

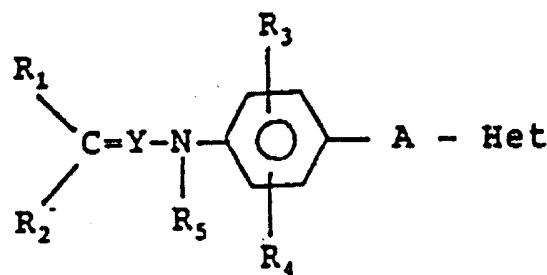
Hořejš Milan JUDr. ing., AP 1, Praha 1;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Pyridazinonové, dihydropyridazinonové, oxadiazinonové, thiadiazinonové nebo triazinonové sloučeniny, způsob a meziprodukty pro jejich přípravu a farmaceutické přípravky

(57) Anotace:

Pyridazinonové, dihydropyridazinonové, oxadiazinonové, thiadiazinonové nebo triazinonové sloučeniny obecného vzorce I, kde jednotlivé substituenty mají specifický význam, způsob a meziprodukty pro jejich přípravu a farmaceutické přípravky na jejich bázi. Sloučeniny obecného vzorce I vykazují kardiotonický, antihypertenzivní a vasodilatační účinek.



CZ 557-90 A3

Pyridazinonové, dihydropyridazinonové, oxadiazinonové, thiadiazinonové nebo triazinonové sloučeniny, způsob a meziprodukty pro jejich přípravu a farmaceutické přípravky

Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných pyridazinonových, dihydropyridazinonových, oxadiazinonových, thiadiazinonových nebo triazinonových sloučenin, způsobu a meziproduktů pro jejich přípravu a farmaceutických přípravků na jejich bázi.

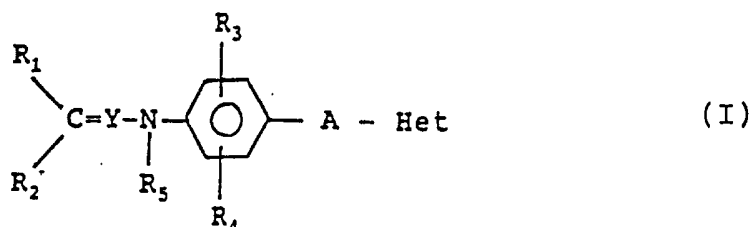
Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné jako kardiotonická činidla, antihypertenzivní činidla a vasodilatátory pro léčení nedostatečného srdečního prokrvení.

Dosavadní stav techniky

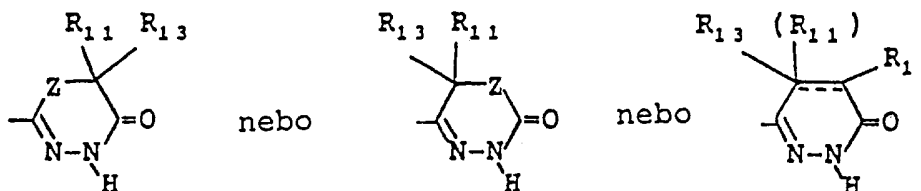
V současné době se nachází ve stadiu klinických pokusů série sloučenin určených pro léčení městnavého srdečního selhání, jejichž mechanismus působení je založen na inhibici izozymu III fosfodiesterasy (PDE III). Tyto sloučeniny zahrnují mibrinone (popsaný v US 4 303 951), pimobendan (popsaný v US 4 361 563), adibendan (popsaný v EP 145 019) a MC1-154 (popsaný v EP 161 632). Tyto sloučeniny zvyšují kontraktilitu srdečního svalu a vyvolávají vasodilataci. Dlouhodobá aplikace těchto sloučenin však může vést k přetížení srdečního svalu vápníkem, které by mohlo spustit arrhythmie. Naproti tomu sloučeniny podle vynálezu zvyšují kontraktilitu srdečního svalu zvýšením vápníkové sensitivity kontraktilních proteinů v rozsahu, který je závislý na koncentraci vápníku, a proto neindukují přetížení srdečního svalu vápníkem.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou pyridazinonové, dihydro-pyridazinonové, oxadiazinonové, thiadiazinonové nebo triazinonové sloučeniny obecného vzorce I



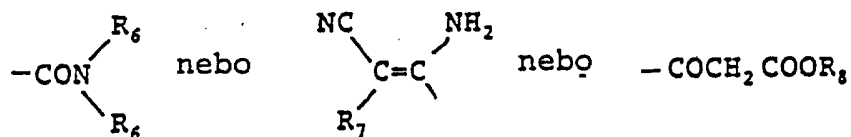
kde Het znamená jednu z následujících skupin



kde každý ze symbolů R_{11} , R_{13} a R_{14} nezávisle představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a R_{13} navíc představuje hydroxyskupinu, Z představuje síru, kyslík nebo iminoskupinu;

A představuje vazbu nebo skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

každý ze symbolů R_1 a R_2 nezávisle představuje nitroskupinu, kyanoskupinu, halogen, aminoskupinu, karboxamidoskupinu, monocyklickou nebo bicyklickou arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, monocyklickou nebo bicyklickou arylkarbonylskupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, pyridylskupinu, alkoxykarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku, alkylkarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku, alkenylkarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku nebo některou ze skupin obecného vzorce



kde R_6 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, R_8 představuje alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, R_7 představuje kyanoskupinu nebo skupinu obecného vzorce COOR_{10} , v níž R_{10} představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku;

nebo

R_1 a R_2 dohromady představují pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 nebo 2 dusíkové heteroatomy a který je popřípadě substituován substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen, trifluormethylskupinu, aminoskupinu, alkylskupinu s až 18 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s až 18 atomy uhlíku, monocyklickou a bicyklickou arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, alkylaryl skupinu s až 18 atomy v alkylovém zbytku a 6 až 10 atomy uhlíku v monocyklickém nebo bicyklickém aryllovém zbytku, monocyklickou nebo bicyklickou halogenaryl skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu, alkylcykloalkylskupinu s až 18 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, hydroxyskupinu, alkylaminoskupinu s až 18 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinu s až 18 atomy uhlíku, arylkarbonylaminoskupinu s 6 až 10 atomy uhlíku v monocyklickém nebo bicyklickém aryllovém zbytku, nitroskupinu, kyanoskupinu, merkaptoskupinu a alkylthioskupinu s až 18 atomy uhlíku;

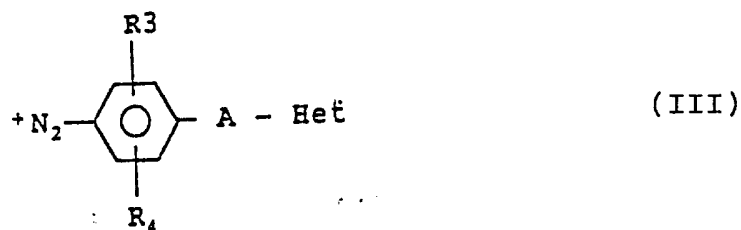
každý ze symbolů R_3 , R_4 a R_5 nezávisle představuje vodík, hydroxyskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku; a

Y představuje dusík nebo skupinu CH ;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Dále je předmětem vynálezu také způsob přípravy pyridazinonových, dihydropyridazinonových, oxadiazinonových,

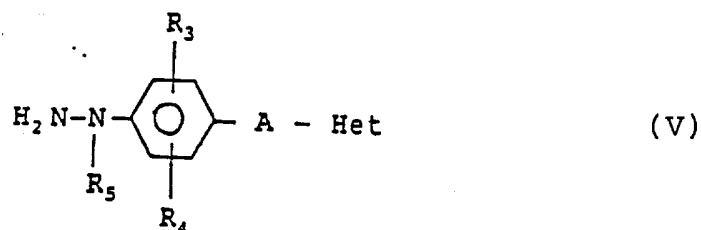
obecného vzorce I definovaných výše, jehož podstata spočívá v tom, že se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R^5 představuje vodík, Y představuje dusík a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III



kde R_3 , R_4 , A a Het mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou mající aktivovanou methylenovou skupinu obecného vzorce IV



kde R_1 a R_2 mají význam definovaný v nároku 1, za kyselých podmínek při 0 až 20, přednostně 0 až 5 °C, nebo se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde Y představuje dusík a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, kondenzuje sloučenina sloučenina obecného vzorce V



kde R_3 , R_4 , R_5 , A a Het mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce VI

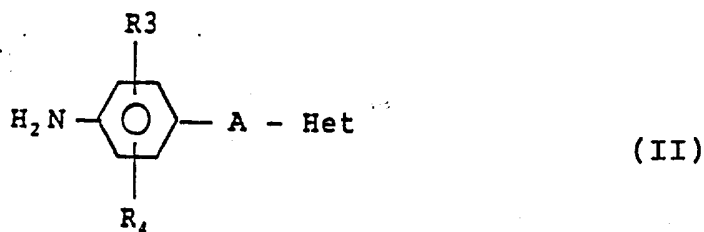


kde R_1 a R_2 mají význam definovaný v nároku 1, v inertním rozpouštědle při 15 až 150, přednostně 80 až 100 °C, nebo se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R^5 představuje vodík, Y představuje skupinu CH a ostatní symboly mají



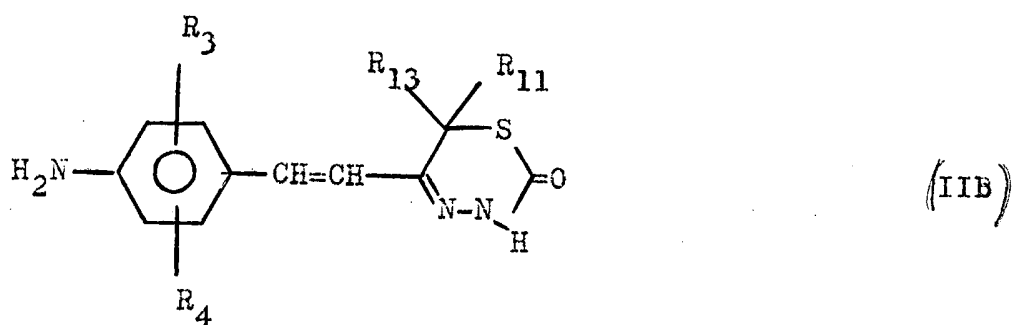
Konečně je předmětem vynálezu také farmaceutický přípravek, jehož podstata spočívá v tom, že jako účinnou složku obsahuje pyridazinonovou, dihydropyridazinonovou, oxadiazinonovou, thiadiazinonovou nebo triazinonovou sloučeninu obecného vzorce I definovanou výše nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, v kombinaci s alespoň jedním farmaceuticky vhodným nosičem a/nebo alespoň jednou pomocnou farmaceutickou látkou.

Meziprodukty vzorce II

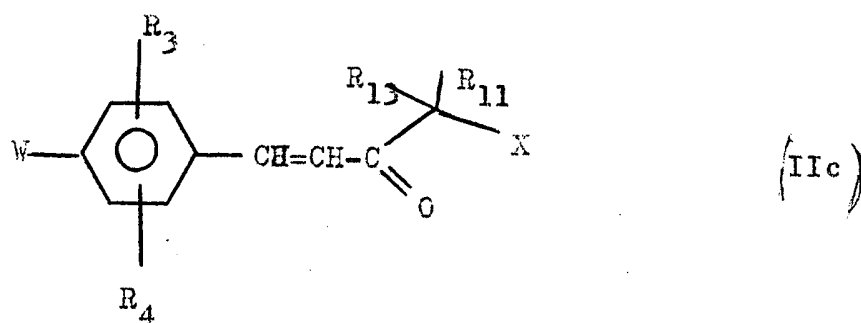


se mohou připravit způsoby popsány v literatuře, například způsobem popsáným v EP 52 442, US 4 656170 a v J. Med. Chem. 17, 273 až 281 (1974).

Nové meziprodukty vzorce IIb



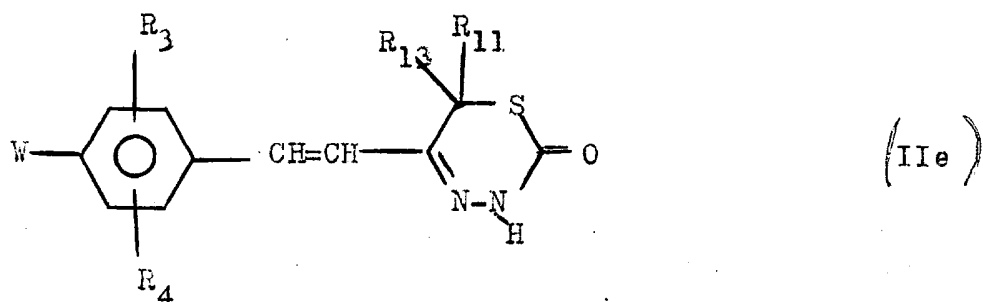
kde R_3 , R_4 , R_{11} a R_{13} mají výše definovaný význam, se mohou připravit reakcí sloučeniny vzorce IIc /J.Org. Chem., 28, 2446-2447, 1963, Hudson, R. et al./



kde R_3 , R_4 , R_{11} , R_{13} mají výše definovaný význam, W je nitro- skupina nebo acetamidogrupina a X je halogen, se sloučeninou vzorce IIb /J. Liebigs Ann .Chem. 791-799, 1977, Ege , G. et al./

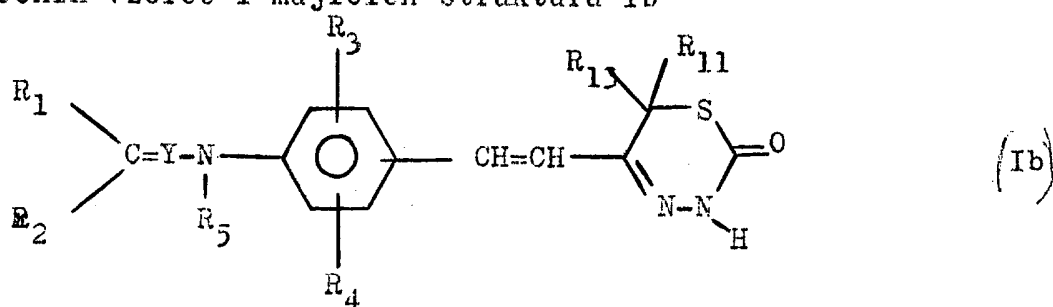


v inertním rozpouštědle při zvýšené teplotě za vzniku sloučeniny vzorce IIe



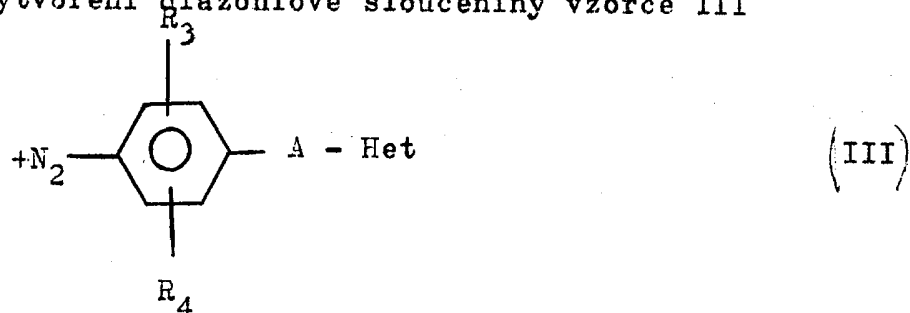
kde R_3 , R_4 , R_{11} , R_{13} a W mají výše uvedený význam, načež se nitroskupina redukuje nebo acetamidogrupina se hydrolyzuje za vytvoření sloučeniny II b, kde R_3 , R_4 , R_{11} a R_{13} mají výše uvedený význam.

Sloučeniny vzorce II b se mohou použít při přípravě sloučenin vzorce I majících strukturu Ib



kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{11} , R_{13} a Y mají výše uvedený význam.

Sloučenina vzorce II se nechá reagovat s kyselinou dusitou za vytvoření diazoniové sloučeniny vzorce III

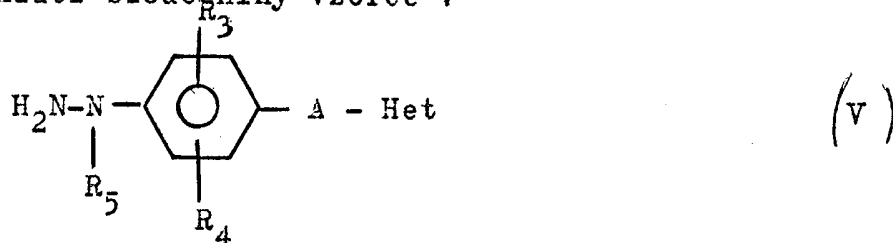


kde R_3 , R_4 , A a Het mají výše uvedený význam. Diazoniová sloučenina III se nechá potom reagovat se sloučeninou mající aktivovanou methylenovou skupinu vzorce IV



kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, a kyselých podmínek při nižší teplotě a získají se sloučeniny vzorce I podle vynálezu.

Nebo se mohou sloučeniny vzorce I podle vynálezu připravit kondenzací sloučeniny vzorce V



kde R_3 , R_4 , R_5 , A a Het mají výše uvedený význam, se sloučeninou vzorce VI



kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, v inertním rozpouštědle při normální nebo zvýšené teplotě a získají se sloučeniny vzorce I podle vynálezu.

Sloučenina vzorce V se může připravit ze sloučeniny vzorce III podle metod známých v literatuře /FI patentní přihláška 863564 nebo Evropská patentní přihláška č. 223937/.

Nebo se mohou sloučeniny vzorce I podle vynálezu, kde Y je CH, připravit reakcí sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce VII



kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam a R_{15} je nižší alkylová skupina, v inertním rozpouštědle při normální nebo zvýšené teplotě a získají se sloučeniny vzorce I podle vynálezu.

Sloučeniny vzorce IV a VI jsou buď obchodně dostupné produkty nebo se mohou připravit podle metod známých v literatuře.

Sloučeniny vzorce I podle vynálezu, kde R_5 je nižší alkylová skupina, se mohou také připravit alkylací sloučenin vzorce I, kde R_5 je vodík, alkylhalogenidem v inertním rozpouštědle a za přítomnosti anorganické nebo organické báze.

Termín "alkyl" použitý samotný nebo jako část jiné skupiny zahrnuje přímé a rozvětvené řetězcové zbytky až do 18 atomů uhlíku, s výhodou 1 až 8 atomů uhlíku, nejvýhodněji 1 až 4 atomy uhlíku. Termín "nižší alkyl" použitý samotný nebo jako část jiné skupiny zahrnuje přímé a rozvětvené zbytky obsahující 1 až 7, s výhodou 1 až 4, nejvýhodněji 1 nebo 2 atomy uhlíku. Specifickým příkladem alkylu a nižšího alkylu je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, terc.butyl, pentyl, hexyl, oktyl, decyl, a dodecyl včetně jejich různých rozvětvených isomeřů.

Termín "acyl" použitý samotný nebo jako část jiné skupiny zahrnuje alkylkarbonylovou nebo alkenylkarbonylovou skupinu, přičemž alkylová a alkenylová skupina má výše uvedený význam.

Termín "aryl" použitý samotný nebo jako část jiné skupiny se týká monocyklické nebo bicyklické skupiny obsahující 6 až 10 atomu uhlíku v kruhu. Specifickým příkladem arylové skupiny je fenyl, naftyl, a pod. "Aroyl" znamená arylkarbonylovou skupinu.

Termín "alkoxy" použitý samotný nebo jako část jiné skupiny zahrnuje alkylovou skupinu definovanou výše připojenou na atom kyslíku.

Termín "substituovaný" použitý ve spojitosti s různými zbytky se týká halogenových substituentů jako fluoru, chloru, bromu, jodu nebo trifluormethylové skupiny, dále zahrnuje aminové, alkylové, alkoxy, arylové, alkyl-arylové, halogen-arylové, cykloalkylové, alkylcykloalkylové, hydroxy, alkylamino, alkanoylamino, arylkarbonylamino, nitro, kyano, thiolové nebo alkylthio-substituenty.

"Substituované" skupiny mohou obsahovat 1 až 3, s výhodou 1 nebo 2, nejvýhodněji jeden z výše uvedených substituentů.

Aplikovatelné soli sloučenin se mohou připravit známými metodami. Fyziologicky vhodné soli jsou použitelné jako účinné léky, avšak výhodné jsou soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin.

Sloučeniny podle vynálezu se formulují do dávkových forem za použití známé techniky. Sloučeniny podle vynálezu se podávají pacientům jako takové nebo v kombinaci s vhodnými farmaceutickými přísadami ve formě tablet, dražé, kapslí, čípků, emulzí, suspenzí nebo roztoků, přičemž je obsah účinné sloučeniny v přípravku 1 až 100 % hmot. Výběr vhodných složek pro přípravek

je rutinní záležitost odborníka. Je jasné, že se mohou také použít vhodné nosiče, rozpouštědla, přísady vytvářející gel, přísady tvořící disperze, antioxidant, barviva, sladidla, smáčedla a další přísady normálně používané v tomto odvětví technologie.

Přípravky se podávají enterálně nebo parenterálně, orální způsob je jednodušší a výhodnější.

Směsi se formulují v závislosti na účelu léčení, normálně jsou zcela dostatečné nepotažené tablety. Někdy je účelné použít potažené tablety, t.j. t.zv. enterotablety, k zajištění, aby lék dosáhl žádané části gastrointestinálního traktu. Také se mohou použít dražé a kapsle.

Běžným způsobem je možné formulovat přípravky, které uvolňují účinnou složku pomalu během prodlouženého časového úseku.

Je také možné podat žádanou dávku léku a použití čípku. Čípky se také podávají, když se požaduje žádaný systemický účinek u pacientů majících nevolnost a podobné symptomy.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat samotné nebo v kombinaci s jinými léky.

Nedostatečné prokrvování srdce je charakterizováno snížením srdeční činnosti a zvýšením pravého a levého ventrikulárního tlaku. Tyto hemodynamické podmínky mohou produkovat symptomy dušnosti, únavy a edemu.

Léčení nedostatečného srdečního prokrvování obvykle spočívá na třech základních faktorech stanovujících srdeční činnost: předběžném zatížení, impedance a kontraktilitě. Vasodilatace může zlepšit srdeční činnost snížením předběžného zatížení a/nebo

impedance. Srdeční výkon se může zvýšit přímo zvýšením kontraktility.

Závažnost nedostatečného srdečního prokrvování je obvykle klasifikována New York Heart Association kategoriemi: Třída I, II, III nebo IV. Terapeutický přínos snížení předběžného zatížení a impedance nebo zvýšení kontraktility se může měnit mezi třídami a jednotlivými pacienty. Proto může být výhodné mít sloučeniny, které produkují různé stupně vasodilatace a zvýšení kontraktility.

Serie sloučenin, jejichž mechanismus je založen na inhibici fosfodiesterázového izozymu III /PDE_{III}/, jsou právě v klinickém zkoušení léčení nedostatečného srdečního prokrvování. Tyto sloučeniny zvyšují kontraktilitu srdečního svalu a vyvolávají vasodilataci. Avšak je možné, že dlouhodobá aplikace těchto sloučenin vede k přetížení vápníkem v srdečním svaly, což by mohlo být příčinou arytmie. Vasodilatace založená na inhibici PDE_{III} je výhodou a proto je také žádoucí, aby přítomné sloučeniny byly PDE_{III} inhibitory. Přesto je hlavní mechanismus ke zvýšení srdeční kontraktility mechanismem, který neprodukuje přetížení vápníkem. Zlepšení přesunu intracelulárního vápníku uvolněného z sarkoplasmického retikula a zvýšení citlivosti vápníku kontraktilních proteinů jsou mechanismy, které nevyvolávají přetížení vápníkem.

Kontrakce srdečního svalu a vaskulárního hladkého svalu je umožněna vázáním vápníku na troponin a calmodulin. Ke zvýšení kontrakce srdečního svalu a k odstranění vasokontrakce byl nalezen troponin jako ohnisko přítomných sloučenin. Hlavní třídící metodou bylo proto měření retenční doby sloučeniny v troponinu

za použití vysokotlaké kapalinové chromatografické kolony /HPLAC/ za použití pohyblivé fáze bez vápníku /EDTA roztok v tab.1/ nebo s 30 mM vápníku /Ca²⁺ roztok v tab.1/, aby se zjistila závislost vázání vápníku na troponin. Obchodně dostupný troponin se kopuloval na matici HPLAC kolony /velikost 10 cm x 5 mm/ SelectiSpher - 10TM Activated Tresyl silica. Sloučeniny protékají kolonou rychlostí 1 ml/min. a detekují se ultrafialovou spektrofotometrií.

PDE_{III} inhibice byla studována za použití enzymového přípravku izolovaného ze srdce psa a morčete podle Alajoutsijärvi and Nissinen /Anal.Biochem.165, 128-132, 1987/. Výsledky jsou uvedeny v tab. 2.

Kardiotonický účinek sloučeniny byl studován na izolovaném, elektricky poháněném, pravém ventrikulárním papilárním svalu morčete. Ke srovnání kardiotonického účinku založeného na inhibici PDE_{III} k účinku založeném na jiném mechanismu byly prováděny pokusy v normálním Tyrodově roztoku /Otani et al, Japan. J.Pharmacol. 45,425,1987/ a také v roztoku s carbocholem k eliminování kardiotonického účinku následkem inhibice PDE_{III} /Alousi & Johnson, Circulation, 73 /suppl. III/, 10-23,1986/.

V některých pokusech byl odstraněn extracelulární vápník k demonstrování, že přítomné sloučeniny nefungují změnou vstupu vápníku do buňky a místo účinku sloučenin je skutečně umístěno uvnitř buňky a nikoliv na membráně buňky /tab.3/. To samé bylo ověřeno za použití verapamilu jako látky blokující vstup vápníku v roztoku.

Výsledky ukazují, že sloučeniny podle vynálezu mají význačnou vazbu na tropin závislou na vápníku ve srovnání

se srovnávacími sloučeninami /tab.1/. Existence mechanismu, který je nezávislý na extracelulárním vápníku, byla potvrzena zkoumáním schopnosti sloučenin vyvolávat napjaté kontrakce na papilárním svalu morčete za nepřítomnosti extracelulárního vápníku. K potvrzení, že tento intracelulární mechanismus se nevztahuje k inhibici PDE_{III} , byl zkoušen carbachol k posunu křivky sloučenin s odezvou na dávku. Přítomné sloučeniny mají alespoň jeden kardiotonický mechanismus účinku, který se nevztahuje k inhibici PDE_{III} enzymu, protože křivky s odezvou na dávku některých sloučenin nebyly posunuty doprava za přítomnosti carbacholu /tab.3/. Schopnost přítomných sloučenin vyvolat napjatou kontrakci za nepřítomnosti extracelulárního vápníku /tab. 3/ ukazuje, že mechanismus nezávislý na PDE je zlepšením přesunu vápníku uvolněného z sarkoplasmického retikula a/nebo zvýšením citlivosti vápníku kontraktilních proteinů. Kromě toho jsou přítomné sloučeniny také účinnější inhibitory PDE_{III} u srdečního svalu psa a morčete než srovnávací sloučeniny /tab.2./.

Tab.1.

Doba zadržení sloučenin v troponin - HPLAC koloně

Sloučenina	Ca^{2+} + roztoku	EDTA roztok	Poměr Ca^{2+} / EDTA
Příklad 6	4,8 min.	2,7 min	1,78
Příklad 1	3,5 min	2,2 min	1,59
Příklad 7	5,4 min.	4,2 min	1,29
Příklad 33	6,6 min	3,9 min	1,69
Příklad 41	10,5 min	4,8 min	2,19
Příklad 43	2,4 min	1,2 min	2,00
Příklad 45	2,1 min	0,9 min	2,33
Příklad 49	18,4 min	8,0 min	2,30

milrinone	1,2 min	1,2 min	1,00
adibendan	14,8 min	15,0 min	0,99
pimobendan	70,4 min	79,6 min	0,88
MCI-154	6,4 min	12,4 min	0,52

Tab. 2

Inhibice srdeční fosfodiesterázy III

Sloučenina	Pes	IC ₅₀ -hodnota / μ M/	
			morče
příklad 6	0,062		
příklad 7	0,23		
příklad 1	0,27		
příklad 33		0,006	
příklad 41		0,024	
příklad 43		0,017	
příklad 49		0,024	
příklad 44		0,051	

MCI-154	0,42		
milrinone	0,58	0,44	
adibendan	1,00		
pimobendan	1,75		

Tab.3

Kardiotonické účinky sloučenin na papilárním svaly u morčate

Sloučenina	A	B	Poměr	C
	EC ₅₀ , μ M	EC ₅₀ , μ M	B/A	
příklad 6	0,17	0,16	0,94	ano
příklad 7	0,74	2,7	3,6	+
příklad 1	1,8	3,6	2,0	ano
příklad 33	0,30			ano
příklad 41	0,12			ano
příklad 44	1,1			ano
příklad 49	1,1			ano

milrinone	0,36	5,5	15,3	ne
pimobendan	3,3			ne

A = pokusy prováděné bez carbacholu

B = pokusy prováděné za přítomnosti 10 μ M carbacholu

C = schopnost vyvolat napjatou kontrakci za nepřítomnosti

extracelulárního vápníku; koncentrace léku 100 μ M

+ srážení nastává při koncentraci 100 μ M

Příklady provedení

Vynález bude objasněn bez omezení v následujících příkladech.

Příklad 1

6- $\overline{4}$ -/1,1-bikyanomethylidenhydrazino /fenyl $\overline{4}$ -4,5-dihydropyridazin-3/2 H/on

K roztoku obsahujícímu 0,95 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu a 2,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové v 37,5 ml vody se přidá za míchání a chlazení /0 až 5 °C/ 0,38 g dusitanu sodného ve 2,5 ml vody. Po 10ti minutách se přidá 0,33 g malonnitrilu ve 2,5 ml vody. Roztok se míchá 1,5 hod. při teplotě místnosti, načež se pH upraví roztokem acetátu sodného na 6,0. Produkt se filtruje, promyje vodou a ethanolem. Výtěžek 1,25 g, t.t. 283 °C.

Příklad 2

6- $\overline{4}$ -/1,1-bikyanomethylidenhydrazino/ fenyl $\overline{4}$ pyridazin -3 /2H/ on

0,36 g 6-/4-aminofenyl/ pyridazin-3/2H/onu se nechá ^odreagovat s dusitanem sodným a malonnitrilem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,45 g, t.t. > 300 °C.

Příklad 3

6- $\overline{4}$ -/1-kyano-1-ethoxykarbonylmethylidenhydrazino/fenyl $\overline{4}$ - 4,5 - dihydropyridazin-3/2 H/on

0,37 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/ onu

se nechá reagovat s dusitanem sodným a ethylkyanoacetátem
jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,5 g, t.t. 235 až 239 °C.

Příklad 4

6-[4-/1,1-dikyanomethylidenhydrazino/-2-hydroxyfenyl]-
-4,5 - dihydropyridazin-3/2H/ on

0,4 g 6-/4-amino-2-hydroxyfenyl/-4,5 - dihydropyridazin-
3/2H/-onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrilem
jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,2 g, t.t. 168 až 171 °C.

Příklad 5

6-[4-/1-kyano-1-/N,N-diethylaminokarbonyl / methylidenhydra-
zino/ fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/ on

0,5 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3-/2H/onu
se nechá reagovat s dusitanem sodným a N,N - diethylkyano-
acetamidem. Výtěžek 0,29 g, t.t. 200 až 205 °C.

Příklad 6

6-[4-/1,1-dikyanomethylidenhydrazino/fenyl]-4,5 - dihydro-
-5-methylpyridazin - 3/2H/on

0,2 g 6-/4-aminofenyl/-5-methyl-4,5-dihydropyridazin -
-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrilem
jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,25 g, t.t. 258 až 263 °C.

Příklad 7

6-[4-/1,1-diacetylmethylidenhydrazino/ fenyl]-4,5 - dihydro-
pyridazin-3/2H/on

0,45 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu
se nechá reagovat s dusitanem sodným a 2,4-pentandionem
jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,7 g, t.t. 218 až 223 °C.

Příklad 8

6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 4- / 1- \text{ethoxykarbonyl-1-nitromethylidenhydrazino/ fenyl } \left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] -$
4,5- dihydropyridazin-3/2H/on

0,57 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu
se nechá reagovat s dusitanem sodným a ethylnitroacetátem
jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,90 g, t.t. 237 až 241 °C.

Příklad 9

6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 4- / 1- \text{Acetyl-1-/N,N-diethylaminokarbonyl/ methylidenhydrazino/}$
fenyl $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] - 4,5\text{-dihydropyridazin -3/2H/ on}$

0,5 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/ onu
se nechá reagovat s dusitanem sodným a N,N - diethylacetonecet-
amidem. Výtěžek 0,26 g, t.t. 257 až 262 °C.

Příklad 10

6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 4- / 1- \text{ethoxykarbonyl-1-/4-pyridyl/ methylidenhydrazino/}$
fenyl $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] - 4,5\text{-dihydropyridazin-3/2H/on}$

0,57 g 6-/4-aminofenyl/ - 4,5-dihydropyridazin-3/2 H/onu
se nechá reagovat s dusitanem sodným a ethyl 4-pyridylacetátem .
Výtěžek 0,67 g , t.t. 225 až 230 °C.

Příklad 11

6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 4- / 1,1\text{-bis/ethoxykarbonyl/ methylidenhydrazino/ fenyl } \left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] -$
-4,5 - dihydropyridazin-3/2H/on

0,38 g 6-/4-aminofenyl/- 4,5- dihydropyridazin - 3/2H/onu
se nechá reagovat s dusitanem sodným a diehtylmalonátem jak
popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,4 g, t.t. 175 až 178 °C.

Příklad 12

6- $\left[4-1-\text{Acetyl-1-ethoxykarbonyl/methylidenhydrazino/fenyl}\right]-$
-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

0,5 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu
se nechá reagovat s dusitanem sodným a ethylacetoacetátem
jak popsáno v příkladě 1. Výtěžek 0,34 g, t.t. 110 až 115 °C.

Příklad 13

6- $\left[4-2,6\text{-Dioxo-1-cyklohexylidenhydrazino/ fenyl}\right]-$ 4,5 dihydro-
pyridazin - 3/2H/on

0,38 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin - 3/2H/onu
se nechá reagovat s dusitanem sodným a 1,3 - cyklohexandionem
jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,6 g, t.t. 253 až 256 °C.

Příklad 14

6- $\left[4-3,5\text{-Dimethyl/4-pyrazolidenhydrazino/fenyl}\right]-$ 4,5-dihydro-
pyridazin - 3/2H/ on

0,38 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu
se nechá reagovat s dusitanem sodným a 3,5-dimethylpyrazolem
jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,4 g, t.t. 315 až 318 °C.

Příklad 15

6- $\left[4-1,1\text{-Bis/ethoxykarbonyl/methylidenhydrazino /fenyl}\right]-$
-4,5-dihydropyridazin - 3/2H/on

Roztok obsahující 0,60 g hydrochloridu 6-/4-hydrazinofenyl/-
-4,5-dihydropyridazin - 3/2H/ onu a 0,45 g diethylketomalonátu
v 10 ml a 50% ethanolu se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti.
Přidá se voda a produkt se filtruje a promyje vodou. Výtěžek
0,35 g, t.t. 176 až 178 °C.

Příklad 16

6-[4-/1-Acetyl-1-fenylmethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydro-pyridazin-3/2H/on

0,5 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihdropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a 3-fenyl-2-butanonem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,12 g, t.t. 113 až 118 °C.

Příklad 17

6-[4-/1-Chlor-1-ethoxykarbonyl/methylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihdropyridazin-3/2H/on

0,38 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihdropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a ethyl 2-chloracetátem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,45 g, t.t. 225 °C.

Příklad 18

6-[4-/1-Karboxamido-1-kyanomethylidenhydrazino /fenyl]-4,5 - dihydropyridazin-3/2H/on

0,57 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihdropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a kyanoacetamidem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,79 g, t.t. >350 °C.

Příklad 19

6-[4-/1-Acetyl-1-benzoylmethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihdropyridazin - 3/2H/on

0,57 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihdropyridazin-3/2H/ onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a 4-fenyl-2,4-butan-dionem. Výtěžek 0,29 g, t.t. 195 až 198 °C.

Příklad 20

6-[4-/1-Kyano-1-/2-pyridyl/methylidenhydrazino/fenyl]-4,5 - dihydro-pyridazin-3/2H/on

0,57 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a 4-pyridylacetonitrilem. Výtěžek 0,83 g, t.t. 279 až 283 °C.

Příklad 21

6- $\left[4-/1,1\text{-Biacetylmethylidenhydrazino/phenyl} \right] - 4,5\text{-dihydro-}$
-5-methylpyridazin-3/2H/on

0,4 g 6-/4-aminofenyl/-5-methyl-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a 2,4-pentandionem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,6g, t.t. 194 až 196 °C.

Příklad 22

6- $\left[4-/1\text{-Amino-1-karboxamidomethylidenhydrazino/phenyl} \right] -$
-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

Sloučenina připravená v příkladu 17 se rozpustí v koncentrovaném amoniaku a míchá se 5 hodin při teplotě místnosti. Produkt se filtruje, promyje vodou a suší se. T.t. 260 až 266 °C.

Příklad 23

6- $\left[4-/2,2\text{-Bis/ethoxykarbonyl/vinyl/aminofenyl} \right] - 4,5\text{-}$
-dihydropyridazin-3/2H/on

Roztok obsahující 0,38 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu a 0,45 g diethylethoxymethylenmalonátu v 5 ml suchého ethanolu se zahřívá 1,5 hod. pod zpětným chladičem. Po ochlazení se produkt filtruje a promyje vodou.

Výtěžek 0,3 g, t.t. 164 °C.

Příklad 24

6- $\left[4-/2,2\text{-Dikyanovinyl/aminofenyl} \right] - 4,5\text{-dihydropyridazin-}$
-3-/2H/on

Roztok obsahující 0,38 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-

3/2H/ onu a 0,3 g ethoxymethylenmalonnitrilu v 5 ml ethanolu se zahřívá 1 hodinu pod zpětným chladičem. Výtěžek 0,25 g t.t. 290 až 295 °C.

Příklad 25

6- $\left[4- / 2,2\text{-Diacetylvinyl/aminofenyl} \right] - 4,5\text{- dihydropyridazin-}$
-3/2H/ on

Roztok obsahující 0,38 g 6-/4-aminofenyl/ - 4,5- dihydro-
pyridazin - 3/2H/ onu a 0,4 g 3-ethoxymethylen-2,4 - pentandionu
v 5 ml ethanolu se zahřívá 1 hodinu pod zpětným chladičem.
Výtěžek 0,3 g, t.t. 218 až 222 °C.

Příklad 26

6- $\left[4- / 1\text{-Ethoxykarbonyl-1-ethoxykarbonyl/acetyl/methyliden-}$
hydrazino/fenyl $\right] - 4,5 - \text{dihydropyridazin} - 3 / 2\text{H/ on}$

0,37 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/ onu
se nechá reagovat s dusitanem sodným a 0,43 g diethyl 3-keto-
glutarátu jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,75 g, t.t. 174
až 181 °C.

Příklad 27

6- $\left[4- / 1,1\text{-Dikyanomethyliden-N-methyl/hydrazino // fenyl} \right] -$
-4,5 - dihydropyridazin - 3/2H/ on

Roztok obsahující 0,28 g sloučeniny popsané v příkladu 1 ,
0,16 ml methyljodidu a 0,2 g uhličitanu draselného se zahřívá
6 hodin pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří a přidá
se ethanol a potom voda. T.t. 247 až 250 °C.

Příklad 28

6- $\left[4\text{-}2\text{-}\text{Amino-1,1,3-trikyanopropenyliden/hydrazinofenyl}\right]\text{-}$
-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

0,37 g 6- $\left[4\text{-}\text{aminofenyl/-}4,5\text{-dihydropyridazin-3/2H/onu}\right]$ se nechá reagovat s dusitanem sodným a 0,28 g 2-amino-1-propenyl-1,1,3-trikarbonitrilu jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 85 %, t.t. $>300^{\circ}\text{C}$.

Příklad 29

6- $\left[4\text{-}1,1\text{-}\text{dikyanomethyliden-N''-methyl/hydrazino//fenyl}\right]\text{-}$
-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3/2H/on

Roztok obsahující 0,28 g sloučeniny popsané v příkladu 6, 0,16 ml methyljodidu a 0,2 g uhličitanu draselného se zahřívá 6 hodin pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří a přidají se 2 ml ethanolu a potom 5 ml vody. Produkt se filtruje a suší. Výtěžek 0,2 g, t.t. 161 až 165 $^{\circ}\text{C}$.

Příklad 30

6- $\left[4\text{-}2\text{-}\text{Amino-1,3-dikyano-3-methoxykarbonylpropenyliden/-}$
-hydrazinofenyl $\right]\text{-}4,5\text{-dihydropyridazin-3/2H/on}$

0,37 g 6- $\left[4\text{-}\text{aminofenyl/-}4,5\text{-dihydropyridazin-3/2H/onu}\right]$ se nechá reagovat s dusitanem sodným. a 0,35 g methyl 3-amino-2,4-dikyanokrotonátu jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,5 g, t.t. $>300^{\circ}\text{C}$.

Příklad 31

6- $\left[4\text{-}1,1\text{-}\text{dikyanomethylidenhydrazino/fenyl}\right]\text{-}4,5\text{-dihydro-}$
-4-methylpyridazin-3/2H/on

0,44 g 6- $\left[4\text{-}\text{aminofenyl/-}4,5\text{-dihydro-4-methylpyridazin-3/2H/onu}\right]$ se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrem

jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,3 g, t.t. 240 až 245 °C.

Příklad 32

2-[4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/ fenyl] - 5,6 - dihydro-
-1,3,4 - oxadiazin -5,4H/on

0,76 g 2-/4-aminofenyl/-5,6-dihydro-1,3,4- oxadiazin-5-
-/4H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrilem
jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,65 g, t.t. 350 °C /rozkl./

Příklad 33

/E/-6-[2-/4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/ fenyl /-ethenyl] -
-4,5-dihydro-5-methylpyridazin - 3 /2H/on

0,23 g 6-[2-/4-aminofenyl/ ethenyl] - 4,5 - dihydro -
-5 - methylpyridazin - 3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem
sodným a malonnitrilem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,3 g,
t.t. 195 až 200 °C.

Příklad 34

/E/-6-[2-/4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl/- ethenyl] -
- 5 - methylpyridazin - 3 /2H/ on

0,47 g 6-[2-/4-aminofenyl/ethenyl] - 5 - methylpyridazin-
- 3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrilem
jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,6 g, t.t. 325 °C /rozkl./

Příklad 35

6-[2-4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl/ethyl] - 4,5 -
-dihydro-5- methylpyridazin - 3/2H/on

0,45 g 6-[2- /4-aminofenyl/ ethyl] - 4,5 - dihydro -
-5- methylpyridazin - 3 /2H/onu se nechá reagovat s dusitanem
sodným a malonnitrilem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek
0,59 g, t.t. 153 až 157 °C.

Příklad 36

6-[2,5-Dimethyl-4-/1,1-dikyanomethylidenhydrazino/-fenyl]-
- 4,5 - dihydro-5-methylpyridazin-3/2H/on

0,46 g 6-/4-amino-2,5-dimethylfenyl/-4,5 - dihydro -
5-methylpyridazin - 3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem
sodným a malonnitrilem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek
0,6 g, t.t. 197 až 199 °C.

Příklad 37

6-[4-/1,1-dikyanomethylidenhydrazino/fenyl]- 5- methylpyri-
dazin - 3/2H/on

0,2 g 6-/4-aminofenyl/-5-methylpyridazin - 3 /2H/ onu
se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrilem jak popsáno
v příkladu 1. Výtěžek 0,2 g, t.t. 265 až 273 °C.

Příklad 38

6-[4-/1,1-dikyanomethyliden-N-methylhydrazino/fenyl]- 4,5 -
- dihydro-5-methylpyridazin - 3/2H/on

0,28 g 6-[4/1,1-dikyanomethylidenhydrazino/ fenyl] -
-4,5-dihydro-5-methylpyridazin - 3 /2H/onu /příklad 6 /,
0,16 ml methyljodidu a 0,2 g uhličitanu draselného v 10 ml
acetonu se zahřívá 6 hodin pod záporným chladičem. Rozpouštědlo
se odpaří ve vakuu a ^{na} zbytek se působí 50% směsí ethanol - voda.
Produkt se filtruje, výtěžek 0,2 g, t.t. 161 až 165 °C.

Příklad 39

6-[4-/1-kyano-1-karbamidomethylidenhydrazino/fenyl]- 4,5 -
- dihydro- 5- methylpyridazin - 3 /2H/ on

0,48 g 6-/4-aminofenyl/-4,5 - dihydro- 5- methylpyridazin-
-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a kyanoacetamidem
jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,66 g, t.t. 261 až 265 °C.

Příklad 40

4-[4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl] - ftalazin - 1 -
-2H/ on

0,23 g 4-/4-aminofenyl/ ftalazin - 1 /2H/ onu se nechá
reagovat s dusitanem sodným a malonnitrilem jak popsáno v pří-
kladu 1. Výtěžek 0,25 g, t.t. 350 °C /rozkl./.

Příklad 41

5-[4-/1,1 - Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl] - 5,6 - dihydro-
-6-methyl-1,3,4-thiadiazin-2/3H/on

0,25 g 5-/4-aminofenyl/- 5,6 - dihydro - 6- methyl- 1,3,4 -
-thiadiazin - 2/3H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným
a malonnitrilem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,29 g ,
t.t. 225 až 229 °C.

Příklad 42

2-[4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl] - 5,6 - dihydro -
-1,3,4- triazin - 5 /4H/ on

0,19 g 2-/4-aminofenyl/- 5,6 - dihydro - 1,3,4 - triazin-
-5/4H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrilem
jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,24 g, t.t. > 350 °C.

Příklad 43

6-[4-/1,1 - Dikyanomethylidenhydrazino/ fenyl] - 4,5 - dihydro-
-5-methyl-1,2,4- triazin - 3/2H/on

1,5 g 6-/4-aminofenyl/-4,5- dihydro - 5- methyl - 1,2,4 -
triazin-3/2H/ onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malon-
nitrilem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,9 g, t.t. > 350 °C
/rozkl./.

Příklad 44

5-[4-/1,1-dikyanomethylidenhydrazino/fenyl] - 5,6 - dihydro-
-1,3,4-thiadiazin-2/3H/on

0,28 g 5-/4-aminofenyl/- 5,6- dihydro - 1,3,4- thiadiazin-
-2/3H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrilem
jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,21 g, t.t. 210 až 215 °C.

Příklad 45

6-[4-/1,1-dikyanomethylidenhydrazino/fenyl]- 4,5 - dihydro -
-1,2,4- triazin-3/2H/on

0,3 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydro- 1,2,4, - triazin -
-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrilem
jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,41 g, t.t. > 350 °C /rozkl./.

Příklad 46

5-[2-/4-Nitrofenyl/ethenyl] - 5,6 - dihydro-1,3,4- thiadiazin-
-2/3H/on

Roztok obsahující 11,2 g 1-chlor-4-/4-nitrofenyl/-2-oxo-
-3-buteny /J.Org. Chem. 28, 2446, 1963/ a 6,8 g O-methylesteru-
hydrazinkarbothiové kyseliny v 200 ml acetonitrilu se zahřívá
3 hodiny pod zpětným chladičem. Krystaly se filtrují a promyjí
acetonitrilem a etherem. Výtěžek 7,7 g /59 %/, t.t. 231 až 240 °C.

Příklad 47

5-[2-/4-Aminofenyl/ ethenyl] - 5,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadi-
azin - 2/3H/on

K roztoku obsahujícímu 7,5 g 5-[2-/4-nitrofenyl/ethenyl] -
- 5,6- dihydro- 1,3,4 - thiadiazin - 2/3H/onu /příklad 46/
v 300 ml pyridinu se postupně přidá 18,0 g dithioničitanu sodného
v 150 ml vody. Směs se zahřívá 5 hodin pod zpětným chladičem.

Organická fáze se oddělí a odpaří se ve vakuu do sucha. Ke zbytku se přidá voda a produkt se filtruje. Výtěžek 4,0 g /60 %/, t.t. 188 až 196 °C.

Příklad 48

5-[2-/4-Acetamidofenyl/ethenyl]- 5,6 - dihydro-1,3,4 - thiadiazin-
- 2/3H/on

Směs obsahující 4,0 g 1-chlor-4-/4-acetamidofenyl/-2- oxo -
- 3- butenu /J.Org. Chem., 28, 2446, 1963/ a 2,3 g O-methylesteru
hydrazinkarbothioové kyseliny v 150 ml toluenu se zahřívá 3 hodiny
pod zpětným chladičem. Krystaly se filtrují a promyjí toluenem.
Výtěžek 3,0 g /65 %/, t.t. 235 až 240 °C.

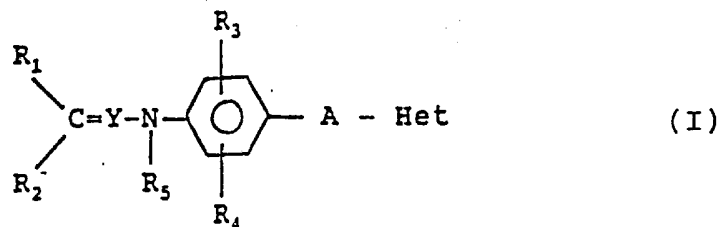
Příklad 49

5-[2- /4-/1,1 - dikyanomethylidenhydrazino /fenyl/ ethenyl] -
-5,6 - dihydro - 1,3,4- thiadiazin - 2 /3H/ on

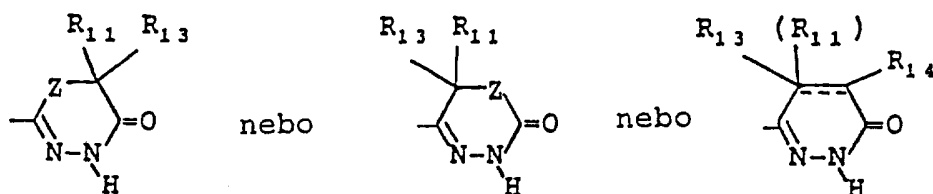
0,4 g 5-[2 - /4 - aminofenyl/ ethenyl] - 5,6 - dihydro -
-1,3,4 - thiadiazin -.2/3H/ onu /příklad 47/ se nechá reagovat
s dusitanem sodným a malonnitrilem jak popsáno v příkladu 1.
Výtěžek 0,34 g, t.t. >350 °C /rozkl./.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Pyridazinonové, dihydropyridazinonové, oxadiazinonové, thiadiazinonové nebo triazinonové sloučeniny obecného vzorce I



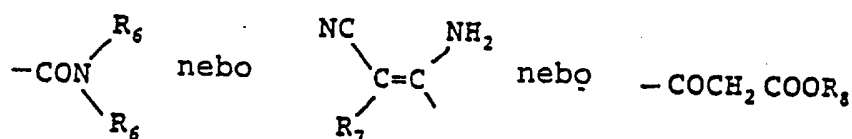
kde Het znamená jednu z následujících skupin



kde každý ze symbolů R_{11} , R_{13} a R_{14} nezávisle představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a R_{13} navíc představuje hydroxyskupinu, Z představuje síru, kyslík nebo iminoskupinu;

A představuje vazbu nebo skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

každý ze symbolů R_1 a R_2 nezávisle představuje nitroskupinu, kyanoskupinu, halogen, aminoskupinu, karboxamidoskupinu, monocyklickou nebo bicyklickou arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, monocyklickou nebo bicyklickou arylkarbonylskupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, pyridylskupinu, alkoxykarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku, alkylkarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku, alkenylkarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku nebo některou ze skupin obecného vzorce



kde R_6 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, R_8 představuje alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, R_7 představuje kyanoskupinu nebo skupinu obecného vzorce COOR_{10} , v níž R_{10} představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku;

nebo

R_1 a R_2 dohromady představují pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 nebo 2 dusíkové heteroatomy a který je popřípadě substituován substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen, trifluormethylskupinu, amino-skupinu, alkylskupinu s až 18 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s až 18 atomy uhlíku, monocyklickou a bicyklickou arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, alkylarylskupinu s až 18 atomy v alkylovém zbytku a 6 až 10 atomy uhlíku v monocyklickém nebo bicyklickém arylovém zbytku, monocyklickou nebo bicyklickou halogenarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu, alkylcykloalkylskupinu s až 18 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, hydroxyskupinu, alkylaminoskupinu s až 18 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinu s až 18 atomy uhlíku, arylkarbonylaminoskupinu s 6 až 10 atomy uhlíku v monocyklickém nebo bicyklickém arylovém zbytku, nitroskupinu, kyanoskupinu, merkaptoskupinu a alkylthioskupinu s až 18 atomy uhlíku;

každý ze symbolů R_3 , R_4 a R_5 ^{R_{13}} nezávisle představuje vodík, hydroxyskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku; a

Y představuje dusík nebo skupinu CH ;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Dihydropyridazinonová sloučenina podle nároku 1, kterou je (E)-6-[2-(4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)-

fenyl)ethenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

3. Thiadiazinonová sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-5,6-dihydro-6-methyl-1,3,4-thiadiazin-2-(3H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

4. Thiadiazinonová sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

5. Thiadiazinonová sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-[2-(4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl)-ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

6. Triazinonová sloučenina podle nároku 1, kterou je 6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-1,2,4-triazin-3(2H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

7. Triazinonová sloučenina podle nároku 1, kterou je 6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3(2H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

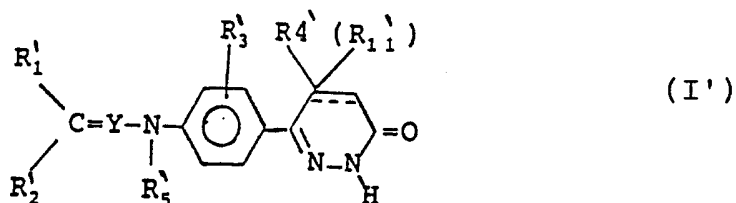
8. Pyridazinonové, dihydropyridazinonové, oxadiazinonové, thiadiazinonové nebo triazinonové sloučeniny obecného vzorce I zvolené ze souboru zahrnujícího

6-[4-(2-amino-1,1,3-trikyanopropenyliden)hydrazinofenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

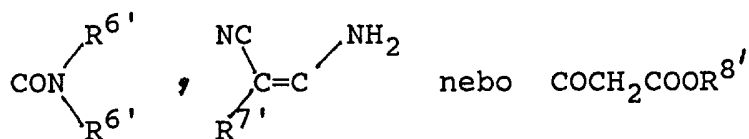
6-[4-(2-amino-1,3-dikyano-3-methoxykarbonylpropenyli-
den)hydrazinofenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-di-
hydro-4-methylpyridazin-3-(2H)on,
2-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-5,6-di-
hydro-1,3,4-oxadiazin-5(4H)on,
(E)-6-[2-(4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl)-
ethenyl]-5-methylpyridazin-3(2H),
6-[2-4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl)ethyl]-
-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on,
6-[2,5-dimethyl-4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)-
fenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on,
6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-5-methyl-
pyridazin-3(2H)on,
6-[4-(1,1-dikyanomethyliden-N-methylhydrazino)fenyl]-
-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on,
6-[4-(1-kyano-1-karbamidomethylidenhydrazino)fenyl]-
-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on,
4-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]ftalazin-
-1(2H)on,
2-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino))fenyl]-5,6-
-dihydro-1,3,4-triazin-5-(4H)on,
6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-di-
hydro-5-methyl-1,2,4-triazin-3(2H)on,
6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-di-
hydro-1,2,4-triazin-3(2H)on

a jejich farmaceuticky vhodné soli s kyselinami.

9. Pyridazinonové nebo dihydropyridazinonové slou-
čeniny podle nároku 1 obecného vzorce I'



kde každý ze symbolů R_1' a R_2' nezávisle představuje nitroskupinu, kyanoskupinu, karboxamidoskupinu, monocyklickou nebo bicyklickou arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, pyridylskupinu, alkoxykarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku, alkylkarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku, alkenylkarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku nebo některou ze skupinu obecného vzorce



kde $R^{6'}$ představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku; $R^{7'}$ představuje kyanoskupinu nebo skupinu obecného vzorce $\text{COOR}^{10'}$, kde $R^{10'}$ představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku; a $R^{8'}$ představuje alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku; nebo $R^{1'}$ a $R^{2'}$ dohromady představují pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 nebo 2 dusíkové heteroatomy; každý ze symbolů $R^{3'}$, $R^{4'}$ a $R^{5'}$ nezávisle představuje vodík, hydroxyskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku; $R^{11'}$ představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku; a Y představuje dusík nebo skupinu CH a jejich farmaceuticky vhodné soli s kyselinami.

10. Dihydropyridazinonová sloučenina podle nároku 9, kterou je 6-[4-(1,1-dikynomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

11. Dihydropyridazinonová sloučenina podle nároku 9, kterou je 6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

12. Dihydropyridazinonová sloučenina podle nároku 9, kterou je 6-[4-(1,1-diacetylmethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

13. Pyridazinonové, dihydropyridazinonové, oxadiazinonové, thiadiazinonové nebo triazinonové sloučeniny obecného vzorce I' podle nároku 9 zvolené ze souboru zahrnujícího

6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]pyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1-kyano-1-ethoxykarbonylmethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)-2-hydroxyfenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1-kyano-1-(N,N-diethylaminokarbonyl)methylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1-ethoxykarbonyl-1-nitromethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1-acetyl-1-(N,N-diethylaminokarbonyl)methylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1-ethoxykarbonyl-1-(4-pyridyl)methylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1,1-bis(ethoxykarbonyl)methylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1-acetyl-1-ethoxykarbonyl)methylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(2,6-dioxo-1-cyklohexylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(3,5-dimethyl(4-pyrazolidenhydrazino)fenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1-acetyl-1-fenylmethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

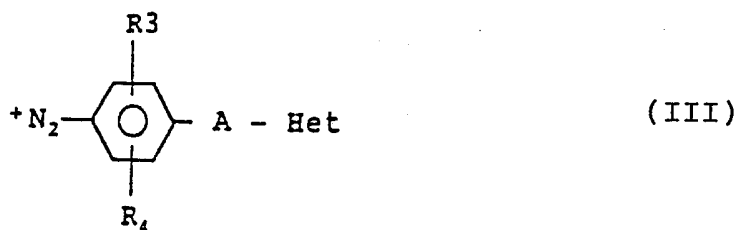
6-[4-(1-chlor-1-ethoxykarbonyl)methylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1-aminokarbonyl-1-kyanomethylidenhydrazino)-
fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
6-[4-(1-acetyl-1-benzoylmethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-
- dihydropyridazin-3(2H)on,
6-[4-(1-kyano-1-(2-pyridyl)methylidenhydrazino)fenyl]-4,5-
- dihydropyridazin-3(2H)on,
6-[4-(1,1-diacetylmethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-di-
hydropyridazin-3(2H)on,
6-[4-(1-amino-1-aminokarbonylmethylidenhydrazino)-
fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
6-[4-(2,2-bisethoxykarbonylvinyl)aminofenyl]-4,5-di-
hydropyridazin-3(2H)on,
6-[4-(2,2-dikyanovinyl)aminofenyl]-4,5-dihydropyridazin-
3(2H)on,
6-[4-(2,2-diacetylvinyl)aminofenyl]-4,5-dihydropyrida-
zin-3(2H)on,
6-[4-(1-ethoxykarbonyl-1-ethoxykarbonyl(acetyl)methyli-
denhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
6-[4-(1,1-dikyanomethyliden-N''-methyl(hydrazino))-
fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
6-[4-(1,1-dikyanomethyliden-N''-methyl(hydrazino))-
fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
6-[4-(1,1-bis(ethoxykarbonyl)methylidenhydrazino)-
fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
6-[4-(1,1-dikyanomethyliden-N''-methyl(hydrazino))-
fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on a
6-[4-(1-kyano-1-(1-amino-2-kyano-2-methoxykarbonyl)-
ethyliden)hydrazino))fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

14. Způsob přípravy pyridazinonových, dihydropyridazinonových, oxadiazinonových, thiadiazinonových nebo triazinonových sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se pro přípravu

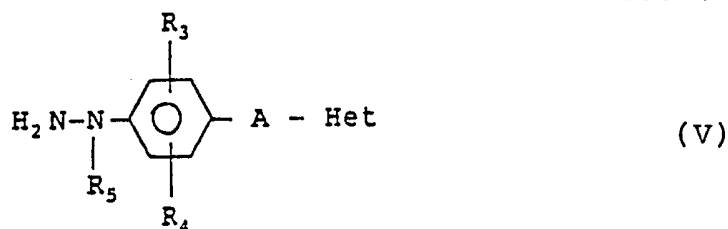
sloučenin obecného vzorce I, kde R^5 představuje vodík, Y představuje dusík a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III



kde R_3 , R_4 , A a Het mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou mající aktivovanou methylenovou skupinu obecného vzorce IV



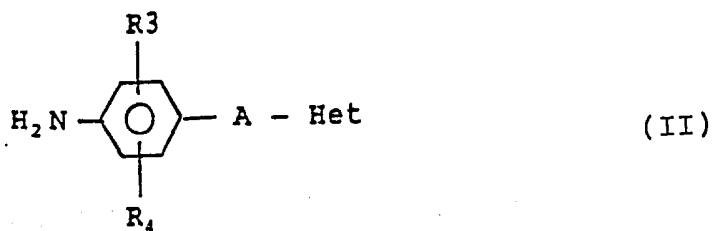
kde R_1 a R_2 mají význam definovaný v nároku 1, za kyselých podmínek při 0 až 20, přednostně 0 až 5 °C, nebo se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde Y představuje dusík a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, kondenzuje sloučenina sloučenina obecného vzorce V



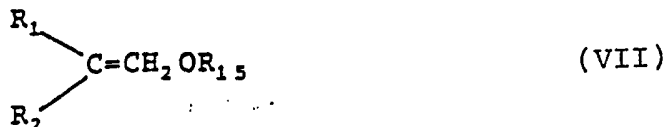
kde R_3 , R_4 , R_5 , A a Het mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce VI



kde R_1 a R_2 mají význam definovaný v nároku 1, v inertním rozpouštědle při 15 až 150, přednostně 80 až 100 °C, nebo se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R^5 představuje vodík, Y představuje skupinu CH a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II

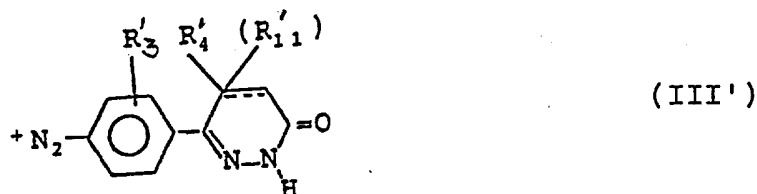


kde R_3 , R_4 , A a Het mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce VII

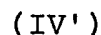


kde R_1 a R_2 mají význam definovaný v nároku 1 a R_{15} je alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku, nebo se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R^5 představuje alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce I, kde R_5 je vodík a a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, s alkylhalogenidem s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylskupině v inertním rozpouštědle a za přítomnosti anorganické nebo organické báze.

15. Způsob přípravy pyridazinonových nebo dihydro-pyridazinonových sloučenin obecného vzorce I' podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I', kde $R^{5'}$ představuje vodík, Y představuje dusík a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 9, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III'



kde R_3' , R_4' a R_{11}' mají význam, definovaný v nároku 9, se sloučeninou mající aktivovanou methylenovou skupinu obecného vzorce IV'



• • • •

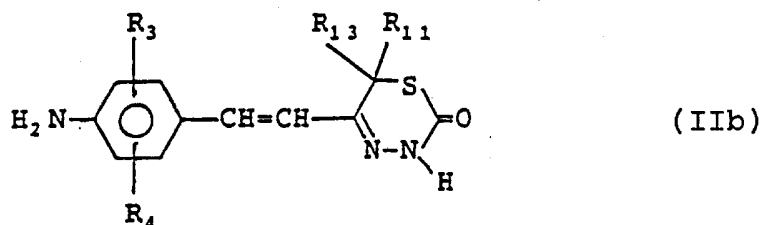


•
•
•
•



kde R_1' a R_2' mají význam definovaný v nároku 9 a R_{12}' je alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku.

16. Heterocyklické sloučeniny obecného vzorce IIb



kde R_3 a R_4 nezávisle představuje vždy vodík, hydroxy-skupinu nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a R_{11} a R_{13} nezávisle představuje vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, jako meziprodukty pro přípravu thiadiazinonových sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1.

17. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje pyridazinonovou, dihydropyridazinonovou, oxadiazinonovou, thiadiazinonovou nebo triazinonovou sloučeninu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 8 nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, v kombinaci s alespoň jedním farmaceuticky vhodným nosičem a/nebo alespoň jednou pomocnou farmaceutickou látkou.

18. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje pyridazinonovou, dihydropyridazinonovou, oxadiazinonovou, thiadiazinonovou nebo triazinonovou sloučeninu obecného vzorce I' podle některého z nároků 9 až 13 nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, v kombinaci s alespoň jedním farmaceuticky vhodným nosičem a/nebo alespoň jednou pomocnou farmaceutickou látkou.

4 -