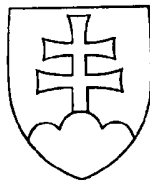


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **487-96**
 (22) Dátum podania prihlášky: **17. 4. 1996**
 (24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **5. 10. 2004**
 Vestník ÚPV SR č.: **10/2004**
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: **19514568.2**
 (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **20. 4. 1995**
 (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
 (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 2. 1997**
 Vestník ÚPV SR č.: **02/1997**
 (47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **2. 9. 2004**
 (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
 (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
 (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(11) Číslo dokumentu:

284 167(13) Druh dokumentu: **B6**(51) Int. Cl.⁷:

C07D 237/04
A61K 31/50

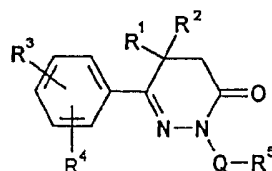
(73) Majiteľ: **MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG, Darmstadt, DE;**

(72) Pôvodca: **Jonas Rochus, Darmstadt, DE;**
Wolf Michael, Darmstadt, DE;
Beier Norbert, Darmstadt, DE;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Derivát arylalkylpyridazinónu, spôsob jeho prípravy, použitie derivátu arylalkylpyridazinónu, farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje, a spôsob prípravy farmaceutického prostriedku**

(57) Anotácia:
 Deriváty arylalkylpyridazinónu všeobecného vzorca (I), kde znamená R^1 a R^2 nezávisle H alebo A, R^3 a R^4 od seba nezávisle OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, Hal, metyléndioxy, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{10}$ alebo $NR^{10}R^{11}$, R^5 fenyl prípadne s jedným alebo s dvoma substituentmi R^6 a/alebo R^7 , Q C_{1-6} alkylén alebo chýba, R^6 a R^7 nezávisle $-NH_2$, $-NR^8R^9$, NHR^{10} , $NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, Hal, $-CN$, $-OA$, $-COOH$ alebo $-COOA$, R^8 a R^9 nezávisle H, C_{1-8} acyl prípadne substituovaný jedným až piatimi atómami fluóru a/alebo chlór, skupinu $-COOA$, $-SO-A$, $-SO_2-A$, $-CONH_2$, $-CONHA$, $-CONA_2$, $-CO-COOH$, $-CO-COOA$, $-CO-CONH_2$, $-CO-CONHA$ alebo $-CO-CONA_2$, A C_{1-6} alkyl prípadne substituovaný jedným až piatimi atómami fluóru a/alebo chlór, R^{10} a R^{11} od seba nezávisle A, C_{3-7} cykloalkyl, metylén C_4 cykloalkyl alebo C_{2-8} alkenyl a Hal F, Cl, Br alebo I, a ich fyziologicky vhodné soli, ktoré brzdia fosfodiesterázu IV, a sú vhodné na ošetrovanie zápalových procesov, alergií, astmy a autoimunitných ochorení; spôsob ich prípravy; farmaceutické prostriedky, ktoré ako účinnú látku obsahujú zlúčeninu podľa vynálezu, a spôsob výroby takýchto farmaceutických prostriedkov.



(I)

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov arylalkylpyridazinónu, ktoré majú hodnotné farmakologické vlastnosti, pričom najmä brzdia fosfodiesterázu IV. Sú vhodné napríklad na ošetrovanie alergických a zápalových ochorení, autoimunitných ochorení a odmietacích reakciách pri transplantáciách. Môžu sa tiež používať pri poruchách pamäti. Vynález sa tiež týka spôsobu ich prípravy a farmaceutického prostriedku, ktorý ich obsahuje.

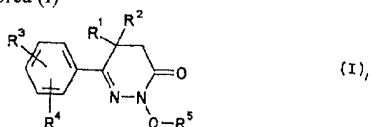
Doterajší stav techniky

Podobné zlúčeniny ako podľa vynálezu sú známe z nemeckého patentového spisu číslo DE 19502699.3.

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové zlúčeniny s cennými vlastnosťami, najmä využiteľnými na výrobu liečiv.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát arylalkylpyridazinónu všeobecného vzorca (I)



kde znamená

R¹ a R² od seba nezávisle atóm vodíka alebo skupinu symbolu A,

R³ a R⁴ od seba nezávisle hydroxylovú skupinu, skupinu -OR¹⁰, -SR¹⁰, -SOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, Hal, metyléndioxyskupinu, skupinu -NO₂, -NH₂, -NHR¹⁰ alebo NR¹⁰R¹¹,

R⁵ fenylovú skupinu nesubstituovanú alebo s jedným, alebo s dvoma substituentmi symbolu R⁶ a/alebo R⁷,

Q alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo chýba, R⁶ a R⁷ od seba nezávisle -NH₂, -NR⁸R⁹, -NHR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, -NO₂, Hal, -CN, -OA, -COOH alebo -COOA,

R⁸ a R⁹ od seba nezávisle atóm vodíka, acylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným až piatimi atómami fluóru a/alebo chlóru, skupinu -COOA, -SO-A, -SO₂-A, -CONH₂, -CONHA, -CONA₂, -CO-COOH, -CO-COOA, CO-CONH₂, -CO-CONHA alebo -CO-CONA₂,

A alkyllovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným až piatimi atómami fluóru a/alebo chlóru,

R¹⁰ a R¹¹ od seba nezávisle skupinu A, cykloalkyllovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, metylencykloalkyllovú skupinu so 4 až 8 atómami uhlíka alebo alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka a

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, a jeho fyziologicky vhodné soli.

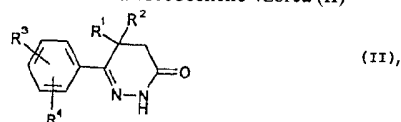
S prekvapením sa totiž zistilo, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich fyziologicky neškodné soli majú pri dobrej znášanlivosti veľmi cenné farmakologické vlastnosti. Najmä brzdia fosfodiesterázu IV a môžu sa preto používať na ošetrovanie astmatických ochorení. Antiastmatické pôsobenie sa dá doložiť napríklad spôsobom, ktorý opísal T. Olsson (Acta Allergologica 26, str. 438 až 447, 1971).

Okrem toho zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu majú brzdiace pôsobenie na väzbu TNF („tumor necrosis factor“) a sú preto vhodné na ošetrovanie alergických a zápalových ochorení, autoimunitných ochorení a

odmietacích reakcií pri transplantáciách. Môžu sa tiež používať pri poruchách pamäti.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa preto môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Okrem toho sú vhodnými medziproduktmi na výrobu ďalších liečivovo účinných látok.

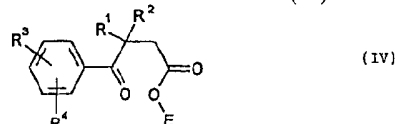
Spôsob prípravy derivátov arylalkylpyridazinónu všeobecného vzorca (I), kde jednotlivé symboly majú uvedený význam, ako tiež ich soli spočíva podľa vynálezu v tom, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca (II)



kde R¹, R², R³ a R⁴ majú uvedený význam, sa zlúčeninou všeobecného vzorca (III)

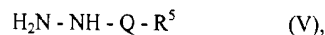


kde R⁵ a Q majú uvedený význam a kde znamená X atóm chlóru alebo brómu, hydroxylovú skupinu alebo reaktívnu esterifikovanú hydroxylovú skupinu, alebo sa necháva reagovať zlúčenina všeobecného vzorca (IV)



kde R¹, R², R³ a R⁴ majú uvedený význam, a kde znamená E atóm vodíka alebo alkyllovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

so zlúčeninou všeobecného vzorca (V)



kde R⁵ a Q majú uvedený význam, alebo sa v zlúčenine všeobecného vzorca (I) skupina R⁵ premieňa na inú skupinu R⁵ tým, že sa nitroskupina redukuje, primárna alebo sekundárna aminoskupina sa alkyluje alebo acyluje alebo sa kyanoskupina hydrolyzuje a/alebo sa prípadne zlúčenina, ktorá inak zodpovedá všeobecnému vzorcu (I) ale miesto skupiny symbolu R³ a/alebo R⁴ má jednu alebo dve voľné hydroxylové skupiny, necháva reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca R²-X alebo R⁴-X, kde R³, R⁴ a X majú uvedený význam a/alebo sa zásada všeobecného vzorca (I) reakciou s kyselinou premieňa na svoju soľ.

Jednotlivé symboly R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q a X pri všeobecných vzorcoch (I), (II) a (III) majú uvedený význam, pokiaľ to nie je uvedené iným spôsobom.

Symbol A znamená alkyllovú skupinu. Táto alkyllová skupina je výhodne nerozvetvená a má 1 až 6 atómov uhlíka, výhodne 1, 2, 3 alebo 4 atómy uhlíka. Predovšetkým A znamená skupinu metyllovú, ďalej výhodne skupinu etyllovú alebo propyllovú, ďalej tiež skupinu izopropyllovú, butyllovú, izobutyllovú, sek.-butyllovú alebo terc.-butyllovú, ale tiež skupinu n-pentyllovú alebo izopentyllovú.

Cykloalkyllová skupina má výhodne 3 až 7 atómov uhlíka, výhodne je to skupina cyklopropyllová alebo cyklobutyllová, ďalej výhodne skupina cyklopentyllová alebo cyklohexyllová a tiež skupina cykloheptylová.

Metylencykloalkyllová skupina má výhodne 4 až 8 atómov uhlíka, výhodne je to skupina metylencyklopropyllová alebo metylencyklobutyllová, ďalej výhodne skupina metylencyklopentyllová alebo metylencyklohexyllová a tiež skupina metylencykloheptylová.

Alkenylovou skupinou je výhodne skupina vinylová, 1-alebo 2-propenyllová, 1-butenyllová, izobutenyllová, sek.-bu-

tenylová ďalej výhodne skupina 1-pentylová, izo-pentylová alebo 1-hexenylová skupina.

Alkylénová skupina je výhodne nerozvetvená a výhodne je to skupina metylénová alebo etylénová, ďalej výhodne skupina propylénová alebo butylénová.

Zo symbolov R^1 a R^2 znamená jeden výhodne atóm vodíka, zatiaľ čo druhý výhodne propylovú alebo butylovú najmä výhodne však etylovú alebo metylovú skupinu. Okrem toho však symboly R^1 a R^2 tiež znamenajú vždy atóm vodíka.

Symbol Hal znamená výhodne atóm fluóru, chlóru alebo brómu, ale tiež atóm jódu.

Skupiny R^3 a R^4 môžu znamenať skupiny rovnaké alebo rôzne a výhodne sú v polohe 3 alebo 4 fenylového jadra. Znamenajú napríklad od seba nezávisle skupinu hydroxylovú, skupinu $-SCH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alebo spolu dohromady metyléndioxy skupinu. Osobitne výhodne znamenajú však každý metoxy skupinu, etoxy skupinu, propoxy skupinu, cyklopentoxyskupinu ale tiež fluórmetoxy skupinu, difluórmetoxy skupinu alebo trifluórmetoxy skupinu, 1-fluóretoxy skupinu, 2-fluóretoxy skupinu, 1,2-difluóretoxy skupinu, 2,2-difluóretoxy skupinu, 1,2,2-trifluóretoxy skupinu alebo 2,2,2-trifluóretoxy skupinu.

Symbol R^5 znamená výhodne fenylovú skupinu. Fenylová skupina má výhodne jeden alebo dva substituenty. Ako výhodné substituenty sa uvádzajú kyanoskupina, aminoskupina, acetamid skupina, trifluóracetamid skupina, metoxy skupina, a/alebo atóm chlóru, ďalej je výhodná metylsulfónamid skupina, propionylamin skupina, 2-metylpropionylamin skupina, izobutyrylamin skupina a/alebo pivalylamin skupina, ďalej je výhodná metoxykarbonylamin skupina, metoxyalylamin skupina, ureid skupina a karboxy skupina.

Symbol Q- R^5 znamená výhodne skupinu benzylovú, 2-, 3- alebo 4-nitrobenzylovú, 2-, 3- alebo 4-kyánbenzylovú, 2-, 3- alebo 4-aminobenzylovú, 2-, 3- alebo 4-acetamidobenzylovú, 2-, 3- alebo 4-trifluóracetamidobenzylovú, 2-, 3- alebo 4-metoxybenzylovú, 2-, 3- alebo 4-chlórbenzylovú, ďalej výhodne skupinu 2-, 3- alebo 4-metylsulfónamidobenzylovú, 2-, 3- alebo 4-propionylaminobenzylovú, 2-, 3- alebo 4-(2-metylpropionylaminobenzylovú, 2-, 3- alebo 4-izobutyrylaminobenzylovú, 2-, 3- alebo 4-pivalylaminobenzylovú, 2-, 3- alebo 4-metoxykarbonylaminobenzylovú, 2-, 3- alebo 4-ureidobenzylovú, 2-, 3- alebo 4-karboxybenzylovú, 2-, 3- alebo 4-metoxalylaminobenzylovú, ďalej výhodne skupinu 2,3-, 2,4- 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dinitrobenzylovú, 2,3-, 2,4- 2,5-, 2,6-, 3, 4- alebo 3,5-diaminobenzylovú, 2,3-, 2,4- 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-diacetamidobenzylovú, 2,3-, 2,4- 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-bis-(trifluóracetamido)benzylovú, 2,3-, 2,4- 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dimetoxybenzylovú, 2,3-, 2,4- 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-di-chlórbenzylovú, 2,3-, 2,4- 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dimetylsulfónamidobenzylovú, 2,3-, 2,4- 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dipropionylaminobenzylovú, 2,3-, 2,4- 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-bis-(2-metylpropionylamino)benzylovú, 2,3-, 2,4- 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-diizobutyrylaminobenzylovú, 2,3-, 2,4- 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dimetoxykarbonylaminobenzylovú, 2,3-, 2,4- 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dimetoxalylaminobenzylovú, 2,3-, 2,4- 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-diureidobenzylovú, 2,3-, 2,4- 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dikarboxybenzylovú skupinu.

Osobitne výhodné sú teda zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde aspoň jeden zo symbolov má uvedený výhodný význam. Niektorými výhodnými skupinami zlúčenín sú zlúčeniny čiastkových všeobecných vzorcov (Ia) až (Ie),

ktoré sú zahrnuté vo všeobecnom vzorci (I) a všeobecnom vzorci (I), kde však znamená vo všeobecnom vzorci:

- (Ia) R^1 atóm vodíka,
 R^2 atóm vodíka alebo skupinu A,
 R^3 skupinu OA,
- (Ib) R^1 atóm vodíka,
 R^2 metylovú alebo etylovú skupinu,
 R^3 a R^4 vždy od seba nezávisle skupinu OA,
- (Ic) R^1 atóm vodíka,
 R^2 metylovú alebo etylovú skupinu,
 R^3 skupinu OA,
 R^4 mono-, di- alebo trisubstituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
- (Id) R^1 atóm vodíka,
 R^2 metylovú alebo etylovú skupinu,
 R^3 a R^4 vždy od seba nezávisle skupinu OR¹⁰,
 R^5 mono- alebo disubstituovanú fenylovú skupinu,
- (Ie) R^1 a R^2 atóm vodíka,
 R^3 a R^4 vždy od seba nezávisle skupinu OA,
 R^5 mono- alebo disubstituovanú fenylovú skupinu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a východiskové látky na ich prípravu sa pripravujú známymi spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako je Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; najmä však v nemeckom patentovom spise číslo 195502699.3) a to za reakčných podmienok, ktoré sú pre menované reakcie známe a vhodné. Pritom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopísované varianty.

V zlúčeninách všeobecného vzorca (II) a (IV) majú R^1 , R^2 , R^3 a R^4 uvedený význam, najmä uvedený výhodný význam.

V zlúčeninách všeobecného vzorca (III) a (V) znamená Q výhodne metylénovú alebo etylénovú skupinu, ďalej výhodne propylénovú alebo butylénovú skupinu.

V zlúčeninách všeobecného vzorca (IV) znamená E výhodne metylovú alebo etylovú skupinu, ďalej výhodne propylovú alebo butylovú skupinu.

V zlúčeninách všeobecného vzorca (III) a (V) má R^5 uvedený význam a X znamená atóm chlóru, brómu, hydroxylovú skupinu alebo reaktívnu esterifikovanú hydroxylovú skupinu.

Pokiaľ znamená X reaktívnu esterifikovanú hydroxylovú skupinu, je to výhodne alkylsulfonyloxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, (najmä metylsulfonyloxyskupina) alebo arylsulfonyloxyskupina so 6 až 10 atómami uhlíka, (najmä fenylysulfonyloxyskupina alebo p-tolylsulfonyloxyskupina, ďalej tiež 2-naftalénsulfonyloxyskupina).

Východiskové látky sa môžu prípadne pripravovať in situ, tak, že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale reakčná zmes sa používa ihneď na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (I). Inak je tiež možné vykonávať reakciu prípravy po stupňoch.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu výhodne získať tak, že sa nechávajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca (II) so zlúčeninami všeobecného vzorca (III).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (II) a (III) sú čiastočne známe. Pokiaľ nie sú známe, je možné ich pripraviť známymi spôsobmi.

Pyridazínóny všeobecného vzorca (II) sú opísané napríklad v Eur. J. Med. Chem., Chim. Therapeut., 9, str. 644 až 650 (1977).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (III) sa ostatne pripravujú známymi spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), a to za reakčných podmienok, ktoré sú pre me-

nované reakcie známe a vhodné. Pritom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopísané varianty.

Napríklad sa reakcia 2,3,4,5-tetrahydropyridazinónu so zlúčeninou všeobecného vzorca (III) môže uskutočňovať v prítomnosti alebo v neprítomnosti inertného rozpúšťadla pri teplote približne -20 až približne 150 °C, výhodne pri teplote 20 až 100 °C.

Ako inertné rozpúšťadlá sú vhodné napríklad uhl'ovodíky ako hexán, petroleter, benzén, toluén alebo xylén; chl'orované uhl'ovodíky ako trichl'oretén, 1,2-dichl'oretán alebo tetrachl'ormetán, chloroform alebo dichl'ormetán; alkoholy ako metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol alebo terc.-butanol; étery ako dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán (THF) alebo dioxán; glykoléry ako etylénglykolmonometyléter alebo etylénglykolmonoetyléter (metylglykol alebo etylglykol), etylénglykoldimetyléter (diglyme); ketóny ako acetón alebo butanón; amidy ako acetamid, dimetylacetamid, dimetylformamid (DMF); nitrily ako acetonitril; sulfoxidy ako dimetylsulfoxid (DMSO); sírouhlík; organické karboxylové kyseliny ako je kyselina mravčia alebo octová; nitrozlučneniny ako nitrometán alebo nitrobenzén; estery ako etylacetát. Okrem toho sú tiež vhodné zmesi týchto rozpúšťadiel.

Okrem toho sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I) môžu získať tak, že sa necháva reagovať zlúčenina všeobecného vzorca (IV) so zlúčeninou všeobecného vzorca (V).

Napríklad sa reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) a (V) môže uskutočňovať v prítomnosti alebo v neprítomnosti inertného rozpúšťadla a pri teplotách, ako je to uvedené.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) a (V) sú čiastočne známe. Pokiaľ nie sú známe, je možné ich pripraviť známymi spôsobmi.

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

Je tiež možné v zlúčenine všeobecného vzorca (I) skupinu R^5 premieňať na inú skupinu R^5 tým, že sa napríklad nitroskupina (napríklad hydrogenáciou na Raney-nikle alebo na paladiu na uhlí v inertnom rozpúšťadle, ako v metanole alebo v etanole) redukuje na aminoskupinu, alebo sa kyanoskupina hydrolyzuje na skupinu COOH. Ďalej sa môžu voľné aminoskupiny známym spôsobom reakciou s chloridom alebo s anhydridom kyseliny acylovať alebo sa môžu reakciou s nesubstituovaným alebo so substituovaným alkyhalogenidom alkylovať účelne v inertnom rozpúšťadle, ako sú napríklad dichl'ormetán alebo tetrahydrofurán a/alebo v prítomnosti zásady, ako trietylaminu alebo pyridínu pri teplote -60 až +30 °C.

Rovnako je možné prípadne zlúčeninu, ktorá inak zodpovedá všeobecnému vzorcu (I) ale miesto skupiny symbolu R^3 a/alebo R^4 má jednu alebo dve voľné hydroxylové skupiny, nechávať reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca R^3-X alebo R^4-X , kde R^3 , R^4 a X majú uvedený význam. Éterifikácia hydroxylovej skupiny sa uskutočňuje známymi spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), a to za reakčných podmienok, ktoré sú pre menované reakcie známe a vhodné. Pritom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopísané varianty.

Zásada všeobecného vzorca (I) sa môže kyselinou premieňať, na príslušnú adičnú soľ s kyselinou napríklad reak-

ciou ekvimolárneho množstva zásady a kyseliny v inertnom rozpúšťadle ako v etanole a následným odparením. Pre túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky neškodné soli. Môžu sa používať anorganické kyseliny, ako sú kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina ortofosforečná, sulfamínová kyselina a organické kyseliny, najmä alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo heterocyklické jednosýtné alebo niekoľkosýtné karboxylové, sulfónové alebo sírové kyseliny, ako sú kyselina mravčia, octová, propiónová, pivalová, dietylactová, malónová, jantárová, pimelová, fumarová, maleínová, mliečna, vínna, jablčná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropiónová alebo 3-fenylpropiónová, citrónová, glukónová, askorbová, nikotínová, izonikotínová, metánsulfónová, etánsulfónová, etándisulfónová, 2-hydroxyetánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, naftalénmonosulfónová a naftaléndisulfónová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, napríklad pikráty, sa môžu používať na izoláciu a/alebo čistenie zlúčenín všeobecného vzorca (I).

Je však tiež možné prípadne uvoľňovať voľné zásady všeobecného vzorca (I) z ich solí pôsobením zásad (napríklad hydroxidu alebo uhličitanu sodného alebo draselného).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) môžu obsahovať jedno alebo niekoľko centier asymetrie. V takom prípade sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) obyčajne v racemickej forme. Získané racemáty sa môžu známymi spôsobmi mechanicky alebo chemicky premieňať na svoje enantioméry. Výhodne sa z racemických zmesí reakciou s opticky aktívnymi deliacimi činidlami vytvárajú diastereoméry.

Je samozrejme tiež možné opticky aktívne zlúčeniny všeobecného vzorca (I) získať opísanými spôsobmi, pričom sa vychádza z východiskových látok, ktoré sú už same osebe opticky aktívne.

Všeobecný vzorec (I) zahŕňa všetky stereoizoméry a ich zmesi, napríklad racemáty.

Vynález sa tiež týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca (I) a/alebo ich farmaceuticky vhodných solí na výrobu farmaceutických prostriedkov najmä nechemickou cestou. Na tento účel sa premieňajú na vhodnú dávkovaciu formu spolu s aspoň jedným činidlom zo súboru zahŕňajúceho pevné, kvapalné a/alebo polokvapalné nosiče alebo pomocné látky, prípadne v kombinácii s aspoň jednou ďalšou účinnou látkou.

Podstatou vynálezu sú tiež liečivá všeobecného vzorca (I) a ich fyziologicky vhodné soli ako činidlá brzdiace fosfodiesterázu IV.

Podstatou vynálezu sú tiež farmaceutické prostriedky obsahujúce aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca (I) a/alebo jej farmaceuticky vhodnú soľ.

Prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako nosiče prichádzajú do úvahy anorganické alebo organické látky, ktoré sú vhodné na enterálne (napríklad orálne) alebo na parenterálne alebo topické podávanie a ktoré nereagujú so zlúčeninami všeobecného vzorca (I), ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylalkoholy, polyetylénglykoly, glycerintriacetát, želatína, uhl'ohydráty, ako laktóza alebo škroby, stearan horečnatý, mastenec, lanolín a vazelína. Na orálne použitie sú vhodné najmä tablety, dražé, kapsuly, pilulky, prášky, granuláty, sirupy, šŕavy alebo kvapky, na rektálne použitie čapky, na parenterálne použitie roztoky, najmä olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, na topické použitie masti, krémy alebo púdre. Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu napríklad používať na

prípravu vstrekovateľných prostriedkov. Prostriedky sa môžu sterilizovať a/alebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú lubrikačné činidlá, konzervačné, stabilizačné činidlá a/alebo namačadlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, tlmivé roztoky, farbivá, chuťové prísady a/alebo aromatické látky. Prípadne môžu obsahovať ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich fyziologicky neškodné soli sa môžu používať na boj proti chorobám, pri ktorom je žiaduce zvyšovať hladinu cAMP (cyklo-adenozín-monofosfátu) na brzdenie alebo bránenie zápalom a svalovým napätiam. Sú osobitne vhodné na ošetrovanie alergií, astmy, chronickej bronchitis, atopické dermatitis, psoriázy a iných ochorení pokožky a na ošetrovanie autoimunitných ochorení.

Výraz „spracovanie obvyklým spôsobom“ v nasledujúcich príkladoch praktického rozpracovania znamená:

Prípadne sa pridáva voda, prípadne podľa konštitúcie konečného produktu sa nastavuje hodnota pH na 2 až 10, reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom alebo dichlórmetánom, uskutočňuje sa oddelenie, vysušenie organickej fázy siranom sodným, filtrácia, odparenie a čistenie chromatografiou na silikagéli a/alebo kryštalizáciou. Teploty sa vždy uvádzajú v °C.

Vynález objasňujú, žiadnym spôsobom však neobmedzujú nasledujúce príklady praktického rozpracovania.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Zmieša sa suspenzia 4,70 g 6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu („A“) v 150 ml tetrahydrofuránu s 2,24 g kálium-terc.-butylatu a mieša sa počas 30 minút. Pridajú sa 4,32 g 4-nitrobenzylchloridu a mieša sa ďalej 10 hodín pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni a zmes sa spracuje obvyklým spôsobom. Získa sa 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 126 °C.

Obdobne sa získa reakciou „A“

s 3-nitrobenzylchloridom
2-(3-nitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 122 °C,
s 2-nitrobenzylchloridom
2-(2-nitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 2,3-dinitrobenzylchloridom
2-(2,3-dinitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 2,4-dinitrobenzylchloridom
2-(2,4-dinitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 2-metoxibenzylchloridom
2-(2-metoxibenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 4-metoxibenzylchloridom
2-(4-metoxibenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 2-chlórbenzylchloridom
2-(2-chlórbenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 2,6-dichlórbenzylchloridom
2-(2,6-dichlórbenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 4-kyánbenzylchloridom

2-(4-kyánbenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 4-karboxybenzylchloridom
2-(4-karboxybenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Príklad 2

Obdobne ako podľa príkladu 1 sa získa reakciou 6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu („B“) s 4-nitrobenzylchloridom 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Obdobne sa získa reakciou („B“) s 3-nitrobenzylchloridom

2-(3-nitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 2-nitrobenzylchloridom
2-(2-nitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 2,3-dinitrobenzylchloridom
2-(2,3-dinitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 2,4-dinitrobenzylchloridom
2-(2,4-dinitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 2-metoxibenzylchloridom
2-(2-metoxibenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 4-metoxibenzylchloridom
2-(4-metoxibenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 2-chlórbenzylchloridom
2-(2-chlórbenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 2,6-dichlórbenzylchloridom
2-(2,6-dichlórbenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 4-kyánbenzylchloridom
2-(4-kyánbenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 4-karboxybenzylchloridom
2-(4-karboxybenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Príklad 3

Obdobne ako podľa príkladu 1 sa získa reakciou 6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu („B“) s 4-nitrobenzylchloridom („C“) 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Obdobne sa získa reakciou („C“) s 6-(3-metoxi-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onom

2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-metoxi-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 6-(3-metoxi-4-fluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onom
2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-metoxi-4-fluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,4D
s 6-(3-difluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onom
2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-difluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s 6-(3-trifluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onom
2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-trifluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s 6-(3-fluórmetoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onom
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-fluórmetoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 s 6-(3-metoxý-4-etoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onom
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-metoxý-4-etoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 s 6-(3-etoxý-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onom
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-etoxý-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 s 6-(3-hydroxy-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onom
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-hydroxy-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 s 6-(4-metýlsulfonylfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onom
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(4-metýlsulfonylfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 s 6-(4-metýlénoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onom
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(4-metýlénoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 s 6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxý)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onom
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Příklad 4

V prítomnosti Raney-niklu sa hydrogenuje roztok 4,6 g 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu v 60 ml metanolu. Katalyzátor sa odfiltruje a roztok sa zahustí. Po prekryštalizovaní sa získa 2-(3-aminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 184 °C.

Obdobne sa získa hydrogenáciou

2-(3-nitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(3-aminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 140 °C,
 2-(2-nitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(2-aminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(2,3-dinitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(2,3-diaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(2,4-dinitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(2,4-diaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(4-aminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(3-nitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(3-aminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 49 °C,
 2-(2-nitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(2-aminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(2,3-dinitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu

2-(2,3-diaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(2,4-dinitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(2,4-diaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-metoxý-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(4-aminobenzyl)-6-(3-metoxý-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-metoxý-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(4-aminobenzyl)-6-(3-metoxý-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-metoxý-4-fluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(4-aminobenzyl)-6-(3-metoxý-4-fluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-difluórmetoxy-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(4-aminobenzyl)-6-(3-difluórmetoxy-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-trifluórmetoxy-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(4-aminobenzyl)-6-(3-trifluórmetoxy-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-fluórmetoxy-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(4-aminobenzyl)-6-(3-fluórmetoxy-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-metoxý-4-etoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(4-aminobenzyl)-6-(3-metoxý-4-etoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-etoxý-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(4-aminobenzyl)-6-(3-etoxý-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3-hydroxy-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(4-aminobenzyl)-6-(3-hydroxy-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(4-metýlsulfonylfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(4-aminobenzyl)-6-(4-metýlsulfonylfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(4-nitrobenzyl)-6-(4-metýlénoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(4-aminobenzyl)-6-(4-metýlénoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(3-nitrobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(3-aminobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxýfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 109 °C,
 2-(4-nitrofenetyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(4-aminofenetyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
 2-(4-nitrofenetyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
 2-(4-aminofenetyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

2-(3-nitrobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu

2-(3-aminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 112 °C.

Príklad 5

Do chladeného roztoku 1,2 g hydroxidu sodného v 100 ml vody sa za miešania pridá 10 g 2-(4-kyánbenzyl)-6-(3,4-dihydroxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu a mieša sa počas 10 hodín. Zmes sa opatrne zahrieva za prebublávania vzduchom. Potom sa pridá ochladená kyselina sírová a voda. Spracuje sa obvyklým spôsobom a získa sa 2-(4-karboxybenzyl)-6-(3,4-dihydroxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Príklad 6

Zmieša sa roztok 3,0 g 2-(4-aminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu („D“) a 0,75 ml pyridínu v 80 ml dichlórmetánu s 1,0 g chloridu kyseliny maslovej a mieša sa počas jednej hodiny. Rozpúšťadlo sa odstráni a zmes sa spracuje obvyklým spôsobom. Po prekrystalizovaní sa získa 2-(4-butyryl-aminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 148 °C.

Obdobne sa získa reakciou „D“ s acetylchloridom
2-(4-acetamidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 183 °C,
s trifluóracetylchloridom
2-(4-trifluóracetamidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 210 °C,
s metylsulfonfylchloridom
2-(4-metylsulfonamidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 138 °C,
s propionylchloridom
2-(4-propionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 176 °C,
s 2,2-dimetylpropionylchloridom
2-(4-(2,2-dimetyl)propionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 155 °C,
s terc.-butyrylchloridom
2-(4-terc.-butyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s izobutyrylchloridom
2-(4-izobutyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metylesterom kyseliny chlórnavčej
2-(4-metoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pivalylchloridom
2-(4-pivalylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chloridom kyseliny cyklopentánkarboxylovej
2-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s etylesterom kyseliny chlórnavčej
2-(4-etoxykarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on, s teplotou topenia 147 °C,
s metoxalylchloridom
2-(4-metoxalylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chlórformamidom
2-(4-ureidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentanoylchloridom

2-(4-pentanoylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s hexanoylchloridom

2-(4-hexanoylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentafluóropionylchloridom
2-(4-pentafluóropionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Obdobne sa získa reakciou 2-(4-aminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu s acetylchloridom
2-(4-acetamidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s trifluóracetylchloridom
2-(4-trifluóracetamidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 133 °C,
s metylsulfonfylchloridom
2-(4-metylsulfonamidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s propionylchloridom
2-(4-propionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 81 °C,
s 2,2-dimetylpropionylchloridom
2-(4-(2,2-dimetyl)propionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s terc.-butyrylchloridom
2-(4-terc.-butyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s butyrylchloridom
2-(4-butyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 117 °C,
s izobutyrylchloridom
2-(4-izobutyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metylesterom kyseliny chlórnavčej
2-(4-metoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 144 °C,
s pivalylchloridom
2-(4-pivalylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chloridom kyseliny cyklopentánkarboxylovej
2-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s etylesterom kyseliny chlórnavčej
2-(4-etoxykarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 154 °C,
s metoxalylchloridom
2-(4-metoxalylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chlórformamidom
2-(4-ureidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentanoylchloridom
2-(4-pentanoylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s hexanoylchloridom
2-(4-hexanoylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentafluóropionylchloridom
2-(4-pentafluóropionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Obdobne sa získa reakciou 2-(4-aminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu s acetylchloridom

2-(4-acetamidobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s trifluóracetylchloridom
2-(4-trifluóracetamidobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 133 °C,
s metylsulfonfylchloridom
2-(4-metylsulfonamidobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s propionylchloridom
2-(4-propionylaminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s butyrylchloridom
2-(4-butyrylamínobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s izobutyrylchloridom
2-(4-izobutyrylamínobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metylesterom kyseliny chlórnavčej
2-(4-metoxycarbonylamínobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pivalylchloridom
2-(4-pivalylaminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chloridom kyseliny cyklopentánkarboxylovej
2-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s etylesterom kyseliny chlórnavčej
2-(4-etoxykarbonylamínobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metoxalylchloridom
2-(4-metoxalylaminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chlórformamidom
2-(4-ureidobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentanoylchloridom
2-(4-pentanoylamínobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s hexanoylchloridom
2-(4-hexanoylamínobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentafluórpropionylchloridom
2-(4-pentafluórpropionylaminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.
Obdobne sa získa reakciou 2-(4-aminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
s acetylchloridom
2-(4-acetamidobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s trifluóracetylchloridom
2-(4-trifluóracetamidobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 162 °C,
s metylsulfonfylchloridom
2-(4-metylsulfonamidobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s propionylchloridom
2-(4-propionylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 69 °C,
s 2,2-dimetylpropionylchloridom
2-(4-(2,2-dimetyl)propionylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s terc.-butyrylchloridom

2-(4-terc.-butyrylamínobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s butyrylchloridom
2-(4-butyrylamínobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s izobutyrylchloridom
2-(4-izobutyrylamínobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metylesterom kyseliny chlórnavčej
2-(4-metoxycarbonylamínobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pivalylchloridom
2-(4-pivalylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chloridom kyseliny cyklopentánkarboxylovej
2-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s etylesterom kyseliny chlórnavčej
2-(4-etoxykarbonylamínobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 73 °C,
s metoxalylchloridom
2-(4-metoxalylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chlórformamidom
2-(4-ureidobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentanoylchloridom
2-(4-pentanoylamínobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s hexanoylchloridom
2-(4-hexanoylamínobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentafluórpropionylchloridom
2-(4-pentafluórpropionylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.
Obdobne sa získa reakciou 2-(4-aminofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
s acetylchloridom
2-(4-acetamidofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s trifluóracetylchloridom
2-(4-trifluóracetamidofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metylsulfonfylchloridom
2-(4-metylsulfonamidofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s propionylchloridom
2-(4-propionylaminofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s butyrylchloridom
2-(4-butyrylamínofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s izobutyrylchloridom
2-(4-izobutyrylamínofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metylesterom kyseliny chlórnavčej
2-(4-metoxycarbonylamínofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pivalylchloridom
2-(4-pivalylaminofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chloridom kyseliny cyklopentánkarboxylovej
2-(4-cyklopentylkarbamoylfenetyl)-6-(3,4-dimetoxifyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s etylesterom kyseliny chlórnavčej

2-(4-etoxykarbonylamino-fenetyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metoxalylchloridom
2-(4-metoxalylamino-fenetyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chlórformamidom
2-(4-ureidofenetyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentanoylchloridom
2-(4-pentanoylamino-fenetyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s hexanoylchloridom
2-(4-hexanoylamino-fenetyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentafluórpropionylchloridom
2-(4-pentafluórpropionylamino-fenetyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Obdobne sa získa reakciou 2-(3-aminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu s acetylchloridom

2-(3-acetamidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s trifluóracetylchloridom
2-(3-trifluóracetamidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 142 °C,
s metylsulfonfylchloridom
2-(3-metylsulfonamidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s propionylchloridom
2-(3-propionylamino-benzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 126 °C,
s butyrylchloridom
2-(3-butylamino-benzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s izobutyrylchloridom
2-(3-izobutyrylamino-benzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metylesterom kyseliny chlórmravčej
2-(3-metoxylamino-benzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pivalylchloridom
2-(3-pivalylamino-benzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chlórformamidom
2-(3-cyklopentylkarbamoyl-benzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s etylesterom kyseliny chlórmravčej
2-(3-etoxykarbonylamino-benzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 54 °C,
s metoxalylchloridom
2-(3-metoxalylamino-benzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chlórformamidom
2-(3-ureidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentanoylchloridom
2-(3-pentanoylamino-benzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s hexanoylchloridom
2-(3-hexanoylamino-benzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentafluórpropionylchloridom
2-(3-pentafluórpropionylamino-benzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Obdobne sa získa reakciou 2-(4-aminobenzyl)-6-(3-fluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu

s acetylchloridom

2-(4-acetamidobenzyl)-6-(3-fluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s trifluóracetylchloridom
2-(4-trifluóracetamidobenzyl)-6-(3-fluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 133 °C,
s metylsulfonfylchloridom
2-(4-metylsulfonamidobenzyl)-6-(3-fluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s propionylchloridom
2-(4-propionylamino-benzyl)-6-(3-fluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s butyrylchloridom
2-(4-butylamino-benzyl)-6-(3-fluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s izobutyrylchloridom
2-(4-izobutyrylamino-benzyl)-6-(3-fluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metylesterom kyseliny chlórmravčej
2-(4-metoxylamino-benzyl)-6-(3-fluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pivalylchloridom
2-(4-pivalylamino-benzyl)-6-(3-fluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chlórformamidom
2-(4-ureidobenzyl)-6-(3-fluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentanoylchloridom
2-(4-pentanoylamino-benzyl)-6-(3-fluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s hexanoylchloridom
2-(4-hexanoylamino-benzyl)-6-(3-fluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentafluórpropionylchloridom
2-(4-pentafluórpropionylamino-benzyl)-6-(3-fluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Obdobne sa získa reakciou 2-(4-aminobenzyl)-6-(3-difluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu s acetylchloridom

2-(4-acetamidobenzyl)-6-(3-difluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s trifluóracetylchloridom
2-(4-trifluóracetamidobenzyl)-6-(3-difluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metylsulfonfylchloridom
2-(4-metylsulfonamidobenzyl)-6-(3-difluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s propionylchloridom
2-(4-propionylamino-benzyl)-6-(3-difluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s butyrylchloridom
2-(4-butylamino-benzyl)-6-(3-difluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s izobutyrylchloridom
2-(4-izobutyrylamino-benzyl)-6-(3-difluórmetoxy-4-metoxifenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metylesterom kyseliny chlórmravčej

2-(4-metylsulfonamidobenzyl)-6-(3-metoxi-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s propionylchloridom
2-(4-propionylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s butyrylchloridom
2-(4-butyrylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s izobutyrylchloridom
2-(4-izobutyrylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metylesterom kyseliny chlórnavčej
2-(4-metoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pivalylchloridom
2-(4-pivalylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chloridom kyseliny cyklopentánkarboxylovej
2-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-6-(3-metoxi-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s etylesterom kyseliny chlórnavčej
2-(4-etoxykarbonylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metoxalylchloridom
2-(4-metoxalylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chlórformamidom
2-(4-ureidobenzyl)-6-(3-metoxi-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentanoylchloridom
2-(4-pentanoylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s hexanoylchloridom
2-(4-hexanoylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentafluórpropionylchloridom
2-(4-pentafluórpropionylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-difluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.
Obdobne sa získa reakciou 2-(4-aminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu
s acetylchloridom
2-(4-acetamidobenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s trifluóracetylchloridom
2-(4-trifluóracetamidobenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metylsulfonylchloridom
2-(4-metylsulfonamidobenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s propionylchloridom
2-(4-propionylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s butyrylchloridom
2-(4-butyrylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s izobutyrylchloridom
2-(4-izobutyrylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metylesterom kyseliny chlórnavčej
2-(4-metoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pivalylchloridom
2-(4-pivalylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chloridom kyseliny cyklopentánkarboxylovej

2-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s etylesterom kyseliny chlórnavčej
2-(4-etoxykarbonylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metoxalylchloridom
2-(4-metoxalylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chlórformamidom
2-(4-ureidobenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentanoylchloridom
2-(4-pentanoylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s hexanoylchloridom
2-(4-hexanoylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentafluórpropionylchloridom
2-(4-pentafluórpropionylaminobenzyl)-6-(3-metoxi-4-trifluórmetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Obdobne sa získa reakciou 2-(4-aminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu s teplotou 120 °C
s acetylchloridom
2-(4-acetamidobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 170 °C,
s trifluóracetylchloridom
2-(4-trifluóracetamidobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metylsulfonylchloridom
2-(4-metylsulfonamidobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s propionylchloridom
2-(4-propionylaminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s butyrylchloridom
2-(4-butyrylaminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s izobutyrylchloridom
2-(4-izobutyrylaminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s metylesterom kyseliny chlórnavčej
2-(4-metoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pivalylchloridom
2-(4-pivalylaminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chloridom kyseliny cyklopentánkarboxylovej
2-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s etylesterom kyseliny chlórnavčej
2-(4-etoxykarbonylaminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 128 °C,
s metoxalylchloridom
2-(4-metoxalylaminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s chlórformamidom
2-(4-ureidobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s pentanoylchloridom
2-(4-pentanoylaminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,
s hexanoylchloridom
2-(4-hexanoylaminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s pentafluórpropionylchloridom

2-(4-pentafluórpropionylaminobenzyl)-6-(3-etoxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Obdobne sa získa reakciou 2-(4-aminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu

s acetylchloridom

2-(4-acetamidobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s trifluóracetylchloridom

2-(4-trifluóracetamidobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s metylsulfonylchloridom

2-(4-metylsulfonamidobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s propionylchloridom

2-(4-propionylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s 2,2-dimetylpropionylchloridom

2-(4-(2,2-dimetyl)propionylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s terc.-butyrylchloridom

2-(4-terc.-butyrylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s butyrylchloridom

2-(4-butyrylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s izobutyrylchloridom

2-(4-izobutyrylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s metylesterom kyseliny chlórmravčej

2-(4-metoxykarbonylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s pivalylchloridom

2-(4-pivalylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s chloridom kyseliny cyklopentánkarboxylovej

2-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s etylesterom kyseliny chlórmravčej

2-(4-etoxykarbonylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s metoxalylchloridom

2-(4-metoxalylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s chlórformamidom

2-(4-ureidobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s pentanoylchloridom

2-(4-pentanoylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s hexanoylchloridom

2-(4-hexanoylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s pentafluórpropionylchloridom

2-(4-pentafluórpropionylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyl-oxy-4-metoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Obdobne sa získa reakciou 2-(4-aminofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu

s acetylchloridom

2-(4-acetamidofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s trifluóracetylchloridom

2-(4-trifluóracetamidofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s metylsulfonylchloridom

2-(4-metylsulfonamidofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-

-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s propionylchloridom

2-(4-propionylaminofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-

-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 69 °C,

s butyrylchloridom

2-(4-butyrylaminofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-

-tetrahydropyridazín-3-on,

s izobutyrylchloridom

2-(4-izobutyrylaminofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-

-tetrahydropyridazín-3-on,

s metylesterom kyseliny chlórmravčej

2-(4-metoxykarbonylaminofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-

-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s pivalylchloridom

2-(4-pivalylaminofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-

-tetrahydropyridazín-3-on,

s chloridom kyseliny cyklopentánkarboxylovej

2-(4-cyklopentylkarbamoylfenetyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-

-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s etylesterom kyseliny chlórmravčej

2-(4-etoxykarbonylaminofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-

-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s metoxalylchloridom

2-(4-metoxalylaminofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-

-tetrahydropyridazín-3-on,

s chlórformamidom

2-(4-ureidofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s pentanoylchloridom

2-(4-pentanoylaminofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-

-tetrahydropyridazín-3-on,

s hexanoylchloridom

2-(4-hexanoylaminofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-

-tetrahydropyridazín-3-on,

s pentafluórpropionylchloridom

2-(4-pentafluórpropionylaminofenetyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Obdobne sa získa reakciou 2-(3-aminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu

s acetylchloridom

2-(3-acetamidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 105 °C,

s trifluóracetylchloridom

2-(3-trifluóracetamidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 136 °C,

s metylsulfonylchloridom

2-(3-metylsulfonamidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-

-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 177 °C,

s propionylchloridom

2-(3-propionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 152 °C,

s 2,2-dimetylpropionylchloridom

2-(3-(2,2-dimetyl)propionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s terc.-butyrylchloridom

2-(3-terc.-butyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-

-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s butyrylchloridom

2-(3-butyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-2,3,4,5-

-tetrahydropyridazín-3-on,

s izobutyrylchloridom

2-(3-izobutyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-

-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s metylesterom kyseliny chlórmravčej

2-(3-metoxykarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxifenyl)-

-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s pivalylchloridom

2-(3-pivalylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s chloridom kyseliny cyklopentánkarboxylovej

2-(3-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s etylesterom kyseliny chlórnavčej

2-(3-etoxykarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 179 °C,

s metoxalylchloridom

2-(3-metoxalylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s chlórformamidom

2-(3-ureidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s pentanoylchloridom

2-(3-pentanoylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s hexanoylchloridom

2-(3-hexanoylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s pentafluórpropionylchloridom

2-(3-pentafluórpropionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Obdobne sa získa reakciou 2-(3-aminobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-onu

s acetylchloridom

2-(3-acetamidobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s trifluóracetylchloridom

2-(3-trifluóracetamidobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 70 °C,

s metylsulfonfylchloridom

2-(3-metylsulfonamidobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s propionylchloridom

2-(3-propionylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 113 °C,

s 2,2-dimetylpropionylchloridom

2-(3-(2,2-dimetyl)propionylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s terc.-butyrylchloridom

2-(3-terc-butyrylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s butyrylchloridom

2-(3-butyrylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s izobutyrylchloridom

2-(3-izobutyrylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s metylesterom kyseliny chlórnavčej

2-(3-metoxylkarbonylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s pivalylchloridom

2-(3-pivalylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s chloridom kyseliny cyklopentánkarboxylovej

2-(3-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s etylesterom kyseliny chlórnavčej

2-(3-etoxykarbonylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 153 °C,

s metoxalylchloridom

2-(3-metoxalylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s chlórformamidom

2-(3-ureidobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s pentanoylchloridom

2-(3-pentanoylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s hexanoylchloridom

2-(3-hexanoylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

s pentafluórpropionylchloridom

2-(3-pentafluórpropionylaminobenzyl)-6-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Příklad 7

Zmieša sa roztok 2,4 g kyseliny 3-(3,4-dimetoxybenzoyl)propiónovej v 100 ml ľadovej kyseliny octovej s 1,7 g p-nitrobenzylhydrazínu a mieša sa dve hodiny pri teplote 100 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni, zmes sa spracuje obvyklým spôsobom a získa sa 2-(4-nitrobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on s teplotou topenia 126 °C.

Obdobne sa získa reakciou kyseliny 3-(3,4-dimetoxybenzoyl)propiónovej s 4-nitrofenylhydrazinom 2-(4-nitrofenyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

Nasledujúce príklady bližšie objasňujú farmaceutické prostriedky podľa vynálezu.

Příklad A

Injekčné fioly

Roztok 100 g účinnej zložky všeobecného vzorca (I) a 5 g dinátriumhydrogenfosfátu v 3 litroch dvakrát destilovanej vody sa nastaví na hodnotu pH 6,5 2N kyselinou chlorovodíkovou, sterilne sa sfiltruje a plní sa do injekčných fiol a lyofilizuje sa za sterilných podmienok, fioly sa uzatvoria sterilným spôsobom. Každá injekčná fiola obsahuje 5 mg účinnej látky.

Příklad B

Čapíky

Roztopí sa 20 g účinnej zložky všeobecného vzorca (I) so 100 g sójového lecitínu a s 1400 g kakaového masla, zmes sa leje do foriem a nechá sa schladnúť. Každý čapík obsahuje 20 mg účinnej látky.

Příklad C

Roztok

Pripraví sa roztok 1 g účinnej zložky všeobecného vzorca (I), 9,38 g dihydrátu nátriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinátriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkóniumchloridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH roztoku sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a sterilizuje sa ožiarením. Roztok sa používa vo forme očných kvapiek.

Příklad D

Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej zložky všeobecného vzorca (I) s 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Příklad E

Tablety

Zmes 1 kg účinnej zložky všeobecného vzorca (I), 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg masťenca

a 0,1 kg stearanu horečnatého sa lisovaním spracuje na tablety známym spôsobom, pričom každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky.

Príklad F

Dražé

Podobne ako podľa príkladu E sa lisujú tablety, ktoré sa potom známym spôsobom opatria povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

Príklad G

Kapsuly

2 kg účinnej látky všeobecného vzorca (I) sa plní známym spôsobom do tvrdých želatínových kapsúl tak, aby každá kapsula obsahovala 20 mg účinnej látky.

Príklad H

Ampulky

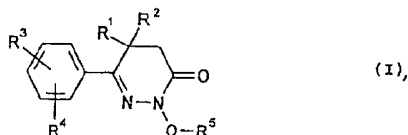
Roztok 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca (I) v 60 litroch dvakrát destilovanej vody sa sterilne filtruje, plní sa do ampuliek, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a za sterilných podmienok sa uzavrie. Každá ampulka obsahuje 10 mg účinnej látky.

Priemyslová využiteľnosť

Derivát arylalkylpyridazínónu ako účinná látka na výrobu farmaceutických prostriedkov, ktoré najmä brzdia fosfodiesterázu IV a sú vhodné napríklad na ošetrovanie alergických a zápalových ochorení, autoimunitných ochorení a odmietacích reakcií pri transplantáciách. Môžu sa tiež používať pri poruchách pamäti.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Derivát arylalkylpyridazínónu všeobecného vzorca (I)



kde znamená

R^1 a R^2 od seba nezávisle atóm vodíka alebo skupinu symbolu A,

R^3 a R^4 od seba nezávisle hydroxylovú skupinu, skupinu $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, Hal, metyléndioxyskupinu, skupinu $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{10}$ alebo $NR^{10}R^{11}$,

R^5 fenylovú skupinu nesubstituovanú alebo s jedným, alebo s dvoma substituentmi symbolu R^6 a/alebo R^7 ,

Q alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo chýba, R^6 a R^7 od seba nezávisle $-NH_2$, $-NR^8R^9$, $-NHR^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, Hal, $-CN$, $-OA$, $-COOH$ alebo $-COOA$,

R^8 a R^9 od seba nezávisle atóm vodíka, acylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným až piatimi atómami fluóru a/alebo chlóru, skupinu $-COOA$, $-SO_2A$, $-SO_2A$, $-CONH_2$, $-CONHA$, $-CONA_2$, $-CO-COOH$, $-CO-COOA$, $-CO-CONH_2$, $-CO-CONHA$ alebo $-CO-CONA_2$,

A alkyllovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným až piatimi atómami fluóru a/alebo chlóru,

R^{10} a R^{11} od seba nezávisle skupinu A, cykloalkyllovú skupinu so 3 až 7 atómami uhlíka, metylencykloalkyllovú sku-

pinu s 4 až 8 atómami uhlíka alebo alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka a

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, a jeho fyziologicky vhodné soli.

2. Derivát arylalkylpyridazínónu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I) vo forme enantioméru.

3. Derivát arylalkylpyridazínónu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), ktorým je

a) 2-(4-etoxykarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

b) 2-(3-metylsulfonamidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

c) 2-(3-acetamidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

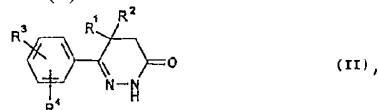
d) 2-(4-trifluoacetamidobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

e) 2-(4-etoxykarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

f) 2-(4-metoxykarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on,

g) 2-(4-butyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazín-3-on.

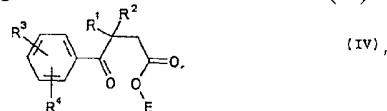
4. Spôsob prípravy derivátov arylalkylpyridazínónu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde jednotlivé symboly majú uvedený význam, a ich soli, **v y z n a - č u j ú c i s a t ý m**, že sa nechá reagovať zlučeninou všeobecného vzorca (II)



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú uvedený význam, so zlučeninou všeobecného vzorca (III)

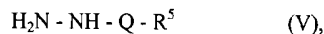


kde R^5 a Q majú uvedený význam a kde znamená X atóm chlóru alebo brómu, hydroxylovú skupinu alebo reaktívnu esterifikovanú hydroxylovú skupinu, alebo sa necháva reagovať zlučeninou všeobecného vzorca (IV)



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú uvedený význam, a kde znamená E atóm vodíka alebo alkyllovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

so zlučeninou všeobecného vzorca (V)



kde R^5 a Q majú uvedený význam, alebo

sa v zlučenině všeobecného vzorca (I) skupina R^5 premieňa na inú skupinu R^5 tým, že sa nitroskupina redukuje, primárna alebo sekundárna aminoskupina sa alkyluje alebo acyluje alebo sa kyanoskupina hydrolyzuje a/alebo sa prípadne zlučeninou, ktorá inak zodpovedá všeobecnému vzorcu (I) ale miesto skupiny symbolu R^3 a/alebo R^4 má jednu alebo dve voľné hydroxylové skupiny, necháva reagovať so zlučeninou všeobecného vzorca (R^3-X) alebo (R^4-X), kde R^3 , R^4 a X majú uvedený význam a/alebo sa zásada všeobecného vzorca (I) reakciou s kyselinou premieňa na svoju soľ.

5. Spôsob výroby farmaceutického prostriedku, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa derivát arylalkylpyridazínónu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I) a/alebo jeho fyziologicky vhodná soľ spracováva spolu s aspoň

jedným pevným, polokvapalným alebo kvapalným nosičom alebo pomocnou látkou na vhodnú dávkovaciú formu.

6. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje aspoň jeden derivát arylalkylpyridazinónu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I) a/alebo jeho fyziologicky vhodnú soľ.

7. Derivát arylalkylpyridazinónu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I) a/alebo jeho fyziologicky vhodná soľ na použitie ako liečivo.

8. Derivát arylalkylpyridazinónu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I) a/alebo jeho fyziologicky vhodná soľ na použitie ako činidlo brzdiace fosfodiesterázu IV.

9. Použitie derivátu arylalkylpyridazinónu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I) a/alebo jeho fyziologicky vhodnej soli na výrobu liečiva.

Koniec dokumentu
