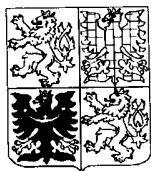


HLÁŠKA VYNÁLEZU

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

SKÁ
EPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 17.02.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 19.02.1998 10.11.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/37020 1998/319540

(33) Země priority: JP JP

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 16.08.2000
(Věstník č. 8/2000)

(86) PCT číslo: PCT/JP99/00688

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/42452

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 857

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 237/34

C 07 D 401/04

C 07 D 401/06

C 07 D 403/04

C 07 D 403/06

C 07 D 491/107

C 07 D 498/08

A 61 K 31/50

(71) Přihlašovatel:

EISAI CO., LTD., Tokyo, JP;

(72) Původce:

Watanabe Nobuhisa, Tsukuba-shi, JP;

Karibe Norio, Saitama, JP;

Miyazaki Kazuki, Tsukuba-shi, JP;

Ozaki Fumihiko, Ushiku-shi, JP;

Kamada Atsushi, Ushiku-shi, JP;

Miyazawa Shuhei, Ibaraki, JP;

Naoe Yoshimitsu, Tsukuba-shi, JP;

Kaneko Toshihiko, Ushiku-shi, JP;

Tsukada Itaru, Ushiku-shi, JP;

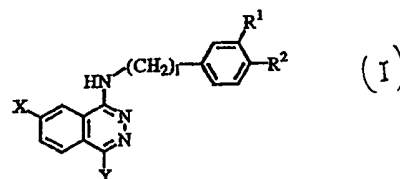
Nagakura Tadashi, Tsukuba-shi, JP;

Ishihara Hiroki, Tsukuba-shi, JP;

Kodama Kohtarou, Tsuchiura-shi, JP;

Adachi Hideyuki, Ibaraki, JP;

celé číslo 1 až 3; s tím, že je vyloučen případ, kdy I je 1 nebo 2, X je kyanoskupina, nitroskupina, nebo atom chloru, R¹ je atom chloru, R² je methoxyskupina a Y je 5- nebo 6-členný aminový kruh substituovaný hydroxylovou skupinou.



(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Ftalazinové deriváty a léčiva pro erektilní
dysfunkci**

(57) Anotace:

Předkládané řešení poskytuje ftalazinovou sloučeninu jako terapeutické činidlo pro erektilní dysfunkci, představovanou vzorcem I, její farmakologicky přijatelnou sůl nebo její hydrát, kde R¹ a R² jsou stejné nebo navzájem různé a představují atom halogenu, C1 až C4 alkylovou skupinu, C1 až C4 alkoxykupinu, která může být substituována atomem halogenu, kyanoskupinu; X představuje kyanoskupinu, nitroskupinu, atom halogenu, hydroxyiminovou skupinu, která může být substituována, nebo heteroarylovou skupinu, která může být substituována, alkenylovou skupinu, alkylovou skupinu, která může být substituována, alkenylovou skupinu, alkylovou skupinu, případně substituovaný 4- až 8-členný aminový kruh a cyklická aminová sloučenina je monocyklická sloučenina, bicyklická sloučenina nebo spirosloučenina; I je

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká ftalazinových sloučenin. Zejména se týká profylaktických a terapeutických činidel pro erektilní dysfunkci u samců a profylaktických a terapeutických činidel pro sexuální dysfunkci u samic nebo při bolestivé menstruaci.

Dosavadní stav techniky

Uvádí se, že počet latentních pacientů s erektilní dysfunkcí činí v Japonsku okolo 3 000 000. V USA se uvádí, že počet pacientů s erektilní dysfunkcí dosahuje 20 000 000 a že 15 % mužů mezi 50. a 60. rokem a 1/3 mužů více než 60-letých trpí touto nemocí. V této věkové skupině společnosti je pokládán pohlavní styk za příjemný a emoční. S ohledem na zlepšení kvality života se předpokládá, že v budoucnu bude erektilní dysfunkce představovat nejen medicínský problém ale také společenský problém. Tato nemoc je klasifikována mezi organickou impotenci, způsobenou chorobami v nervech, krevních žilách nebo svalech v penisu samotném nebo sexuálními hormonech a funkční (psychickou) impotenci způsobenou mentálními nebo psychologickými problémy. Existují tři faktory, které jsou nezbytné pro erekci, tj. zvýšení arteriálního průtoku krve v penisu, regulace prosakování krve z penilních cév a relaxace kavernózní tkáně. Erektilní dysfunkce se zvyšuje, jestliže je alespoň jedna z těchto podmínek inhibována.

Urologická léčba erektilní dysfunkce v současné době zahrnuje terapii léky a operaci penisové protézy s použitím penisového protézového zařízení.

Pokud se týká terapie léky, je možné injektovat do penisové kavernózní tkáně hydrochlorid papaverinu neb prostaglandin E1. Nicméně tato léčba je v současné době obtížná, protože v Japonsku není možné, aby si pacient aplikoval injekci sám a je nemožné v praxi jít k lékaři při každé souloži. Dále, injekce hydrochloridu papaverinu bude mít za následek, ačkoliv vyjimečně, bolestivý symbol zvaný

priapismus. Tak je léčba s existujícími léčivy prakticky nepoužitelná. Je proto urgentní vyvinout léčivou terapii, která je klinicky účinná v praxi.

V roce 1984 Bowman a Drummond uvedli, že inhibitor selektivní cyklické GMP fosfodiesterázy M&B22948 (zaprinast) zvyšuje cyklickou GMP v tkáních a uvolňuje odtahovač penisu (Cyclic GMP mediates neurogenic relaxation in the bovine retractor penis muscle, Br. J. Pharmacol., 81, 665-674, 1984). Následně další pracovníci uváděli jeden po druhém relaxaci penisové kavernozní tkáně zvýšením cyklické GMP v tkáních (Int. J. Impotence Res., 4, 85-93; J. Urol., 147, 1650-1655, 1992; a N. Engl. J. Med., 326, 90-94, 1992). Nicméně žádná z těchto sloučenin v těchto studiích nemůže být použita klinicky v důsledku slabé účinnosti.

Inhibitor fosfodiesterázy typu V je také účinný proti samičí sexuální dysfunkci.

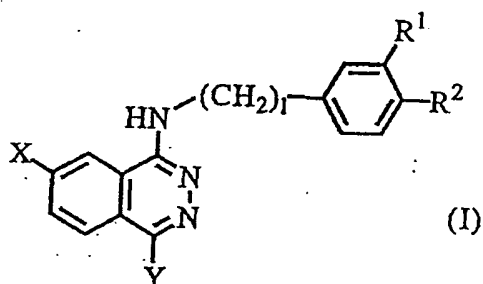
Ftalazinové sloučeniny mající inhibiční účinky na fosfodiesterázu typu V jsou popsány v WO9605176 (JP-A-8-225541), ale zde není žádný údaj o spirosloučeninách obsahujících atom dusíku nebo bicyklických a 6-členných heterocyklických sloučeninách, ani zde není žádný popis o prevenci a terapii erektilní dysfunkce.

Podstata vynálezu

Vynálezci předkládaného vynálezu provedli řadu studií a následně zjistili, že ftalazinové sloučeniny představované obecným vzorcem I vykazují vysokou selektivitu vůči fosfodiesteráze typu V, což je enzym, který degraduje cyklickou GMP a má na ni silný inhibiční účinek a vykazují silné relaxační působení na kavernózní tkáň v penisu se zvýšenou biologickou dostupností a mají vysokou bezpečnost, což kompletuje předkládaný vynález.

Předkládaný vynález se týká ftalazinových sloučenin, které nejsou specificky popsány v JP-A 8-225541, ftalazinových sloučenin, které nejsou zde navrhovány a dále způsobu přípravy těchto sloučenin.

Vynález se týká ftalazinové sloučeniny obecného vzorce I, její farmaceuticky přijatelné soli nebo hydrátu:

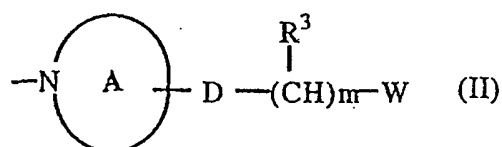


kde R^1 a R^2 jsou stejné nebo navzájem různé a znamenají atom halogenu, C1 až C4 alkylskupinu, která může být substituována atomem halogenu, hydroxyskupinu, C1 až C4 alkoxyskupinu, která může být substituována atomem halogenu nebo kyanoskupinu;

X znamená kyanoskupinu, nitroskupinu, atom halogenu, thiokarbamoylovou skupinu, hydroxyiminoskupinu, která může být substituována C1 až C4 alkylskupinou, aryl C1 až C4 alkylskupinu nebo karboxy C1 až C4 alkylskupinu nebo heteroarylskupinu, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybrané z následujících substitučních skupin A;

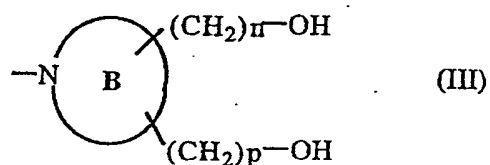
Y znamená

i) skupinu představovanou obecným vzorcem II:



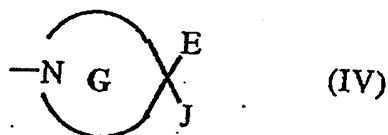
kde kruh A znamená 4- až 8-členný aminový kruh, který může být substituován methylskupinou a může mít dvojnou vazbu; D znamená jednoduchou vazbu nebo atom kyslíku; R^3 znamená atom vodíku, C1 až C4 alkylovou skupinu nebo atom halogenu; m znamená celé číslo 1 až 3; W znamená aminoskupinu, hydroxylovou skupinu, kyanoskupinu, karboxylovou skupinu, která může být chráněna nebo C1 až C4 alkoxyskupinu;

ii) skupinu představovanou obecným vzorcem III:



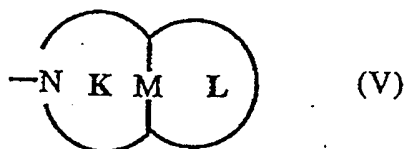
kde kruh B znamená 4- až 8-členný aminový kruh, který může být substituován methylskupinou a může mít dvojnou vazbu; a n a p jsou stejné nebo navzájem různé a znamenají celé číslo 0 až 3;

iii) skupinu představovanou obecným vzorcem IV:



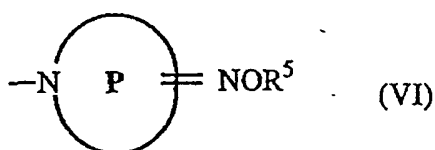
kde kruh G znamená 4- až 8-členný aminový kruh, který může být substituován methylskupinou a může mít dvojnou vazbu, E znamená hydroxylovou skupinu, atom halogenu, C1 až C4 alkylovou skupinu nebo C1 až C4 alkoxy skupinu, J znamená skupinu vzorce $-(CHR^4)_q-Q$ (kde R^4 znamená atom vodíku nebo C1 až C4 alkylovou skupinu, Q znamená hydroxylovou skupinu, atom halogenu, karboxylovou skupinu, která může obsahovat chránící skupinu, karbamoylovou skupinu nebo azolylovou skupinu neobsahující jiný heteroatom než atom dusíku, q je celé číslo 0 nebo 1 až 4) nebo E a J mohou tvořit 3- až 6-členný kruh společně s atomem uhlíku ke kterému jsou vázány a kruh případně obsahuje heteroatom a případně obsahuje substituční skupinu;

iv) skupinu představovanou obecným vzorcem V



kde M znamená jednoduchou vazbu nebo C1 až C4 alkylenovou skupinu, která může být substituována hydroxylovou skupinou, karboxylovou skupinou, C1 až C4 alkylovou skupinou nebo C1 až C4 alkoxy skupinou, kruh K znamená 5- až 8-členný aminový kruh tvořený společně s M a kruh L znamená 5- až 8-členný alkylový kruh, který může obsahovat substituční skupinu a může obsahovat atom kyslíku;

v) skupinu představovanou obecným vzorcem VI:



kde kruh P znamená 5- až 7-členný aminový kruh, a R^5 znamená atom vodíku nebo C1 až C4 alkylovou skupinu, která může být substituována atomem halogenu, hydroxylovou skupinu nebo karboxyskupinu;

vi) alkinylovou skupinu, alkenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu, přičemž všechny skupiny mohou obsahovat substituční skupinu;

vii) fenylovou skupinu, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybranými z následující substituční skupiny A; nebo

viii) pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, thienylovou skupinu, thiazolylovou skupinu nebo furylovou skupinu, přičemž všechny mohou být substituovány 1 až 3 substitučními skupinami z následující substituční skupiny A;

(substituční skupina A) C1 až C4 alkylová skupina která může být substituována atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo hydroxylovou skupinou; C1 až C4 alkoxykupina, která může být substituována atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo hydroxylovou skupinou; kyanoskupina; nitroskupina; karboxylová skupina, která může mít ochrannou skupinu; hydroxylová skupina, která může mít ochrannou skupinu; karbamoylová skupina, která může být substituována nižší alkylovou skupinou; atom halogenu; a aminoskupina, která může být substituována C1 až C4 acylovou skupinou, C1 až C4 alkylsulfonylovou skupinou nebo arylsulfonylovou skupinou, která může obsahovat substituční skupinu;

I je celé číslo 1 až 3;

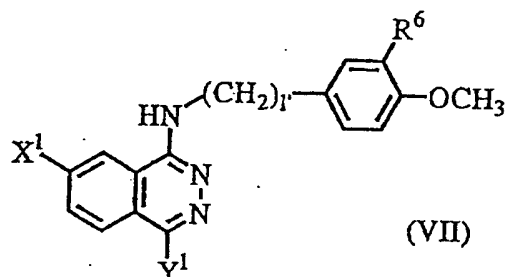
s tím, že následující případy jsou vyřazeny:

případ, kde I je 1 nebo 2, X je kyanoskupina, nitroskupina nebo atom chloru, R^1 je atom chloru, R^2 je methoxyskupina, kruh A je 5- nebo 6-členný aminový kruh, D je jednoduchá vazba, m je 0, a W je karboxylová skupina, která může mít ochrannou skupinu nebo C1 až C4 alkoxykupina; případ, kde I je 1, R^1 je atom chloru, R^2 je methoxyskupina, kruh A je nasycený 5- nebo 6-členný aminový kruh, D je jednoduchá vazba a W je hydroxylová skupina; případ, kde I je 1, kruh B je 5- nebo 6-členný aminový kruh a obě n a p jsou 0; případ, kde I je 1, E a Q jsou hydroxylové skupiny a q je 0; a případ, kde I je 1, X je atom chloru a Y je fenylová skupina substituovaná methoxyskupinou.

Dále, vynálezci předkládaného vynálezu zjistili, že sloučeniny následujícího obecného vzorce VII také vykazují silné relaxační působení na kavernoční tkáň ze

zvýšenou biologickou dostupností a mají vysokou bezpečnost. Tyto sloučeniny jsou rovněž zahrnuty do vynálezu.

Terapeutické činidlo pro erektilní dysfunkci zahrnuje ftalazinovou sloučeninu představovanou obecným vzorcem VII, její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její hydrát jako aktivní složku:

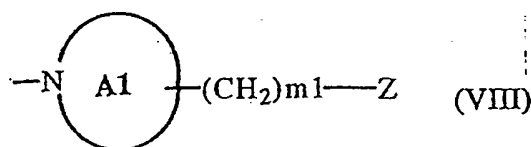


kde l' je celé číslo 1 až 3; R^6 znamená atom halogenu, C1 až C4 alkylovou skupinu, která může být substituována atomem halogenu nebo kyanovou skupinu;

X^1 znamená kyanoskupinu, nitroskupinu nebo atom halogenu;

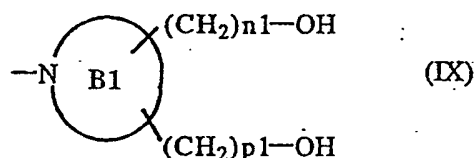
Y^1 znamená:

i) skupinu představovanou obecným vzorcem VIII:



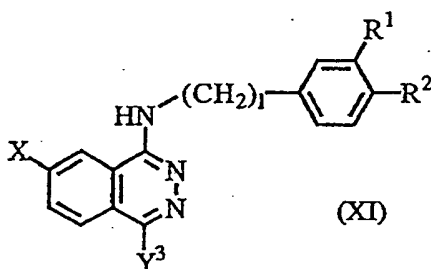
kde kruh A1 znamená 5- nebo 6-členný aminový kruh; m_1 znamená celé číslo 0 nebo 1 až 3; a znamená aminovou skupinu, hydroxylovou skupinu, která může mít ochrannou skupinu, karboxylovou skupinu, která může mít ochrannou skupinu, C1 až C4 alkoxyskupinu nebo kyanoskupinu;

ii) skupinu představovanou obecným vzorcem IX:

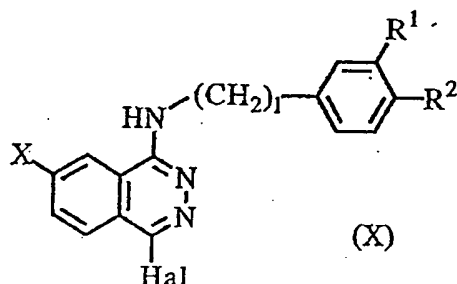


kde kruh B1 znamená 5- nebo 6-členný aminový kruh, n_1 a p_1 jsou celá čísla 0 nebo 1 až 3;

- iii) thiomorfolinovou skupinu, kde její morfolinová skupina nebo její atom síry mohou být oxidovány;
- iv) fenylovou skupinu, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybrané z následující substituční skupiny A1;
- v) heteroarylovou skupinu, která je pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina, thienylová skupina nebo furylová skupina, přičemž všechny mohou být substituovány 1 až 3 substituenty vybranými z následující substituční skupiny A1; nebo
- vi) skupinu obecného vzorce $-N(R^7)-(CH_2)_s-Het$, kde R^7 znamená nižší alkylovou skupinu, Het znamená pyridylovou skupinu nebo pyrimidylovou skupinu, přičemž všechny mohou být substituovány 1 až 3 substituenty vybranými z následujících substituční skupiny A1; a s je celé číslo 0 nebo 1 až 3;
- (substituční skupina A1) nižší alkylová skupina substituována atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo hydroxylovou skupinou; nižší alkoxykupina, která může být substituována atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo hydroxylovou skupinou; kyanoskupina; nitroskupina; karboxylová skupina, která může mít ochrannou skupinu; hydroxylová skupina, která může mít ochrannou skupinu; karbamoylová skupina, která může být substituována nižší alkylovou skupinou; atom halogenu; a fenylová skupina, která může být substituována alkylovou skupinou, alkoxykupinou, atomem halogenu nebo aminoskupinou.
- Předkládaný vynález poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce XI:



(kde X, Y³, R¹, R² a l mají stejný význam jak je definováno shora), který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce X:



(kde Hal znamená atom halogenu; a R^1 , R^2 a I a X mají stejný význam jak je uvedeno shora) se sloučeninou obecného vzorce $Y^3-B(OH)_2$ (kde Y^3 znamená fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, přičemž všechny mohou mít substituční skupinu vybranou ze shora uvedené substituční skupiny A1).

Předkládaný vynález poskytuje profylaktické a terapeutické činidlo pro erektilní dysfunkci, které zahrnuje jako aktivní složku ftalazinovou sloučeninu představovanou shora uvedeným obecným vzorcem I, její farmakologicky přijatelnou sůl nebo její hydrát. Dále vynález poskytuje profylaktické a terapeutické činidlo pro samičí sexuální dysfunkci nebo při bolestivé menstruaci, které zahrnuje jako aktivní složku ftalazinovou sloučeninu představovanou shora uvedeným vzorcem I nebo VII, jejich farmakologicky přijatelnou sůl nebo jejich hydrát.

Předkládaný vynález dále poskytuje farmaceutický prostředek, který zahrnuje farmakologicky nebo klinicky účinné množství ftalazinové sloučeniny představované shora uvedeným obecným vzorcem I nebo XI, jejich farmakologicky přijatelnou sůl nebo hydrát a farmakologicky přijatelný nosič.

Předkládaný vynález poskytuje metodu prevence nebo léčby erektilní dysfunkce, samičí sexuální dysfunkce nebo bolestivé menstruace, která zahrnuje podání pacientovi, který je sužován erektilní dysfunkcí, samičí sexuální dysfunkcí nebo bolestivou menstruací, farmakologicky nebo klinicky účinného množství ftalazinové sloučeniny představované shora uvedeným obecným vzorcem I nebo VII, jejich farmakologicky přijatelné soli nebo hydrátu.

V definicích uvedených v předkládaném vynálezu atom halogenu definovaný v X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , E, Q a v substitučních skupinách A a A1 znamená atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu.

C1 až C4 alkylová skupina definovaná v R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a v substitučních skupinách A a A1 znamená lineární nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, 1-methylpropyl a terc.butyl. C1 až C4 alkoxy skupiny definované v R^1 , R^2 a substitučních skupinách A a A1 znamenají skupiny odvozené od shora uvedených C1 až C4 alkylových skupin a takové skupiny zahrnují například methoxy skupinu, ethoxy skupinu, propoxy skupinu apod.

Ochranné skupiny v karboxylové skupině, která může mít ochrannou skupinu definovanou v Q, W, a substitučních skupinách A a A1 znamenají například nižší

alkylové skupiny, jako jsou methylová skupina, ethylová skupina a terc.butylová skupina; nižší alkylové skupiny substituované fenylovou skupinou, která může mít substituent, jako je p-methoxybenzyl, p-nitrobenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, difenylmethyl, trityl a fenethyl; halogenované nižší alkylové skupiny, jako 2,2,2-trichlorethyl a 2-jodethyl; nižší alkanoyloxy nižší alkylové skupiny, jako je pivaloyloxymethyl, acetoxymethyl, propionyloxymethyl, butyloxymethyl, valeryloxymethyl, 1-acetoxyethyl, 2-acetoxyethyl, 1-pivaloyloxyethyl a 2-pivaloyloxyethyl; vyšší alkanoyloxy nižší alkylové skupiny, jako je palmitoyloxyethyl, heptadekanoyloxymethyl a 1-palmitoyloxyethyl; nižší alkoxykarbonyloxy nižší alkylové skupiny jako je methoxykarbonyloxymethyl, 1-butoxykarbonyloxyethyl a 1-(isopropoxykarbonyloxy)ethyl; karboxy nižší alkylové skupiny jako je karboxymethyl a 2-karboxyethyl; heteroarylové skupiny, jako je 3-ftalidyl; benzoyloxy nižší alkylové skupiny případně obsahující substituent, jako je 4-glycyloxybenzoyloxymethyl; (substituované dioxolenové) nižší alkylové skupiny, jako je (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl; cykloalkyl substituované nižší alkanoyloxy nižší alkylové skupiny, jako je 1-cyklohexylacetyloxyethyl; a cykloalkyloxykarbonyloxy nižší alkylové skupiny, jako je 1-cyklohexyloxykarbonyloxyethyl. Stručně řečeno, kterákoliv skupina, která může být degradována jakýmkoliv způsobem in vivo na karboxylovou kyselinu může sloužit jako ochranná skupina pro karboxylovou skupinu.

Ochranné skupiny v hydroxylové skupině, která může mít ochrannou skupinu definovanou v substitučních skupinách A a A1 znamenají například acylové skupiny, jako je formylová skupina, acetylová skupina a benzoylová skupina; a nižší alkoxy-methylové skupiny, jako je 2-methoxyethoxymethylová skupina. Stručně řečeno, kterákoliv skupina, která může být degradována jakýmkoliv způsobem in vivo na hydroxylovou skupinu může sloužit jako ochranná skupina pro hydroxylovou skupinu.

Azolylová skupina, která neobsahuje jiný heteroatom než je dusík definovaná v Q znamená skupiny odvozené od pyrrolu, pyrazolu, imidazolu, triazolu, tetrazolu, indazolu, benzimidazolu a benzotriazolu.

V obecném vzorci IV je sloučenina vzniklá z kruhu tvořeného E a J společně s atomem uhlíku ke kterému jsou vázány a kruhu G spiro-sloučenina. Kruh, tvořený E a J společně s atomem uhlíku ke kterému jsou vázány zahrnuje cyklobutan, cyklopentan, cyklohexan, oxiran, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, butyrolakton a

butyrolaktam. Dále, substituční skupina na těchto kruzích zahrnuje hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, která může obsahovat shora uvedenou ochrannou skupinu, C1 až C4 alkylovou skupinu, která může být substituována hydroxylovou skupinou, jako je hydroxymethylová skupina a hydroxyethylová skupina, karbonylovou skupinu a atom halogenu, jako je atom fluoru a atom chloru.

V obecném vzorci V, bicyklický kruh, který v případě kdy M je C1 až C4 alkylenová skupina, je tvořen z kruhů K a L znamená, že je kondenzovaný kruh. Substituent na kruhu L zahrnuje hydroxylovou skupinu, karboxyskupinu, která může obsahovat shora uvedenou ochrannou skupinu, C1 až C4 alkylovou skupinu, která může být substituována hydroxylovou skupinou, jako je hydroxymethylová skupina a hydroxyethylová skupina, C1 až C4 alkyllovou skupinu, která může být substituovaná karboxylovou skupinou, jako je karboxymethylová skupina a karboxyethylová skupina, atom halogenu, jako je atom fluoru a atom chloru a vinylovou skupinu, atd.

Substituční skupiny v alkinylové skupině, alkenylové skupině nebo alkylové skupině, kde Y může mít substituční skupinu zahrnují C1 až C4 alkylové skupiny, jako je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina, sek.butylová skupina a terc.butylová skupina; skupiny odvozené od cykloalkanů, jako je cyklopropan, cyklobutan, cyklopentan a cyklohexan; C1 až C4 alkoxykupiny odvozené od shora uvedených C1 až C4 alkylových skupin, jako je methoxykupina, ethoxykupina a propoxykupina atd.; hydroxylovou skupinu; aminoskupinu, která může být substituována C1 až C4 alkylovou skupinou; cyklické aminy, které mohou být substituovány hydroxyskupinou, například aziridin, azetidin, pyrrolidin a piperidin; hydroxy C1 až C4 alkylové skupiny; hydroxy C1 až C4 alkoxykupiny; karboxyalkoxykupiny; a atomy halogenu, jako je atom fluoru a atom chloru.

V X, heteroarylová skupina zahrnuje skupiny odvozené od pyrrolu, pyrazolu, imidazolu, triazolu, tetrazolu, indazolu, benzimidazolu, benzotriazolu, thiazolu, isothiazolu, thiadiazolu, benzothiadiazolu, pyridinu, pyrimidinu, triazinu, chinolinu, isochinolinu, naftylidinu, ftalazinu atd.

V předkládaném vynálezu farmakologicky přijatelné soli zahrnují například soli s anorganickou kyselinou, jako je hydrochlorid, sulfát, hydrobromát a fosfát, a soli

s organickou kyselinou, jako je formiát, acetát, maleát, fumarát, tartát, methansulfonát, benzensulfonát a toluensulfonát.

V případě, že sloučeniny podle vynálezu mají asymetrický atom uhlíku, jsou rovněž zahrnuty do rozsahu předkládaného vynálezu.

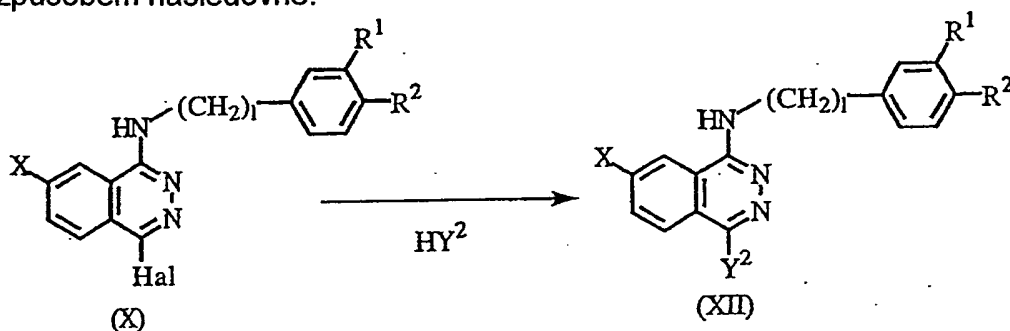
Dále, sloučeniny, které jsou metabolizovány in vivo za vzniku sloučenin podle vynálezu a sloučeniny tvořené přes metabolismus ze sloučenin podle vynálezu jsou rovněž zahrnuty do rozsahu předkládaného vynálezu.

Vzhledem ke své vynikající absorbovatelnosti a vzhledem ke svému trvalému působení, mohou být sloučeniny podle vynálezu nebo jejich farmakologicky přijatelné soli nebo jejich hydráty podávány perkutánně nebo intravenózně při léčbě bez použití přímé injekce do penilní kavernózní tkáně nebo zevních genitálií, což je činí úspěšné jako profylaktická a terapeutická činidla při erektilní dysfunkci a jako profylaktická a terapeutická činidla při samičí sexuální dysfunkci nebo bolesivé menstruaci.

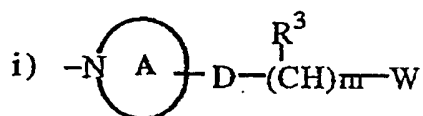
Ačkoliv dávka podání sloučenin podle vynálezu není nijak omezena, obecně se dospělým podává dávka od 5 μ g do 100 mg, výhodně od 10 do 1000 μ g v případě intravenózního podání nebo dávka od 1 do 1000 mg, výhodně 5 až 100 mg v případě orálního podání.

Výrobní postup 1

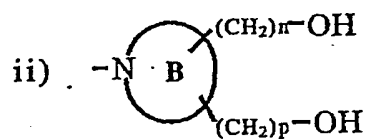
Postupy přípravy pro analogické sloučeniny ftalazinových sloučenin podle vynálezu nebo jejich farmakologicky přijatelných solí jsou popsány ve WO 9605176 (JP-A8-225541) a ftalazinové sloučeniny podle předkládaného vynálezu se připraví stejným způsobem následovně:



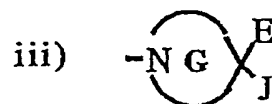
kde Y^2 je:



kde kruh A, D, R³, m a W mají význam definovaný shora;



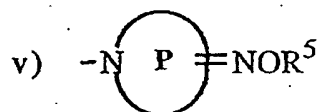
kde kruh B, n a p mají význam definovaný shora;



kde kruh G, E a J mají význam uvedený shora;



kde kruh K, kruh L a M mají význam uvedený shora; a

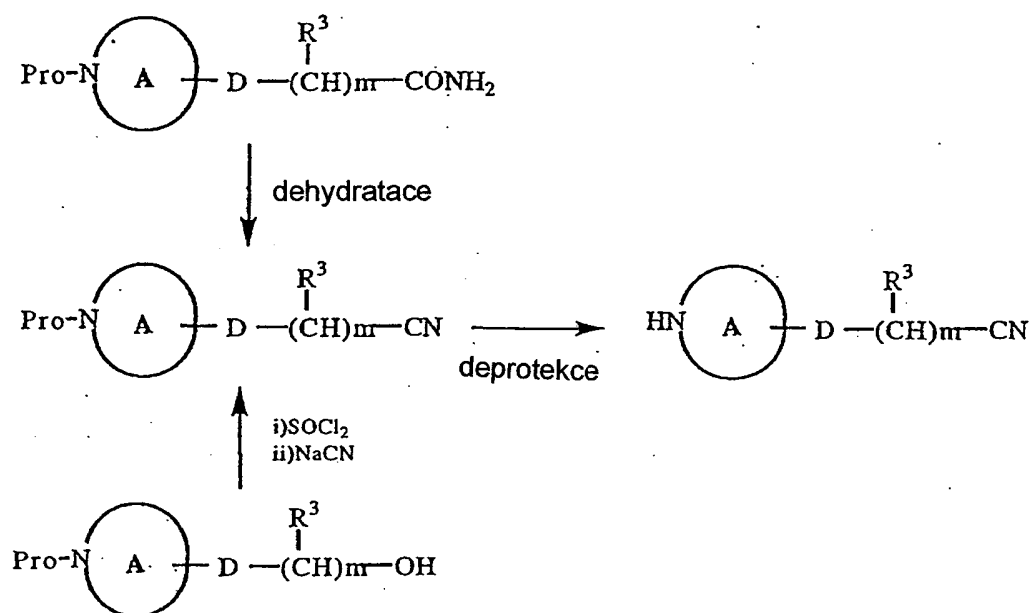


kde kruh P a R⁵ mají význam uvedený shora;

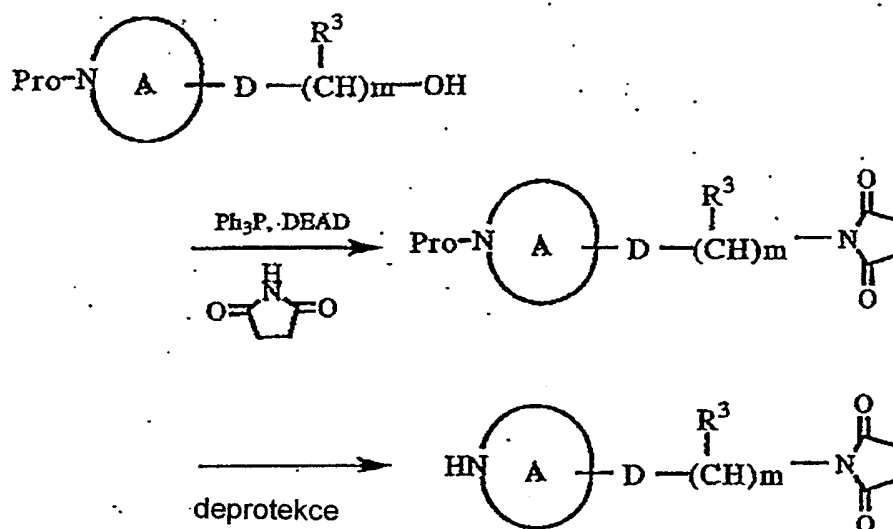
Hal je atom halogenu; a R¹ a R², I a X mají význam uvedený shora.

Při reakci, kde sloučenina je představována vzorcem X, reaguje s HY² v rozpouštědle, za získání sloučeniny představované vzorcem XII. Jako reakční rozpouštědlo je výhodné N-methyl-2-pyrrolidon, ale může se použít jakékoliv rozpouštědlo, které je inertní vůči reakci. Výhodné výsledky se získají použitím HY v přebytku vůči sloučenině X nebo použitím organické báze, jako je diisopropylethylamin nebo soli, jako je uhličitán draselný, uhličitán sodný nebo hydrogenuhličitán sodný. Reakční teplota je v rozsahu od teploty místnosti do teploty varu rozpouštědla, výhodně 100 °C nebo více.

Příprava HY^2 nezbytné pro přípravu sloučeniny, kde W je kyanoskupina, která není popsána ve WO 9605176 (JP-A 8-225541) se provede následujícím způsobem:

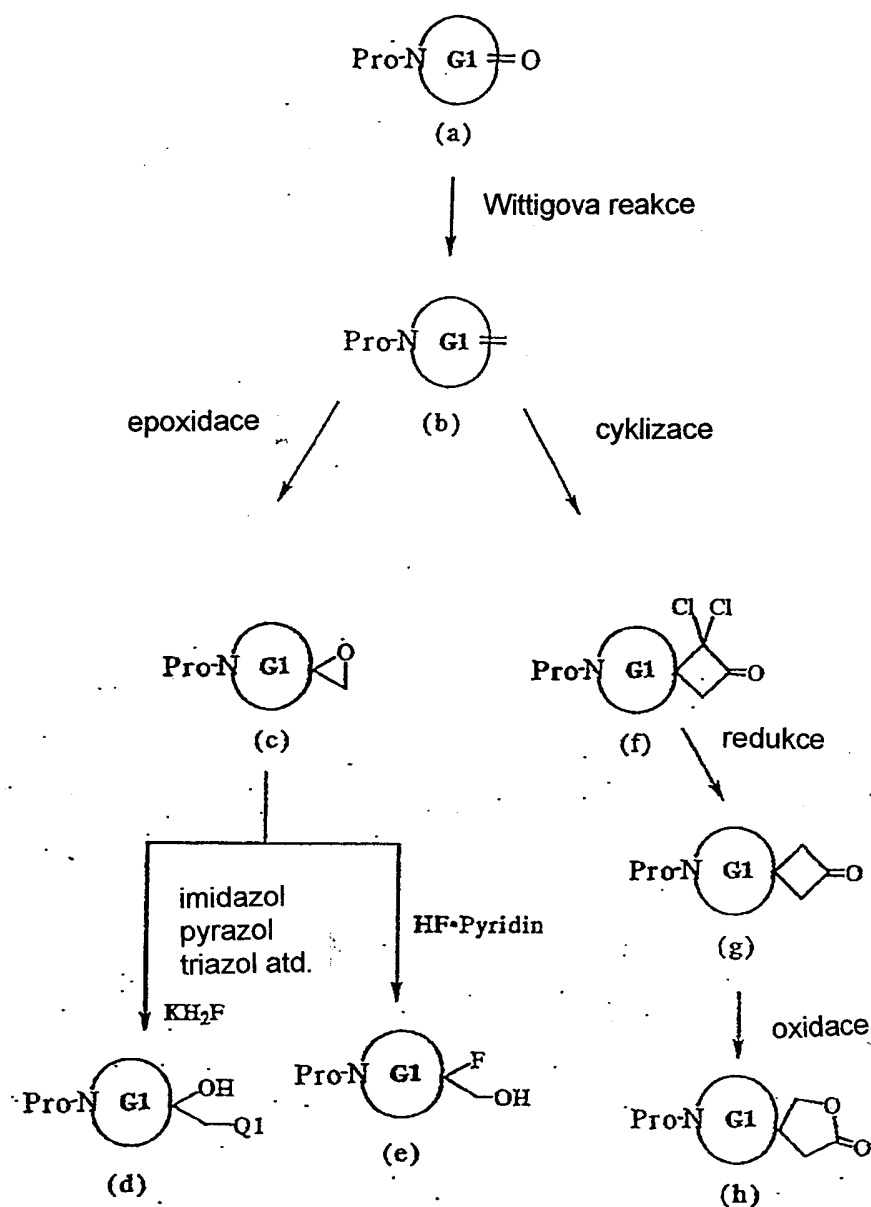


A v případě, kde W definované shora je aminoskupina, která není specificky popsána ve shora uvedené publikaci, kde je aminoskupina chráněna, se příprava a odstranění ochranné skupiny u HY^2 provede následovně:



V obecném vzorci I se HY^2 , kde Y znamená vzorec IV a V, může připravit za použití sloučeniny popsané ve WO 9806720 nebo za použití postupu tam popsáném.

1) Například, některé ze sloučenin představovaných obecným vzorcem IV se připraví následujícími postupy



kde G1 znamená 4- až 8-členný kruh; Q1 znamená pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl nebo atom fluoru; a Pro znamená ochrannou skupinu pro atom dusíku.

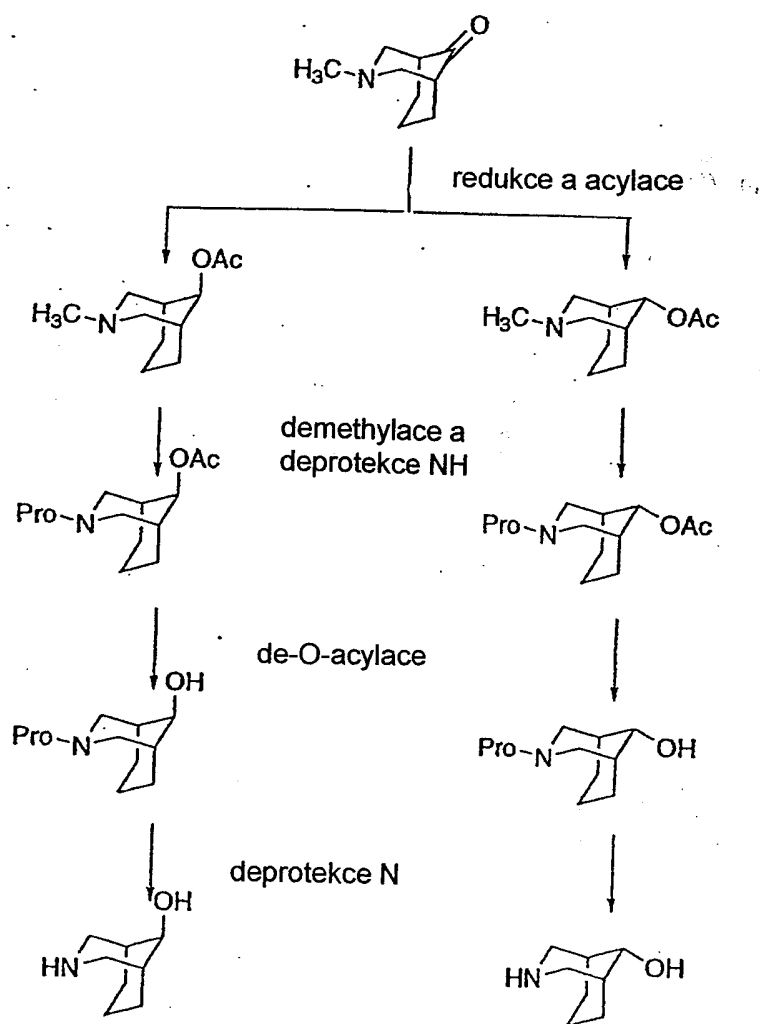
V rozpouštědle, jako je toluen, xylén, tetrahydrofuran se na methyltrifenylsulfoniumbromid působí bázi jako je terc.butoxid draselný nebo butyllithium a reakcí s ketonovou sloučeninou představovanou obecným vzorcem (a), se získá sloučenina obecného vzorce b. Reakce se výhodně provádí při teplotě -78°C až teplotě místnosti.

Sloučenina b reaguje s trichloracetylchloridem v rozpouštědle, jako je diethylether, dimethoxyethan nebo tetrahydrofuran a získá se dichlorcyklobutanonová sloučenina f (alternativně, jestliže reaguje s diacetylchloridem, získá se monochlorová sloučenina. Monochlorová sloučenina se také může získat reakcí s trichloracetylchloridem následovanou zpracováním s kyselinou octovou) a produkt se potom zpracuje redukčním činidlem, jako je zinkový prach, přičemž se může získat cyklobutanonová sloučenina představovaná obecným vzorcem g. Reakční teplota je výhodně 10 až 50 °C. Jestliže se sloučenina g zpracuje peroxidem, jako je 3-chlorperbenzoová kyselina v přítomnosti hydrogenuhlíčitanu sodného v rozpouštědle, jako je dichlormethan, může se získat laktonová sloučenina představovaná obecným vzorcem h. Reakční teplota je výhodně v rozsahu od teploty místnosti do 40 °C. Jestliže se sloučenina b zpracuje dichlorketenem a diazomethanem, získá se cyklopentanonová sloučenina v obecném vzorci f a jestliže se sloučenina g zpracuje diazomethanem získá se cyklopentanononová sloučenina v obecném vzorci g. Jestliže se cyklopentanonová sloučenina dále zpracuje diazomethanem, získá se cyklohexanonová sloučenina.

Jestliže se sloučenina b zpracuje peroxykyselinou, jako je monoperoxyftalát hořečnatý získá se epoxidová sloučenina obecného vzorce c. Jestliže epoxidová sloučenina c reaguje se sodnou solí azolu, obsahujícího pouze atomy dusíku jako heteroatomy, v rozpouštědle jako je dimethylformamid, získá se odpovídající sloučenina představovaná obecným vzorcem d (Q1 je 1-imidazolylová skupina, 1-triazolylová skupina, atd.). Zpracováním fluoridem draselným při teplotě 100 až 150 °C v přítomnosti $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{F}_3$ se získá fluormethylová sloučenina jako sloučenina představovaná obecným vzorcem d, kde Q1 je atom fluoru.

Na druhé straně, fluorsloučenina představovaná obecným vzorcem e se získá zpracováním sloučeniny c hydrofluoridem pyridinu v rozpouštědle jako je methylenchlorid při -10 až 10 °C.

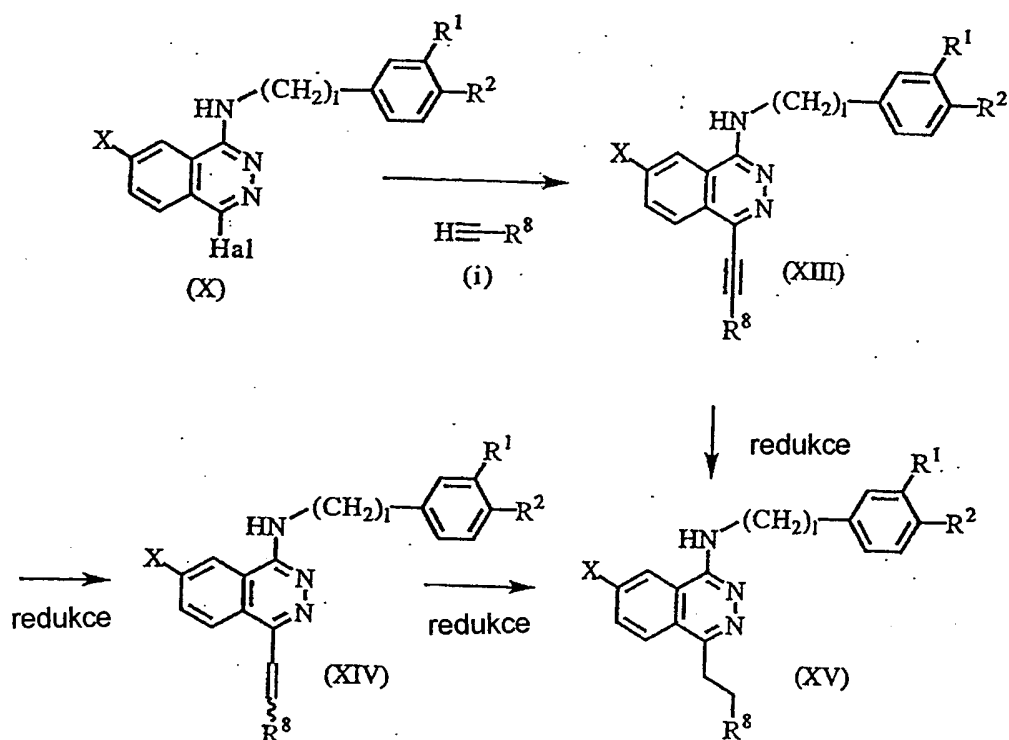
2) Ze sloučenin představovaných obecným vzorcem V se ty sloučeniny, kde M je methylenová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou připraví například následujícím postupem.



Sloučenina, kde kruh L obsahuje atom kyslíku se také může připravit stejným způsobem

Výrobní postup 2

Ty sloučeniny obecného vzorce I, kde Y je alkinylová skupina, alkenylová skupina nebo alkylová skupina, přičemž všechny mohou mít substituční skupinu se mohou připravit následujícím postupem



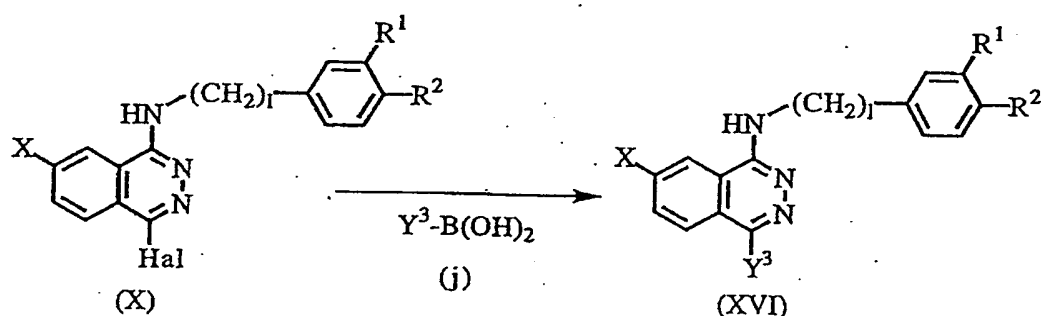
kde Hal je atom halogenu; R^8 je případně substituovaná C1 až C4 alkylová skupina nebo případně substituovaná cykloalkylová nebo cykloalkylalkylová skupina; R^1 , R^2 , I a X mají význam definovaný shora.

Reakce sloučeniny obecného vzorce X s alkinovou sloučeninou se provede v přítomnosti katalytického množství dichlorbistrifenyfosfinpalladia (II), chloridu měďného a terc. aminu při teplotě místnosti nebo při zahřívání. Jako rozpouštědlo se používá dimethylformamid nebo 1-methylpyrrolidinon. Jako terciární amin se používá triethylamin, diisopropylethylamin, DBU a dimethylanilin. Reakční teplota je výhodně 0 až 150 °C.

Konverze alkinové sloučeniny představované obecným vzorcem XIII na alkenovou sloučeninu představovanou obecným vzorcem XIV nebo alkanovou sloučeninu představovanou obecným vzorcem XV se provede katalytickou redukcí atd. v přítomnosti Lindlarova katalyzátoru nebo katalyzátoru Pd-C.

Výrobní postup 3

Dále, ftalazinové sloučeniny, kde Y je Y^3 , které je případně substituované arylovou skupinou nebo heteroarylovou skupinou se připraví následovně:

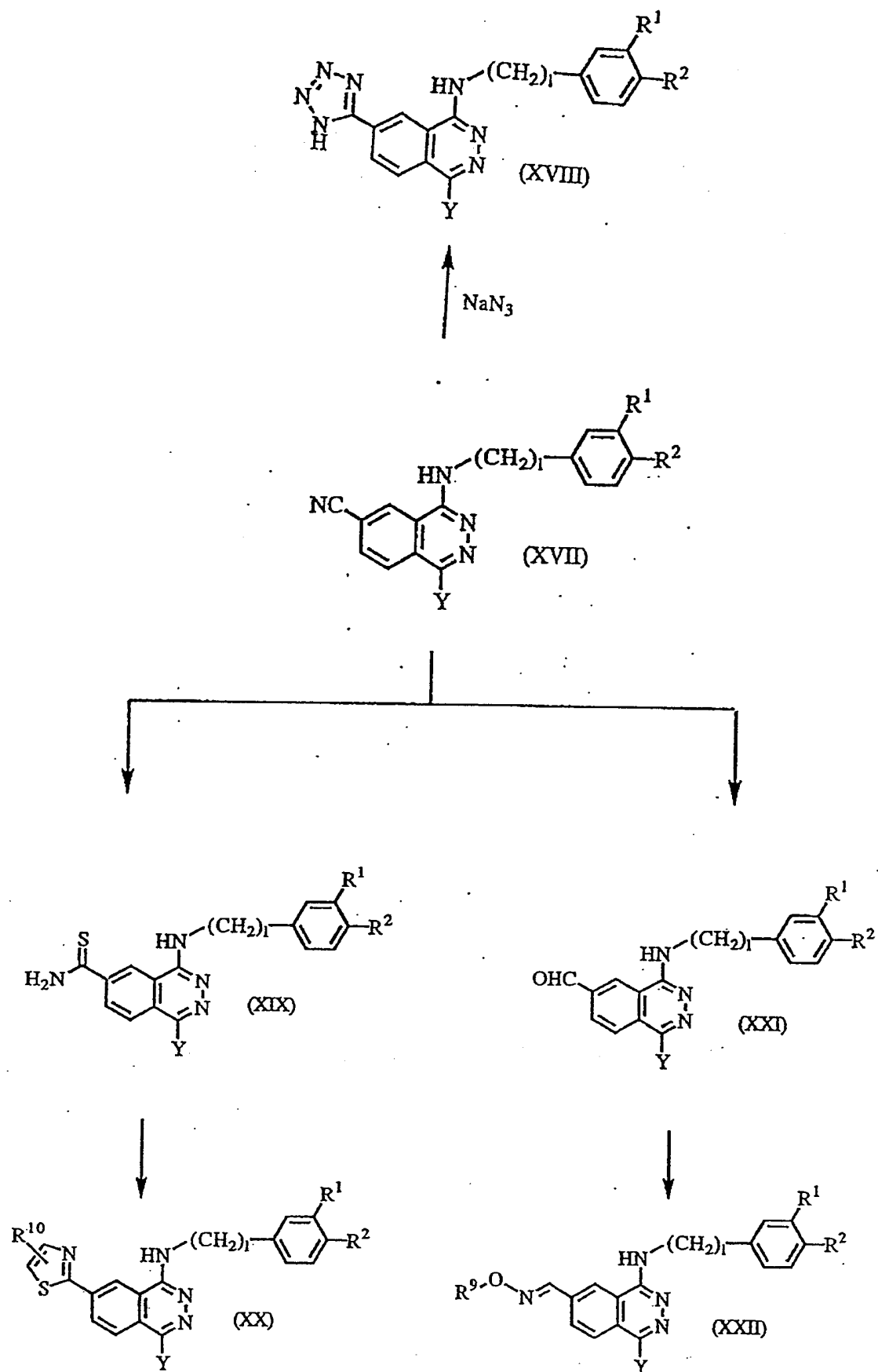


kde Y^3 je fenylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina, thienylová skupina nebo furylová skupina, přičemž všechny tyto skupiny mohou být substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze shora uvedené skupiny substituentů A; Hal je atom halogenu; a R^1 , R^2 , l a X mají stejné významy, jak je definováno shora.

Reakce se provede kopulací 1-halogenchinazolinovou sloučeninou představovanou obecným vzorcem X s 0-mocným nebo dvojmocným komplexem palladia s kyselinou boritou, dialkoxyboranem nebo trialkylcínatou sloučeninou mající odpovídající arylovou nebo heteroarylovou skupinu. Kyselina boritá, dialkoxyboran nebo trialkylcínová sloučenina mající arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu a komplex palladia se rozpustí nebo suspendují v dvoufázovém rozpouštědle, obsahující organické rozpouštědlo a vodný roztok uhličitanu sodného. Tato směs reaguje při teplotě v rozsahu od teploty místnosti do teploty varu rozpouštědla v proudu dusíku 1 až 24 hodin. Jako palladiový komplex se může použít jakýkoliv palladiový komplex, který umožňuje průběh reakce, přičemž tetrakis(trifenylfosfin)palladium atd. jsou výhodné. Jako organické rozpouštědlo se může použít jakékoliv rozpouštědlo, které je inertní vůči reakci a výhodný je xylen, tetrahydrofuran nebo jejich směsi.

Výrobní postup 4

V obecném vzorci I se sloučenina uvedená v následujícím reakčním schématu může připravit kombinací známých reakcí za použití sloučeniny obecného vzorce XVII, kde X je kyanoskupina.

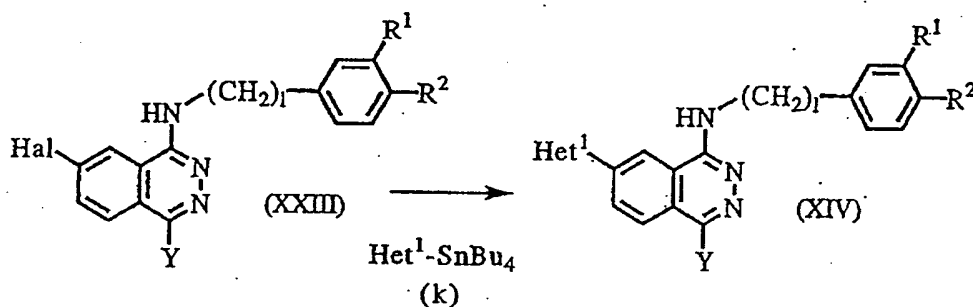


kde R^9 je atom vodíku, C1 až C4 alkylová skupina, která může být substituována atomem halogenu, aryl C1 až C4 alkylová skupina nebo karboxy C1 až C4 alkylová skupina; R^{10} je C1 až C4 alkylová skupina; a R^1 , R^2 , I a Y mají význam uvedený shora.

Výrobní postup 5

Některé ze sloučenin obecného vzorce I, kde X je heteroarylová skupina se mohou připravit stejným způsobem jako v postupu přípravy 3.

Výrobní postup 3



kde Hal je atom halogenu; Het 1 je heteroarylová skupina; a R^1 , R^2 , I a Y mají význam uvedený shora.

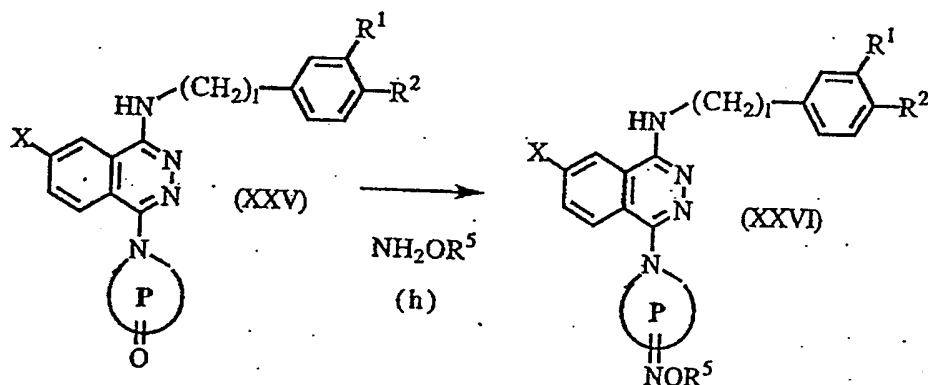
Atom halogenu je výhodně atom bromu nebo atom jodu.

Dále, sloučeniny obecného vzorce I s azolylovou skupinou která nemá jiný heteroatom než je atom dusíku se připraví podle shora uvedeného postupu přípravy 1, poté, co se předem připraví odpovídající sloučenina obecného vzorce X.

Odpovídající sloučenina obecného vzorce X se připraví například podle postupu popsáném ve WO 9605176, potom se dimethyl 4-fluorftalát zpracuje azolem, který neobsahuje jiný heteroatom než je atom dusíku a získá se 4-azolyftalát, který se zpracuje s hydrazinem a získá se 6-azoly-2,3-dihydro-1,4-ftalazindion.

Výrobní postup 6

Sloučenina obecného vzorce I, kde Y je představován obecným vzorcem VI se může připravit konverzí sloučeniny představované následujícím obecným vzorcem XXIV na oxim známým způsobem:



kde R^1 , R^2 , R^5 , l a X mají význam uvedený shora

Dále, účinek sloučenin podle předkládaného vynálezu je popsán odkazy na referenční a experimentální příklady.

1) Inhibiční působení enzymu cGMP-PDE získaného z vepřových krevních destiček

Inhibiční účinek testované sloučeniny na enzym cGMP-PDE připravený z vepřových krevních destiček byl určen přidáním roztoku testované sloučeniny rozpuštěné v DMSO k reakčnímu roztoku, kde se použije 1 μM cGMP jako substrát v přítomnosti 1 mM EGTA podle metody, kterou popsal Tompson a kol. Finální koncentrace DMSO v reakčním roztoku byla 1 % nebo méně. Příprava cGMP-PDE se provedla následovně. Vepřové krevní destičky se přidaly do pufru A (20 mM Tris/HCl, 2 mM octan hořečnatý, 10 mM 2-merkapt ethanol, 0,1 mM EGTA; pH 7,4) a potom se provedla sonifikace. Výsledná suspenze se centrifugovala při 100 000 x g po dobu 60 minut a vzniklý supernatant se podrobil zpracování na koloně (DEAE-Toyopearl 650S produkované fy Tosoh, Tokyo, Japonsko). Po promytí kolony puftrem A se enzym eluoval s gradientem od 0,075 do 0,25 M NaCl v pufru a získala se frakce cGMP-PDE. Vzniklá frakce se dialyzovala, koncentrovala a uschovala.

Tabulka 1. Inhibiční působení na PDE5

	testovaná sloučenina	PDE 5 IC ₅₀ (nM)		testovaná sloučenina	PDE 5 IC ₅₀ (nM)
1	Produkční příklad 1	0,09	17	Příklad 12	0,54
2	Produkční příklad 3	0,72	18	Příklad 25	0,16
3	Produkční příklad 4	0,19	19	Příklad 36	0,25
4	Produkční příklad 5	0,23	20	Příklad 43	0,23
5	Produkční příklad 6	0,5	21	Příklad 50	0,24
6	Produkční příklad 7	0,03	22	Příklad 52	0,20
7	Produkční příklad 8	0,47	23	Příklad 76	0,13
8	Produkční příklad 11	0,24	24	Příklad 77	0,23
9	Příklad 1	0,78	25	Příklad 79	0,27
10	Příklad 2	0,30	26	Příklad 83	0,5
11	Příklad 3	1,1	27	Příklad 84	0,93
12	Příklad 4	0,51	28	Příklad 85	0,12
13	Příklad 5	0,051	29	Příklad 88	0,89
14	Příklad 6	0,98	30	Příklad 105	0,10
15	Příklad 9	0,54	31	Příklad 110	0,66
16	Příklad 11	0,68			

Zvýšený efekt inhibitoru PDE5 na relaxaci preparátu kavernózní tkáně v penisu odebraný bílému králíkovi působením nitroprusidu

Penis se odebral bílému králíkovi NZW (okolo 3 kg) usmrcenému intravenózním podáním pentobarbitalu (50 mg/kg). Po odebrání se kavernoční tkáň obnaží odstraněním okolních tkání jako je albuginea a získá se preparát (okolo 10x1,5x1,5 mm). Tento preparát se suspenduje při 37 °C v Magnus-ově zkumavce vyplněné 10 ml Krebs-Henseleitovým nutričním roztokem (118,4 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 2,5 mM CaCl₂, 1,3 mM MgSO₄, 2 mM KH₂PO₄, 25,0 mM NaHCO₃, 11,0 mM glukózy, 0,026 mM EDTA a 0,001 mM indomethacinu) a probublává se plynná směs (95 % kyslík + 5 % oxid uhličitý). Potom se zaznamená při zátěži 2 g izometrická tenze. Ke stabilizaci kontrakce, kontrakce způsobené přidáním roztoku chloridu draselného (finální koncentrace 100 mM) se provede promytí (dvakrát), a dále,

provede se kontrakce přidáním fenylefrinu (finální koncentrace: 10 μM) a provede se rovněž promytí.

Potom se opět provede naplnění 10 ml Krebs-Henseleitova roztoku a přidá se methylester L-N^G-nitroargininu (finální koncentrace: 100 μM), aby se inhibovalo tvoření endogenního oxidu dusnatého. Kontrakce se dosáhne přidáním fenylefrinu (finální koncentrace: 10 μM) a ke směsi se přidá chemický roztok ve finální koncentraci 3, 30 nebo 300 nM. Jako medium se při této reakci použije dimethylsulfoxid. 15 minut po přidání chemického roztoku se přidá k uvolnění preparátu nitroprusid (finální koncentrace: 300 μM). Dále se přidá papaverin (finální koncentrace: 100 μM) k určení maximálního uvolnění.

Po skončení experimentu se tenze vyvolaná přidáním papaverinu použije jako základ a uvolnění preparátu přidáním nitroprusidu se zaznamená do grafu za použití DEGIMATIC CAPILER k určení stupně uvolnění.

Tabulka 2

Zvýšený efekt inhibitoru PDE5 na relaxaci preparátu kavernózní tkáně penisu odebraný králíkovi působením nitroprusidu

testovaná sloučenina	poměr uvolnění (%)			
	3 nm	30 nm	300 nm	EC ₅₀ (nm)
Příklad 9	56,6	77,7	79,6	2,0
Příklad 36	35,0	60,8	54,8	3,5
Příklad 37	33,4	50,1	56,0	29,3
Příklad 77	58,8	71,7	80,6	0,7
Příklad 83	50,6	67,7	69,9	2,8
Příklad 86	50,2	70,2	71,5	3,0
Příklad 88	50,0	67,5	75,0	3,0

Hodnoty v tabulce ukazují poměr uvolnění (%) po přidání nitroprusidu k preparátu předběžně ošetřeném 3, 30 a 300 nM sloučeniny a zaznamená se střední hodnota při provedení dvojitého pokusu. Dále, hodnota EC₅₀ indikuje

koncentraci sloučeniny, při které se kontrakce způsobená fenylefrinem uvolní na 50 % a tato hodnota se vypočítá regresní analýzou na relaxační křivce v dvojitém experimentu.

Oxid dusnatý, vzniklý z nitroprusidu aktivoval guanylát cyklázu podporoval tvorbu cGMP z GTP a tak relaxovala kavernózní tkáň penisu. Inhibitor PDE5 zvyšoval toto relaxační působení inhibicí degradace cGMP.

Jak je popsáno shora, bylo demonstrováno, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají inhibiční působení na PDE5 a zvyšují relaxační působení nitroprusidu na vzorek králičí kavernozní tkáně penisu, které je závislé na dávce.

Jak bylo popsáno shora, bylo demonstrováno, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají inhibiční působení na PDE5 a zvětšují relaxační působení nitroprusidu na králičí penisovou kavernozní tkáň závislé na dávce.

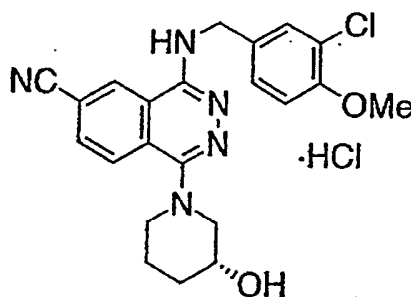
Tak je předkládaný vynález užitečný jako profylaktické a terapeutické činidlo pro erektilní dysfunkci.

Výrobní příklady a příklady jsou uvedeny k usnadnění pochopení předkládaného vynálezu a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Výrobní příklad 1

Hydrochlorid 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-[(3R)-3-hydroxypiperidino]ftalazinu



Směs 1,0 g 1-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyanoftalazinu, 1,92 g hydrochloridu (R)-(+)-3-hydroxypiperidinu, 1,80 g diisopropylethylaminu a 12 ml 1-

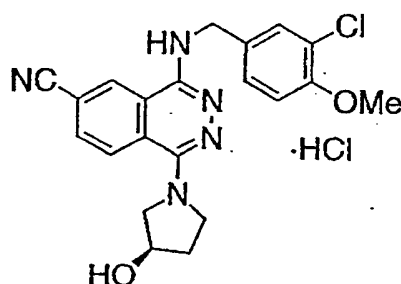
methyl-2-pyrrolidinu se míchá při teplotě 170 °C po dobu 1 hodiny a 15 minut. Po ochlazení se přidá k reakčnímu roztoku ethylacetát a roztok se promyje vodou a solankou. Roztok se suší nad bezvodým síranem sodným, rozpouštědlo se odpaří a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Vzniklá volná sloučenina se suspenduje ve směsi kyseliny octové, ethanolu a vody a k suspenzi se přidá 1 N vodná kyselina chlorovodíková a suspenze se rozpustí zahříváním. Po ochlazení se vzniklé krystaly seberou filtrací a získá se 860 mg sloučeniny uvedené v názvu jako žlutý prášek.

MASS (ESI): 424,1 ($M+H^+$)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ; 1,39 -1,50 (1H, m), 1,65 – 1,78 (1H, m), 1,75 – 1,98 (2H, m), 2,82 – 2,91 (1H, m), 2,93 – 3,02 (1H, m), 3,33 – 3,48 (2H, m), 3,79 – 3,88 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,72 (2H, br), 7,16 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,38 – 9,46 (1H, m), 10,27 (1H, br).

Výrobní příklad 2

Hydrochlorid 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-[(3S)-3-hydroxypyrrolidino]ftalazinu



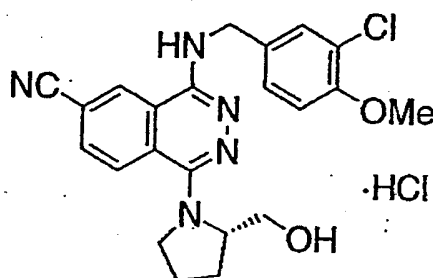
Sloučenina uvedená v názvu se získá za použití (S)-3-hydroxypyrrolidinu místo hydrochloridu (R)-(+)-3-hydroxypiperidinu ve výrobním příkladu 1.

MASS (ESI): 410,0 ($M+H^+$)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ; 1,94 – 2,10 (2H, m), 3,50 – 3,62 (1H, m), 3,42 – 3,68 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,89 – 4,10 (2H, m), 4,43 – 4,50 (1H, m), 4,50 – 4,64 (2H, m), 5,30 (1H, br), 7,13 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,34 – 7,44 (1H, m), 7,48 – 7,56 (1H, m), 8,38 – 8,46 (1H, m), 8,62 – 8,74 (1H, m), 9,10 – 9,32 (1H, m).

Výrobní příklad 3

Hydrochlorid 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-[(2S)-2-hydroxymethylpyrrolidino]ftalazinu



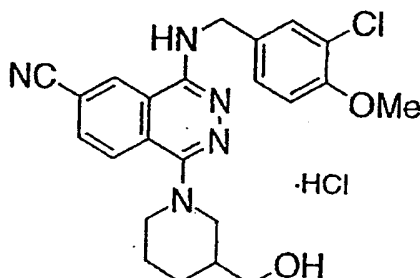
Sloučenina uvedená v názvu se získá za použití (S)-2 - hydroxymethylpyrrolidinu místo hydrochloridu (R)-(+)-3-hydroxypiperidinu ve výrobním příkladu 1.

MASS (ESI): 424,1 (M+H⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ; 1,60 – 2,39 (4H, m), 3,44 – 3,53 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,89 – 3,99 (1H, m), 4,34 – 4,70 (3H, m), 7,12 – 7,16 (1H, m), 7,38 – 7,46 (1H, m), 7,52 – 7,59 (1H, m), 8,40 – 8,43 (1H, m), 8,43 – 8,60 (1H, m), 9,23 – 9,30 (1H, m).

Výrobní příklad 4

Hydrochlorid 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(3-hydroxymethylpiperidino)ftalazinu



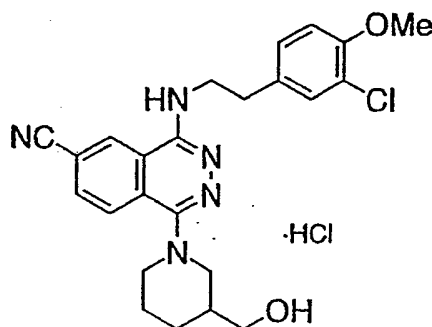
Sloučenina uvedená v názvu se získá za použití 3-hydroxymethylpiperidinu místo hydrochloridu (R)-(+)-3-hydroxypiperidinu ve výrobním příkladu 1.

MASS (ESI): 438,2 ($M+H^+$)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ; 1,13 – 1,28 (1H, m), 1,70 – 1,86 (3H, m), 1,87 – 1,99 (1H, m), 2,67 – 2,75 (1H, m), 2,86 – 2,95 (1H, m), 3,33 – 3,50 (3H, m), 3,51 – 3,60 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,71 (2H, brs), 7,16 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,45 (1H, dd, $J = 8,8, 0,4$ Hz), 9,28 – 9,35 (1H, m), 9,95 (1H, br), 14,00 (1H, br).

Výrobní příklad 5

Hydrochlorid 4-(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino-6-kyano-1-(3-hydroxymethylpiperidino)ftalazinu



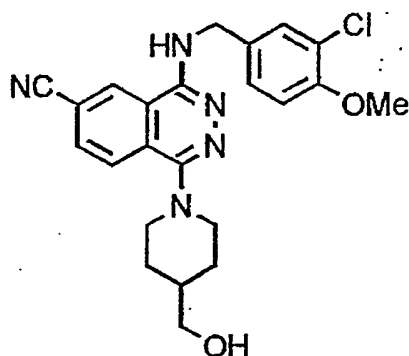
Sloučenina uvedená v názvu se získá za použití 1-chlor-4-(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino-6-kyanoftalazinu na místo 1-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyanoftalazinu ve výrobním příkladu 4.

MASS (ESI): 452,3 ($M+H^+$)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ; 1,70 – 1,90 (2H, m), 1,90 – 2,05 (2H, m), 2,70 (1H, brt), 2,88 (1H, brt), 2,95 – 3,08 (2H, m), 3,25 – 3,63 (2H, m), 3,78 (2H, m), 3,83 (3H, s), 7,09 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,47 (1H, s), 8,25 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 9,48 (1H, s).

Výrobní příklad 6

4-(3-Chlor-4-methoxyfenethyl)amino-6-kyano-1-(4-hydroxymethylpiperidino)ftalazin



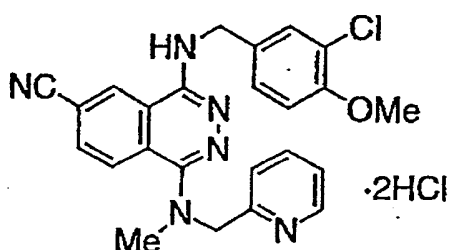
Sloučenina uvedená v názvu se získá za použití 4-hydroxymethylpiperidinu místo 3-hydroxymethylpiperidinu ve výrobním příkladu 5.

MASS (ESI): 452,3 ($M+H^+$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,51 – 1,65 (2H, m), 1,79 – 1,85 (1H, m), 1,93 (2H, m), 2,99 – 3,09 (4H, m), 3,56 – 3,68 (4H, m), 3,90 (3H, s), 3,85 – 3,99 (2H, m), 4,94 (1H, brt), 6,88 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J = 2,2, 8,4$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,98 (1H, s), 8,13 (1H, d, $J = 8,4$ Hz).

Výrobní příklad 7

Dihydrochlorid 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-[methyl(2-pyridylmethyl)amino]ftalazinu



Sloučenina uvedená v názvu se získá stejným způsobem jako ve výrobním příkladu 1, s tím že se použije N-methyl-[(2-pyridyl)methyl]amin místo hydrochloridu (R)-(+)-3-hydroxypiperidinu.

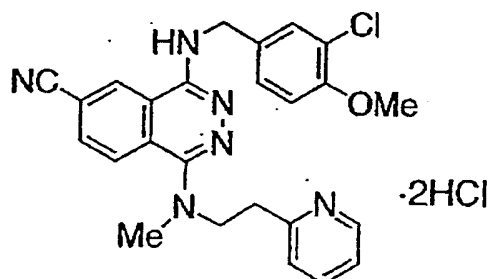
MASS (ESI): 445,3 ($M+H^+$)

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 2,95 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,73 – 4,79 (4H, m), 7,16

(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,65 – 7,72 (1H, m), 7,83 – 7,87 (1H, m), 8,18 – 8,26 (1H, m), 8,52 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 8,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,74 (1H, d, J = 4,8 Hz), 9,53 – 9,55 (1H, m), 10,64 (1H, br).

Výrobní příklad 8

Dihydrochlorid 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-{N-methyl-[2-(2-pyridyl)ethyl]amino}ftalazinu



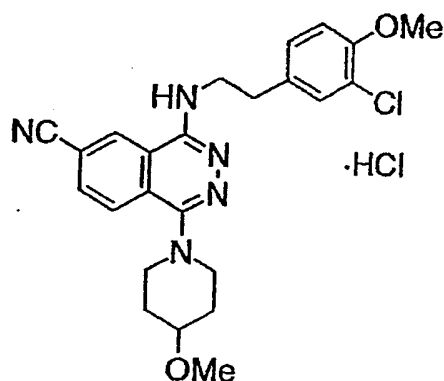
Sloučenina uvedená v názvu se získá stejným způsobem jako ve výrobním příkladu 7, s tím že se použije N-methyl-[2-(2-pyridyl)ethyl]amin místo N-methyl-[(2-pyridyl)methyl]aminu.

MASS (ESI): 459,2 (M+H⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,00 (3H, s), 3,35 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,76 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,85 (3H, s), 4,73 – 4,77 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 – 7,64 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,68 – 7,77 (1H, m), 8,10 – 8,30 (1H, m), 8,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,55 – 8,61 (1H, m), 9,45 – 9,51 (1H, m), 10,53 (1H, br).

Výrobní příklad 9

Hydrochlorid 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(4-methoxypiperidino)ftalazinu



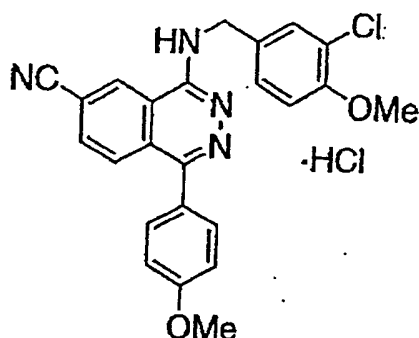
Sloučenina uvedená v názvu se získá stejným způsobem jako ve výrobním příkladu 5, s tím že se použije hydrochlorid 4-methoxypiperidinu místo 3-hydroxymethylpiperidinu

MASS (ESI): 452,2 (M+H⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ; 1,66 – 1,76 (2H, m), 2,00 – 2,08 (2H, m), 2,91 – 2,97 (2H, m), 2,99 – 3,07 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,37 – 3,49 (3H, m), 3,70 – 3,77 (2H, m), 3,81 (3H, s), 7,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 9,22 (1H, d, J = 1,6 Hz).

Výrobní příklad 10

Hydrochlorid 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(4-methoxyfenyl)ftalazinu



423 mg tetrakis(trifenyfosfin)palladia (0) se přidá ke směsi 1,0 g 1-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyanoftalazinu, 423 mg 4-methoxyfenylboronové kyseliny, 30 ml toluenu, 30 ml tetrahydrofuranu a 30 ml 2 M vodného uhličitanu sodného v atmosféře dusíku. Směs se míchá při 80 °C po dobu 2 hodin a dále při 10

°C po dobu 15,5 hodin. Reakční roztok se ohřeje na teplotu místnosti a extrahuje se vodným roztokem chloridu amonného a ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným amoniakem, vodou a solankou a suší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Vzniklá kopulovaná sloučenina se rozpustí ve směsi ethylacetátu a ethanolu, přidá se 4 N roztok kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu a vzniklé krystaly se seberou filtrací a získá se 460 mg sloučeniny uvedené v názvu jako žlutý prášek.

MASS (ESI): 431,2 ($M+H^+$)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,82 – 4,85 (2H, m), 7,16 – 7,21 (3H, m), 7,49 (1H, dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz), 7,60 – 7,63 (3H, m), 8,08 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,45 (1H, dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz), 9,45 – 9,49 (1H, m), 10,39 (1H, br).

Výrobní příklad 11

Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxy-3-methylpiperidino)-6-ftalazinkarbonitrilu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví stejným způsobem jako ve výrobním příkladu 1 s tím, že se použije 4-hydroxy-3-methylpiperidin místo hydrochloridu (R) – (+) – 3-hydroxypiperidinu.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,94 (3H, t, $J = 8,0$ Hz), 1,59 – 2,03 (3H, m), 2,74 – 3,96 (5H, m), 3,83 (3H, s), 4,68 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,58 (1H, s), 8,23 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,29 (1H, s).

Výrobní příklad 12

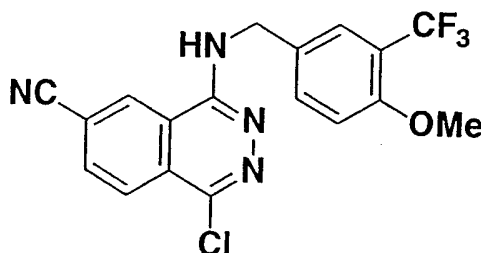
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxy-3,3,5,5-tetramethylpiperidino)-6-ftalazinkarbonitrilu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví stejným způsobem jako ve výrobním příkladu 1 s tím, že se použije 4-hydroxy-3,3,5,5-tetramethylpiperidin místo hydrochloridu (R) - (+) - 3-hydroxypiperidinu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,91 (6H, s), 1,15 (6H, s), 2,57 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 2,95 (1H, s), 3,21 (2H, d, $J = 12,0$ Hz), 3,83 (3H, s), 4,47 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,63 (1H, s), 8,29 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,52 (1H, s), 10,63 (1H, brs).

Příklad 1 výroby meziprojektu

Karbonitril 1-chlor-4-[[4-methoxy-3-trifluormethyl]benzyl]amino}-6-ftalazinu



Směs 10 g 2-trifluormethylfenolu, 17 g uhličitanu draselného, 150 ml acetonu a 7,7 ml jodmethanu se zahřívá při zpětném toku po dobu 2 hodin. Po ochlazení se nerozpustné látky odstraní filtrací a filtrát se odpaří. Vzniklý zbytek se rozpustí v ethylacetátu a promyje se vodou a solankou. Roztok se suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří a získá se 12,15 g 2-trifluormethylanisolu. Směs 8,5 g 2-trifluormethylanisolu a 7,0 g hexamethylentetraminu se míchá při 90 °C po dobu 1,5 hodiny v 80 ml kyseliny trifluoroctové. Reakční roztok se odpaří. Vzniklý zbytek se rozpustí v ethylacetátu a po kapkách se přidá k ledem chlazenému nasycenému vodnému roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Ethylacetátová vrstva se promyje solankou. Potom se suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 5,8 g 3-trifluormethyl-p-anisaldehydu.

Směs 5,8 g 3-trifluormethyl p-anisaldehydu, 8,6 ml formamidu a 13,6 ml kyseliny mravenčí se míchá při 130 °C po dobu 9 hodin. Po ochlazení se ke směsi přidá voda a ethylacetát. Ethylacetátová vrstva se promyje solankou. Potom se suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 3,8 g N-[4-methoxy-3-(trifluormethyl)benzyl]formamidu.

3,8 g N-[4-methoxy-3-(trifluormethyl)benzyl]formamidu se rozpustí v 20 ml

ethanolu, přidají se 2 ml konc. kyseliny chlorovodíkové a směs se zahřívá při zpětném toku 3 hodiny. Po ochlazení se přidá diethylether a vzniklé krystaly se seberou filtrací a získá se 2,5 g hydrochloridu 4-methoxy-3-(trifluormethyl)benzylaminu.

3,7 g DBU se přidá ke směsi 2,2 g 1,4-dichlorftalazin-6-karbonitrilu, 2,5 g hydrochloridu 4-methoxy-3-(trifluormethyl)benzylaminu a 25 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1,25 hodin. K reakčnímu roztoku se přidá ethylacetát a roztok se promyje vodou a solankou. Potom se suší nad bezvodým síranem sodným, filtruje se a odpaří. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 1,66 g sloučeniny uvedené v názvu jako méně polární sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,86 (3H, s), 4,74 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,67 – 7,71 (2H, m), 8,20 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,35 (1H, dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz), 8,50 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 8,99 (1H, d, $J = 1,4$ Hz).

Stejným způsobem se získá karbonitril 1-chlor-4-[(3-jod-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu z komerčního 2-jodanisolu; karbonitril 4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-chlor-6-ftalazinu z 3-brom-p-anisaldehydu; karbonitril 1-chlor-4-[(3-fluor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu z 3-fluor-p-anisaldehydu; a karbonitril 1-chlor-4-[(4-methoxy-3-methylbenzyl)amino]-6-ftalazinu z 3-methyl-p-anisaldehydu.

Příklad 2 výroby meziproduktu

Karbonitril 1-chlor-4-[(3-jod-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,80 (3H, s), 4,67 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,34 (1H, dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz), 8,45 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 8,99 (1H, d, $J = 1,2$ Hz).

Příklad 3 výroby meziproduktu

Karbonitril 4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-chlor-6-ftalazinu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,82 (3H, s), 4,70 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,4$

Hz), 8,34 (1H, dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz), 8,47 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 8,99 (1H, d, $J = 1,2$ Hz).

Příklad 4 výroby meziproduktu

Karbonitril 1-chlor-4-[(3-fluor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,81 (3H, s), 4,70 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 7,11 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,26 (1H, dd, $J = 12,8, 2,0$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,35 (1H, dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz), 8,46 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 9,01 (1H, d, $J = 0,8$ Hz).

Příklad 5 výroby meziproduktu

Karbonitril 1-chlor-4-[(3-kyano-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu

Směs 20 g 4-methoxybenzylchloridu, 26 g ftalimidu draselného a 100 ml dimethylformamidu se míchá při 50 °C po dobu 5 hodin. Po ochlazení se reakční roztok vlije do ledové vody a vzniklá sraženina se sebere filtrací. Sraženina se promyje vodou a sušením se získá 31 g N-(4-methoxybenzyl)ftalimidu.

18 g hexamethylentetraminu se přidá postupně ke směsi 31 g N-(4-methoxybenzyl)ftalimidu a 100 ml kyseliny trifluoroctové, míchá se při teplotě místnosti 1 hodinu a potom se zahřívá při zpětném toku 4 hodiny. Reakční roztok se ochladí na 0 °C a přidá se voda. Potom se přidá uhličitán draselný a vzniklé krystaly se seberou filtrací. Krystaly se suší a získá se 20 g N-(3-formyl-4-methoxybenzyl)ftalimidu.

5,2 g hydroxylaminhydrochloridu, 12,2 g acetátu sodného a 50 ml vody se přidá ke směsi 20 g N-(3-formyl-4-methoxybenzyl)ftalimidu a 200 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Potom se míchá při teplotě 60 °C 1 hodinu a odpaří se. Ke vzniklému zbytku se přidá voda a nerozpustné látky se seberou filtrací. Promyjí se diethyletherem a získá se 20 g N-(3-hydroxyimino-4-methoxybenzyl)ftalimidu.

6,7 ml anhydridu kyseliny octové se přidá ke směsi 20 g N-(3-hydroxyimino-4-methoxybenzyl)ftalimidu a 200 ml xylenu a směs se zahřívá při zpětném toku 10 hodin. Teplota směsi se upraví na teplotu místnosti a vzniklé krystaly se seberou

filtrací a promyje se xylenem a získá se 15 g N-(3-kyano-4-methoxybenzyl)ftalimidu.

3,9 g hydrazinmonohydrátu se přidá ke směsi 15 g N-(3-kyano-4-methoxybenzyl)ftalimidu a 200 ml ethanolu a směs se zahřívá při zpětném toku 3 hodiny. Po ochlazení se nerozpustné látky odstraní filtrací. Filtrát se odpaří, ke zbytku se přidá se 1 N vodný hydroxid sodný a zbytek se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se suší nad síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří a získá se 8,0 g 3-kyano-4-methoxybenzylaminu.

1,4-Dichlorftalazin-6-karbonitril a 3-kyano-4-methoxybenzylamin se míchají při teplotě místnosti v 1-methyl-2-pyrrolidinonu v přítomnosti DBU a získá se karbonitril 1-chlor-4-[(3-kyano-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu jako méně polární produkt. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,87 (3H, s), 4,70 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,70 (1H, dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,34 (1H, dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz), 8,48 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,97 (1H, s).

Příklad 6 výroby meziprojektu

Karbonitril 1-chlor-4-[(3-ethyl-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu

3,99 g terc.butoxidu draselného se přidá k 80 ml roztoku 12,7 g methyltrifenylfosfoniumbromidu v tetrahydrofuranu při 0 °C, přidá se 7 g N-(3-formyl-4-methoxybenzyl)ftalimidu a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Reakční roztok se filtruje přes Celit a odpaří. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 2,5 g N-(4-methoxy-3-vinylbenzyl)ftalimidu.

2,75 g N-(4-methoxy-3-vinylbenzyl)ftalimidu se rozpustí v 50 ml tetrahydrofuranu, přidá se 0,1 g 10% Pd-C a směs se míchá 40 minut v atmosféře vodíku. Reakční roztok se filtruje přes Celit a filtrát se odpaří. Získaný zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 2,55 g N-(3-ethyl-4-methoxybenzyl)ftalimidu. 0,84 ml hydrazinmonohydrátu se přidá ke směsi 2,55 g N-(3-ethyl-4-methoxybenzyl)ftalimidu a 60 ml ethanolu a směs se zahřívá při zpětném toku 1 hodinu. Po ochlazení se směs odpaří a přidá se 2 N vodný hydroxid sodný a zbytek se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří, přidá se ethylacetát a nerozpustné látky se filtrují. Potom se přidá 4 N kyselina chlorovodíková (roztok v ethylacetátu) a vzniklé krystaly se

seberou filtrací a získá se 1,75 g hydrochloridu 3-ethyl-4-methoxybenzylaminu.

1,4-Dichlorftalazin-6-karbonitril a hydrochlorid 3-ethyl-4-methoxybenzylaminu se míchá při teplotě místnosti v 1-methyl-2-pyrrolidinonu v přítomnosti DBU a získá se karbonitril 1-chlor-4-[(3-ethyl-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu jako méně polární sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1,14 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,60 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 3,81 (3H, s), 4,84 (2H, s), 6,80 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,30 (1H, dd, $J = 2,0, 8,2$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,42 (1H, m).

Příklad 7 výroby meziprojektu

Karbonitril 1-chlor-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu

15 ml roztoku 2,0 g 3-chlor-4-methylbenzonitrilu v tetrahydrofuranu se přidá po kapkách k 40 ml roztoku 453 mg lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu v atmosféře dusíku. Směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny a 10 minut. Směs se ochladí ledem a po kapkách se přidá 0,45 ml vody, 0,45 ml 15% vodného roztoku hydroxidu sodného a 1,35 ml vody tak, že roztok nepřestoupí teplotu 10 °C. Roztok se filtruje přes Celit a vzniklý filtrát se suší přidáním bezvodého síranu sodného. Roztok se filtruje přes NH-formu silikagelu a filtrát se odpaří a získá se 1,74 g 3-chlor-4-methylbenzylaminu.

1,4-Dichlorftalazin-6-karbonitril a 3-chlor-4-methylbenzylamin se míchají při teplotě místnosti v 1-methyl-2-pyrrolidinonu v přítomnosti DBU a získá se sloučenina uvedená v názvu jako méně polární sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 2,29 (3H, s), 4,73 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,28 – 7,32 (2H, m), 7,45 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,20 (1H, dd, $J = 8,4, 0,4$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 8,4, 1,6$ Hz), 8,52 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 9,00 (1H, m).

Příklad 8 výroby meziprojektu

Karbonitril 1-chlor-4-[(4-chlor-3-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu

Hydrochlorid 4-chlor-3-methoxybenzylaminu připravený podle způsobu

popsaném ve WO 9518097 a 1,4-dichlorftalazin-6-karbonitril se míchají při teplotě místnosti v 1-methyl-2-pyrrolidinonu v přítomnosti DBU a získá se karbonitril 1-chlor-4-[(4-chlor-3-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu jako méně polární produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ; 3,86 (3H, s), 4,76 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,74 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 6,99 (1H, dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,52 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 9,03 (1H, s).

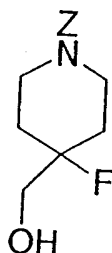
Příklad 9 výroby meziproduktu

Karbonitril 1-chlor-4-[(3,4-dichlorbenzyl)amino]-6-ftalazinu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ; 4,76 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 7,40 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,21 (1H, dd, $J = 8,4, 0,4$ Hz), 8,36 (1H, dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz), 8,57 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 8,36 (1H, dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz), 8,57 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 8,99 (1H, d, $J = 1,6$ Hz)

Příklad 10 výroby meziproduktu

Benzyl-4-fluor-4-hydroxymethyl-1-piperidinkarboxylát



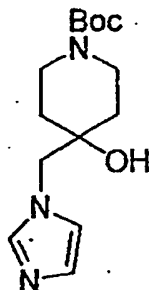
51,1 g methyltoluylfenylfosfoniumbromidu se přidá ke směsi 16,1 g terc.butoxy draselného a 500 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá 1 hodinu a 20 minut při teplotě místnosti. Potom se přidá 16,1 g benzyl 4-oxo-1-piperidinkarboxylátu a směs se míchá 2 hoiny a 40 minut při teplotě místnosti. Reakční roztok se odpaří a přidá se diethylether a směs se filtruje přes Celit. Filtrát se promyje vodou a solankou, suší se nad síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří a vzniklý zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 25,5 g benzyl 4-methylen-1-piperidinkarboxylátu.

14,7 g benzyl 4-methylen-1-piperidinkarboxylátu se rozpustí v 300 ml methanolu, přidá se 20,4 g hořečnaté soli monoperoxyftalové kyseliny a 13,3 g hydrogenuhličitanu sodného a směs se míchá při teplotě místnosti 7,5 hodiny. Reakční roztok se odpaří. Ke vzniklému zbytku se přidá ethylacetát, potom se zbytek promyje vodou a solankou, suší se nad síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří a zpracuje se sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 11,3 g benzyl 1-oxa-6-azaspiro[2.5]oktan-6-karboxylátu.

Směs 5 ml fluorovodíku v pyridinu a 20 ml methylenchloridu se ochladí a během 25 minut se přidá po kapkách 10 ml roztoku 4,95 g benzyl 1-oxa-6-azaspiro[2.5]oktan-6-karboxylátu v methylenchloridu tak, že vnitřní teplota je 0 °C nebo méně. Směs se ochladí 35 minut za chlazení ledem. Reakční směs se vlije do směsi nasyceného hydrogenuhličitanu sodného a ledu. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří a zpracuje se sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 2,84 g sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 11 přípravy meziproduktu

terc. Butyl 4-hydroxy-4-(1H-1-imidazolylmethyl)-1-piperidinkarboxylát



13,5 g terc.butyl 4-methylen-1-piperidinkarboxylátu se rozpustí v 300 ml methanolu a přidá se 28,3 ml hořečnaté soli kyseliny monoperoxyftalové a 8,62 g hydrogenuhličitanu sodného a směs se míchá při teplotě místnosti 1 den. Reakční roztok se filtruje přes Celit a odpaří se. Ke vzniklému zbytku se přidá ethylacetát a zbytek se promyje vodou a solankou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a potom se filtruje. Filtrát se odpaří a zpracuje se sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 12,2 g terc.butyl 1-oxa-6-azaspiro[2.5]oktan-6-karboxylátu.

4,25 g terc.butyl 1-oxa-6-azaspiro[2.5]oktan-6-karboxylátu se rozpustí v 30 ml dimethylformamidu a přidá se 5,38 g imidazolu sodného a směs se míchá při 60 °C po dobu 3 hodin a 40 minut. Po ochlazení se přidá k reakčnímu roztoku ethylacetát a roztok se promyje 3 x vodou a potom solankou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří a zpracuje se sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 4,93 g terc.butyl 4-hydroxy-4-(1H-1-imidazolylmethyl)-1-piperidinkarboxylátu.

Příklad 12 přípravy meziproduktu

terc. Butyl 4-hydroxy-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1-piperidinkarboxylát

Sloučenina uvedená v názvu se získá za použití 1,2,4-triazolu sodného na místo imidazolu sodného v příkladu 11 přípravy meziproduktu.

Příklad 13 přípravy meziproduktu

Benzyl-4-fluormethyl-4-hydroxy-1-piperidinkarboxylát

3,2 g fluoridu draselného a 610 mg tetra-n-butylammonium dihydrogentrifluoridu se přidá k 5 g benzyl 1-oxa-6-azaspiro[2.5]oktan-6-karboxylátu a směs se míchá při 120 °C po dobu 7 hodin. Po ochlazení se přidá methylenchlorid a směs se filtruje přes Celit. Filtrát se odpaří a vzniklý zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 4,7 g sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 14 přípravy meziprojektu

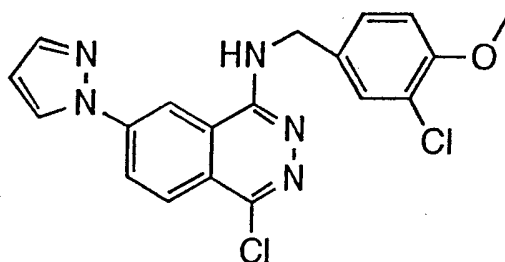
Hydrochlorid 4-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu

Směsný roztok 18 ml konc. kyseliny sírové a 1,8 ml vody se ochladí na 0 °C a postupně se přidá 5 g hydrochloridu 1-benzyl-4-hydroxy-4-piperidinkarbonitrilu. Potom se přidá směsný roztok 25 ml konc. kyseliny sírové a 2,5 ml vody a směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Směs se nechá přes noc v mrazáku. Reakční roztok se vlije do ledu a postupně se přidá 47 g hydroxidu sodného. Směs se extrahuje třikrát směsným roztokem tetrahydrofuranu a ethylacetátu (1:1). Extrakt se promyje solankou, suší se nad síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří a zpracuje se sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 3,19 g 1-benzyl-4-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu.

3,19 g 1-benzyl-4-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu se rozpustí ve 150 ml methanolu a přidá se 1,5 g 20% vodného hydroxidu palladnatého. Směs se třepe 4 hodiny v atmosféře vodíku při tlaku 0,4 MPa. Reakční roztok se filtruje přes Celit a k filtrátu se přidá 5 ml 4 N roztoku HCl v dioxanu a filtrát se odpaří. Vzniklý krystalický zbytek se promyje diisopropyletherem a sebere se filtrací a získá se 1,96 g sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 15 přípravy meziprojektu

N-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-N-[4-chlor-7-(1H-1-pyrazolyl)-1-ftaladiny]amin



110 ml thionylchloridu se přidá po kapkách během 30 minut ke směsi 100 g anhydridu kyseliny fluorftalové a 1500 ml methanolu. Směs se zahřívá při zpětném toku 8 hodin a odpaří se. Ke vzniklému zbytku se přidá ledová voda a zbytek se potom extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje solankou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří a získá se 125 g dimethyl 4-fluorftalátu.

26 g olejovitého hydridu sodného se přidá během 40 minut k 200 ml roztoku 44 g pyrazolu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu. Potom se přidá během 30 minut 125 g dimethyl 4-fluorftalátu a směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Reakční roztok se ochladí na 0 °C a přidá se k ledové vodě. Směs se extrahuje ethylacetátem a promyje se nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a solankou. Roztok se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří a ke vzniklému krystalickému zbytku se přidá diethylether a zbytek se sebere filtrací a získá se 77 g dimethyl 4-(1H-1-pyrazol)ftalátu.

22 ml hydrazinmonohydrátu se přidá ke směsi 77 g dimethyl 4-(1H-1-pyrazolyl)ftalátu a 500 ml ethanolu a směs se zahřívá při zpětném toku 6 hodin. Po ochlazení se vzniklá sraženina sebere filtrací a získá se 36 g 6-(1H-1-pyrazolyl)-1,4-ftalazin dionu.

15 ml diisopropylethylaminu se přidá ke směsi 6-(1H-1-pyrazolyl)-1,4-ftalazin dionu a 20 ml oxychloridu fosforečného a směs se míchá při 110 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční roztok se ochladí na 0 °C a přidá se k němu ethylacetát a a dále se postupně přidají led a voda. Reakční roztok se míchá při 0 °C po dobu 0,5 hodiny a nerozpustné látky se odstraní filtrací. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje se solankou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a filtrují. Filtrát se odpaří, ke vzniklému krystalickému zbytku se přidá ethylacetát a krystaly se seberou filtrací a získá se 3,8 g 1,4-dichlor-6-(1H-1-pyrazolyl)ftalazínu

14 ml DBU se přidá ke směsi 8 g 1,4-dichlor-6-(1H-1-pyrazolyl)ftalazinu, 9,5 g hydrochloridu 3-chlor-4-methoxybenzylaminu a 30 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Směs se míchá při 60 °C po dobu 3 hodin. Reakční roztok se ochladí na 0 °C a přidá se k němu ethylacetát a promyje se vodou a solankou. Roztok se suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a filtrát se odpaří. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 2,6 g sloučeniny uvedené v názvu jako méně polární sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,80 (3H, s), 4,68 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 6,70 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,32 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,50 (1H, dd, $J = 2,0, 8,8$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,78 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

Příklad 16 přípravy meziproduktu

N-(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-N-[4-chlor-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-ftalaziny]amin

Sloučenina uvedená v názvu se získá stejným způsobem jako v příkladu 15 s tím, že se použije 1,2,3-triazol místo pyrazolu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,82 (3H, s), 4,72 (2H, s), 6,97 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,52 (1H, dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz), 8,72 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,81 (1H, d, $J = 2$ Hz).

Příklad 17 přípravy meziproduktu

6-Brom-1-chlor-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]ftalazin

96,9 ml hydrazinmonohydrátu se přidá ke směsi 20 g anhydridu 4-bromftalové kyseliny a 400 ml ethanolu a směs se zahřívá při zpětném toku 8 hodin. Po ochlazení se vzniklá sraženina sebere filtrací a získá se 28 g 6-brom-1,4-ftalazindionu.

15 ml diisopropylaminu se přidá ke směsi 6,8 g 6-brom-1,4-ftalazindionu a 15 ml oxychloridu fosforečného a směs se zahřívá při zpětném toku 1,5 hodiny. Po ochlazení se reakční roztok vlije do ledové vody, dobře se promíchá a extrahuje se

methylenchloridem. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtrují se. Filtrát se odpaří a vzniklý zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 4,3 g 6-brom-1,4-dichlorftalazinu.

5,2 ml DBU se přidá ke směsi 3,8 g 6-brom-1,4-dichlorftalazinu, 3,5 g hydrochloridu 3-chlor-4-methoxybenzylaminu a 30 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu a směs se míchá při 100 °C po dobu 3 hodin. Po ochlazení se přidá k reakčnímu roztoku voda a roztok se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje solankou. Potom se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se a filtrát se odpaří. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 1,8 g sloučeniny uvedené v názvu jako méně polární sloučenina.

Příklad 18 přípravy meziproduktu

1-(1,1-Dimethyl-2-propinyl)-4-piperidinol

24 mg chloridu měďného a 15 mg měďného prášku se přidá ke směsnému roztoku 5 ml roztoku 7,3 g 4-hydroxypiperidinu v diethyletheru (5 ml) a vodě (2,5 ml) pod atmosférou dusíku. Směs se ochladí ledem a po kapkách se přidá při vnitřní teplotě 17 až 22 °C 2,5 ml roztoku 3-chlor-3-methyl-1-butinu v diethyletheru. Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Ke směsi se přidá voda a vzniklá směs se extrahuje pětkrát diethyletherem. Organické vrstvy se spojí a suší se nad uhlíčitánem draselným a potom nad hydroxidem sodným a filtrují se. Filtrát se koncentruje při normálním tlaku. Vzniklý krystalický zbytek se sebere filtrací a přidáním směsi ethylacetátu a hexanu se získá 2,54 g sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 19 přípravy meziproduktu

1-(1,1-Dimethyl-2-propinyl)pyrrolidin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z pyrrolidinu a 3-chlor-3-methyl-1-butinu stejným způsobem jako v příkladu 18 přípravy meziproduktu.

Příklad 20 přípravy meziproduktu

(2R)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]deka-2-yl methanol

105,5 g (5S)-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanonu se rozpustí v 1,2 litru pyridinu a přidá se při teplotě místnosti 380 g tritylchloridu a směs se míchá přes noc při teplotě 80 °C. Po skončení reakce se směs ochladí, přidá se k ní voda, směs se extrahuje ethylacetátem a promyje se solankou. Rozpouštědlo se odstraní a vzniklý zbytek se rozpustí v 300 ml chloroformu a po přidání 600 ml silikagelu se rozpouštědlo odstraní. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 149,3 g (5S)-5-[(trityloxy)methyl]tetrahydro-2-furanonu.

26,9 g (5S)-5-[(trityloxy)methyl]tetrahydro-2-furanonu se rozpustí ve 200 ml THF, při teplotě místnosti se přidá 300 ml 1 M vinylmagnesiumbromidu v THF a směs se míchá po dobu 1,5 hodiny při zahřívání při zpětném toku. Po skončení reakce se přidá za chlazení ledem nasycený vodný chlorid amonný, směs se extrahuje ethylacetátem a potom se promyje dvakrát solankou. Rozpouštědlo se odstraní a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 13,0 g (2S)-1-(trityloxy)-5-vinyl-6-hepten-2,5-diolu.

13,0 g (2S)-1-(trityloxy)-5-vinyl-6-hepten-2,5-diolu a 57,2 g toluensulfonylchloridu se rozpustí v 200 ml pyridinu a roztok se míchá při 80 °C přes noc. Po skončení reakce se přidá voda a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Směs se extrahuje dvakrát ethylacetátem, promyje se solankou a suší se nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní a vzniklý zbytek se rozpustí v toluenu. Po opětovném odstranění rozpouštědla se vzniklý zbytek čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 5,88 g (5R)-5-[(trityloxy)methyl]-2,2-divinyltetrahydrofuranu.

4,68 g (5R)-5-[(trityloxy)methyl]-2,2-divinyltetrahydrofuranu, 100 ml 0,5 M 9-BBN a 6,1 g 9-BBN dimeru se suspenduje ve 100 ml THF a míchá se po dobu 30 hodin za zahřívání při zpětném toku. Po ochlazení se přidá za chlazení ledem 50 ml 30% peroxidu vodíku a 50 ml 3 N hydroxidu sodného a směs se míchá při 50 °C po dobu 20 hodin. Po skončení reakce se teplota reakčního roztoku vrátí na teplotu místnosti, extrahuje se ethylacetátem, promyje se solankou a suší se nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 2,68 g 2-(5R)-2-(2-hydroxyethyl)-5-

[(trityloxy)methyl]tetrahydro-2-furanyl-1-ethanolu.

2,68 g 2-(5R)-2-(2-hydroxyethyl)-5-[(trityloxy)methyl]tetrahydro-2-furanyl-1-ethanolu a 12 ml pyridinu se rozpustí v 30 ml dichlormethanu a za chlazení ledem se přidá 11,82 g toluensulfonylchloridu a směs se míchá 2,5 hodiny. Po skončení reakce se přidá ke směsi 30 ml pyridinu a směs se koncentruje. Opět se přidá pyridin a voda za chlazení ledem a směs se míchá 15 minut. Směs se extrahuje ethylacetátem, promyje se solankou a potom se suší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje, přidá se toluen, rozpouštědlo se opět oddestiluje a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 4,17 g 2-(5R)-2-[2-[(4-methylfenyl)sulfonyl]oxyethyl]-5-[(trityloxy)methyl]tetrahydro-2-furanylethyl 4-methyl-1-benzensulfonátu.

4,17 g 2-(5R)-2-[2-[(4-methylfenyl)sulfonyl]oxyethyl]-5-[(trityloxy)methyl]tetrahydro-2-furanylethyl 4-methyl-1-benzensulfonátu a 5,36 g benzylaminu se rozpustí v 80 ml DMF a míchá se při 110 °C po dobu 11,5 hodiny. Po skončení reakce se přidá voda, směs se extrahuje ethylacetátem a promyje se solankou a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po sušení nad síranem hořečnatým se rozpouštědlo odstraní a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií a získá se 2,1 g (2R)-8-benzyl-2-[(trityloxy)methyl]-1-oxa-8-azaspiro[4.5]dekanu.

2,10 g (2R)-8-benzyl-2-[(trityloxy)methyl]-1-oxa-8-azaspiro[4.5]dekanu se rozpustí v 20 ml THF, za chlazení ledem se přidá 8 ml 4 N kyseliny chlorovodíkové v 1,4-dioxanu a směs se míchá 1 hodinu. Po skončení reakce se přidá voda a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, směs se extrahuje ethylacetátem, promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou suší se nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 1,03 g [(2R)-8-benzyl-1-oxa-8-azaspiro[4.5]deka-2-yl]methanolu.

1,03 g [(2R)-8-benzyl-1-oxa-8-azaspiro[4.5]deka-2-yl]methanolu a 0,45 g 10% palladia na uhlíku se suspenduje v 30 ml methanolu a míchá se při teplotě místnosti 18 hodin v atmosféře vodíku při tlaku 0,1 MPa. Nerozpustné materiály se odstraní filtrací, rozpouštědlo se odstraní a sušením se získá 0,76 g sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 21 přípravy meziprojektu

800 ml roztoku 25,0 g terc.butyl 4-oxo-1-piperidinkarboxylátu v diethyletheru se ochladí ve směsi ledu a methanolu a po kapkách se k němu přidá 138 ml roztoku allylmagnesiumbromidu (1 M v diethyletheru). Reakční směs se míchá 3 hodiny a 10 minut. Reakční roztok se vlije do směsi nasyceného vodného chloridu amonného a ledu. Diethyletherová vrstva se odstraní a promyje se solankou. Směs se potom suší nad bezvodým síranem hořečnatým a potom se filtruje. Filtrát se odpaří a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 15,9 g terc.butyl 4-allyl-4-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu.

9,83 g terc.butyl 4-allyl-4-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu se rozpustí v 60 ml směsi tetrahydrofuranu a vody (9:1), přidá se roztok (2,5% hmot., 2 ml) oxidu osmičelého v terc.butylalkoholu a 6,68 g N-methylmorpholin-N-oxidu a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční roztok se odpaří a vzniklý zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu, promyje se solankou a suší se nad síranem hořečnatým. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (směs ethylacetátu a methanolu) a získá se 9,11 g terc.butyl 4-(2,3-dihydroxypropyl)-4-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu.

9,11 g terc.butyl 4-(2,3-dihydroxypropyl)-4-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu se rozpustí v 40 ml pyridinu, přidá se 10,0 g chlortrifenylnmethanu a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční roztok se rozdělí mezi ethylacetát a vodu, promyje se s 2 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou a suší se nad síranem hořečnatým. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (směs hexanu a ethylacetátu) a získá se 10,3 g terc.butyl 4-[3-(terc.butoxy)-2-hydroxypropyl]-4-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu.

2,59 g terc.butyl 4-[3-(terc.butoxy)-2-hydroxypropyl]-4-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu, přidá se 400 mg hydridu sodného a 823 mg benzylochlordu a směs se míchá při teplotě místnosti 20 minut. Reakční roztok se vlije do ledové vody, extrahuje se ethylacetátem, promyje se vodou a solankou a suší se nad síranem hořečnatým. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (směs hexanu a ethylacetátu) a získá se 2,66 g terc.butyl 4-[2-(benzyloxy)-3-(terc.butoxy)propyl]-4-

hydroxy-1-piperidinkarboxylátu.

2,36 g terc.butyl 4-[2-(benzyloxy)-3-(terc.butoxy)propyl]-4-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu se rozpustí ve 40 ml acetonitrilu, přidá se 426 mg dusičnanu cerito-amonného a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. K reakčnímu roztoku se přidá silikagel a potom se odpaří. Potom následuje čištění adsorptivním silikagelem naplněným v neadsorptivní silikagelové koloně směsí hexanu a ethylacetátu a získá se 547 mg terc.butyl 4-[2-(benzyloxy)-3-hydroxypropyl]-4-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu.

4,81 g terc.butyl 4-[2-(benzyloxy)-3-hydroxypropyl]-4-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu se rozpustí v 20 ml pyridinu, přidá se 2,76 g tosylchloridu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Přidá se další 1,00 gram tosylchloridu a směs se míchá při teplotě místnosti 30 minut a při 50 °C po dobu 35 minut. Reakční roztok se rozdělí mezi ethylacetát a vodu, promyje se 1 N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou a čistí se nad síranem hořečnatým. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří a vzniklý roztok se čistí sloupcovou chromatografií (směs hexanu a ethylacetátu) a získá se 3,72 g terc.butyl 3-(benzyloxy)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-karboxylátu.

6,47 g terc.butyl 3-(benzyloxy)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-karboxylátu se rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu, přidá se ,3 g palladia na uhlíku a směs se míchá přes noc v atmosféře vodíku. Katalyzátor se odfiltruje z reakčního roztoku, přidá se 1,3 g palladia na uhlíku a roztok se míchá přes noc v atmosféře vodíku. Katalyzátor se odfiltruje od reakčního roztoku, přidá se 2,6 g palladia na uhlíku a roztok se míchá přes noc v atmosféře vodíku o tlaku 0,42 MPa. Katalyzátor se odfiltruje od reakčního roztoku, rozpouštědlo se odpaří a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (směs ethylacetátu a methanolu) a získá se 4,27 g terc.butyl 3-hydroxy-1-oxa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-karboxylátu.

Příklad 22 přípravy meziprojektu

Hydrochlorid (anti)-3-oxa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-7-olu

2,0 g lithiualuminiumhydridu se suspenduje v 200 ml tetrahydrofuranu a po kapkách a za chlazení ledem se přidá roztok 14,17 g 9-methyl-3-oxa-9-

azabicyklo[3.3.1]nonan-7-onu rozpuštěný v 20 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 35 minut, k reakčnímu roztoku se postupně přidá 2,0 ml vody, 2,0 ml 15% vodného hydroxidu sodného a 6,0 ml vody a směs se míchá při teplotě místnosti. Reakční roztok se filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Vzniklý zbytek se rozpustí v ethylacetátu a filtruje se přes aluminu. Rozpouštědlo se odpaří a získá se 10,00 g (anti)-9-methyl-3-oxa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-7-olu jako žlutý vosk.

10,00 g (anti)-9-methyl-3-oxa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-7-olu se rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu, přidá se 10,7 ml triethylaminu, 7,2 ml anhydridu kyseliny octové a 0,77 g 4-dimethylaminopyridinu a směs se míchá při 50 °C přes noc. Reakční roztok se odpaří a vzniklý zbytek se rozpustí v ethylacetátu a filtruje se přes aluminu. Filtrát se koncentruje a čistí se chromatografií na alumině (rozpouštědlo směs n-hexanu a ethylacetátu) a získá se 8,68 g anti-3-oxa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-7-yl acetátu jako světle žlutý olej.

8,68 g (anti)-3-oxa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-7-yl acetátu se rozpustí v 40 ml 1,2-dichlorethanu a přidá se 7,0 ml vinylchlorformiátu. Směs se míchá při teplotě místnosti 30 minut a zahřívá se při zpětném toku 2 hodiny a 35 minut. Reakční roztok se odpaří a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu (rozpouštědlo n-hexan a ethylacetát) a získá se 8,96 g (anti)-3-oxa-9-vinyloxykarbonyl-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-7-yl acetátu jako světle žlutý olej.

8,96 g (anti)-3-oxa-9-vinyloxykarbonyl-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-7-yl acetátu se rozpustí ve 45 ml methanolu a přidá se 30 ml vody a 7,3 g uhličitanu draselného. Směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu a 30 minut a dále při 50 °C po dobu 30 minut. Reakční roztok se odpaří a přidá se k němu solanka a směs se extrahuje ethylacetátem. Potom se směs suší nad bezvodým síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří a získá se 7,37 g (anti)-3-oxa-9-vinyloxykarbonyl-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-7-olu jako světle žlutý olej.

17 ml 4 N chlorovodíku v dioxanu se přidá k 7,37 g (anti)-3-oxa-9-vinyloxykarbonyl-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-7-olu a směs se míchá při teplotě místnosti 30 minut. K reakčnímu roztoku se přidá 40 ml ethanolu a směs se zahřívá při zpětném toku po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří, ke vzniklému zbytku se přidá ethylacetát a vzniklá sraženina se sebere filtrací a získá se 5,55 sloučeniny uvedené v názvu jako bílé jehličky.

Příklad 23 přípravy meziprojektu

Hydrochlorid (syn)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-olu

Sloučenina uvedená v názvu se získá z 3-methyl-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-onu stejným způsobem jako v příkladu 22 přípravy meziprojektu.

Příklad 24 přípravy meziprojektu

Hydrochlorid (anti)-3-oxa-7-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-olu

Sloučenina uvedená v názvu se získá ze 7-methyl-3-oxa-7-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-onu stejným způsobem jako v příkladu 22 přípravy meziprojektu.

Příklad 25 přípravy meziprojektu

Hydrochlorid (anti)-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-3-olu

Sloučenina uvedená v názvu se získá z 9-methyl-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-3-onu stejným způsobem jako v příkladu 22 přípravy meziprojektu.

Příklad 26 přípravy meziprojektu

Hydrochlorid (exo)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-olu

Sloučenina uvedená v názvu se získá po acetylaci z (exo)-8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-olu stejným způsobem jako v příkladu 22 přípravy meziprojektu.

Příklad 27 přípravy meziprojektu

Hydrochlorid (endo)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-olu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví po acetylaci z (endo)-8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-olu stejným způsobem jako u příkladu 22 přípravy meziproduktu.

Příklad 28 přípravy meziproduktu

Hydrochlorid (anti)-3-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-olu

1,0 g lithiualuminiumhydridu se suspenduje ve 100 ml tetrahydrofuranu a po kapkách a za chlazení ledem se přidá 7,00 g 3-methyl-3-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-onu rozpuštěného v 20 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 50 minut, postupně se přidá 1,0 ml vody, 1,0 ml 15% vodného hydroxidu sodného a 3,0 ml vody a míchá se při teplotě místnosti. Po filtraci reakčního roztoku se rozpouštědlo odpaří a získá se 7,08 g světle žlutého oleje. Olej se rozpustí v 90 ml tetrahydrofuranu, přidá se 9,55 ml triethylaminu a směs se míchá za chlazení ledem. Potom se přidá 6,46 ml anhydridu kyseliny octové a 0,56 g 4-dimethylaminopyridinu a směs se míchá při teplotě místnosti 14 hodin. Přidá se 20 ml methanolu a reakční roztok se odpaří. Ke zbytku se přidá vodný uhlíčan draselný a zbytek se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solankou a suší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (rozpouštědlo směs n-hexanu a ethylacetátu) a získá se 3,33 g (anti)-3-methyl-3-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-yl acetátu (bezbarvý olej) jako méně polární sloučenina. Dále se získá 2,06 g (syn)-3-methyl-3-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-yl acetátu (světle oranžový olej) jako polárnější sloučenina.

2,06 g (anti)-3-methyl-3-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-yl acetátu se rozpustí v 10 ml 1,2-dichlorethanu a přidá se 2,07 ml vinylchlorformiátu a směs se míchá při teplotě místnosti 50 minut. Potom se směs zahřívá při zpětném toku po dobu 5 hodin a 25 minut. Reakční roztok se odpaří a ke zbytku se přidá voda a zbytek se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje 1 N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným hydrogenuhličitánem sodným a solankou a suší se nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a získá se 2,51 g (anti)-3-vinyloxykarbonyl-3-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-yl acetátu jako světle oranžový olej.

4,02 g (anti)-3-vinyloxykarbonyl-3-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-yl acetátu se rozpustí v 36 ml ethanolu, přidá se 18 ml 1 N vodného hydroxidu sodného a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu a 50 minut. Reakční roztok se odpaří a přidá se k němu voda a vzniklý zbytek se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (rozpouštědlo n-hexan a ethylacetát) a získá se 3,09 g (anti)-3-vinyloxykarbonyl-3-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-olu jako čistý žlutý olej.

7 ml roztoku 4 N chlorovodíku v dioxanu se přidá k 3,09 g (anti)-3-vinyloxykarbonyl-3-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-olu a směs se míchá při teplotě místnosti 50 minut. Reakční roztok se odpaří a ke vzniklému zbytku se přidá 30 ml ethanolu a roztok se zahřívá při zpětném toku 50 minut. Rozpouštědlo se odpaří a ke vzniklému zbytku se přidá ethylacetát. Vzniklá sraženina se sebere filtrací a získá se 2,41 g sloučeniny uvedené v názvu jako čistě mléčně bílý prášek.

Příklad 29 přípravy meziprojektu

Kyselá sůl (syn)-3-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-olu

Sloučenina uvedená v názvu se získá ze (syn)-3-methyl-3-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-yl acetátu stejným způsobem jako v příkladu 28 přípravy meziprojektu.

Příklad 30 přípravy meziprojektu

Hydrochlorid (anti)-2-(3-azabicyklo[3.3.1]non-9-yl)-1-ethanolu

1,0 g lithialuminiuhydridu se suspenduje v 30 ml tetrahydrofuranu a po kapkách se přidá za chlazení ledem 3,24 g (anti)-methyl(3-azabicyklo[3.3.1]non-9-yl)acetátu v tetrahydrofuranu. Směs se míchá 35 minut a k reakčnímu roztoku se postupně přidá 1,0 ml vody, 1,0 ml 15% vodného hydroxidu sodného a 3,0 ml vody a směs se míchá při teplotě místnosti. Reakční roztok se filtruje přidáním Celitu a

bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu, přidá se 5 ml 4 N chlorovodíku v ethylacetátu a vzniklá sraženina se sebere filtrací a získá se 2,29 g sloučeniny uvedené v názvu jako bílý prášek.

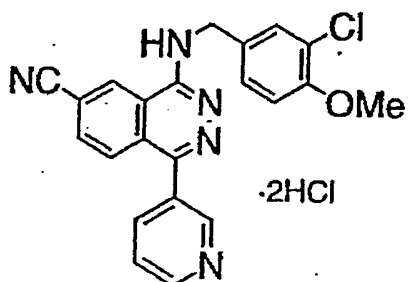
Příklad 31 přípravy meziprojektu

Karbonitril 1-chlor-4-[(4-methoxy-3-methylbenzyl)amino]-6-ftalazinu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,10 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,64 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 6,85 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,17 – 7,21 (2H, m), 8,15 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,31 (1H, dd, $J = 8,6, 1,2$ Hz), 8,35 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 9,00 (1H, d, $J = 1,2$ Hz).

Příklad 1

Dihydrochlorid 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(3-pyridyl)ftalazinu



10 ml roztoku (1,6 M) *n*-butyllithia v hexanu se přidá po kapkách k 50 ml roztoku 2,53 g 3-brompyridinu v bezvodém diethyletheru při teplotě -70°C nebo méně a míchá se 30 minut. Potom se ke vzniklé směsi přidá 10 ml roztoku 5,21 g tri-*n*-butyltin chloridu v bezvodém diethyletheru. Během 1 hodiny se teplota reakčního roztoku vrátí na teplotu místnosti. Reakční roztok se vlije do solanky a organická vrstva se promyje solankou. Roztok se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpařením se získá 3-(1,1,1-tri-*n*-butylstannyl)pyridin jako žlutý olej.

Směs 1,80 g 1-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyanoftalazinu, 579 mg tetrakis(trifenylfosfin)palladia, 25 ml xylenu a 3 ml 1-methyl-2-pyrrolidinu se intenzivně míchá a zahřívá při zpětném toku a po kapkách se přidá během 1 hodiny 25 ml roztoku 3-(1,1,1-tri-*n*-butylstannyl)pyridinu získaného shora v xylenu. Reakční roztok se dále zahřívá při zpětném toku 15 minut. Teplota reakčního roztoku se vrátí

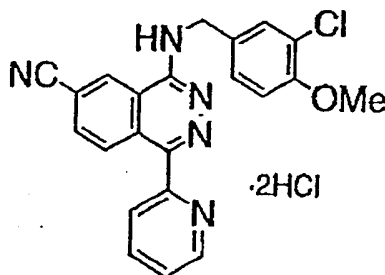
na teplotu místnosti, roztok se promyje třikrát vodou a jednou solankou. Potom se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se spojený produkt. ten se suspenduje ve směsném rozpouštědle tetrahydrofuranu a methanolu a přidá se 4 N roztok kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu a směs se odpaří. Vzniklý produkt se rekrystaluje ze směsi ethylacetátu a methanolu a získá se 1,80 g sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvý prášek.

MASS (ESI); 402,0 (MH^+)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ; 3,85 (3H, s), 4,06 (2H, br), 4,89 (2H, br), 7,18 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,81 – 7,90 (1H, m), 8,07 (1H, dd, $J = 8,8, 0,4$ Hz), 8,38-8,45 (1H, m), 8,46 (1H, dd, $J = 8,8, 1,4$ Hz), 8,90 – 9,00 (2H, m), 9,57 (1H, dd, $J = 1,4, 0,4$ Hz), 10,76 (1H, br).

Příklad 2

Dihydrochlorid 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(2-pyridyl)ftalazinu



Sloučenina uvedená v názvu se získá stejným způsobem jako v příkladu 1 s tím, že se použije 2-brompyridinu místo 3-brompyridinu.

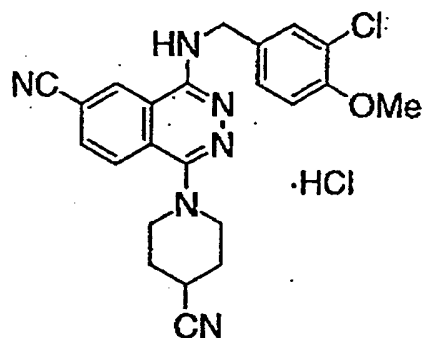
MASS (ESI); 402,0 (MH^+)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ; 3,83 (3H, s), 4,86 – 4,90 (2H, m), 7,16 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,52 (1H, dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz), 7,63 – 7,69 (2H, m), 7,97 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,08 – 8,13 (1H, m), 8,47 (1H, dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz), 8,72 – 8,83 (2H, m), 9,56 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 10,82 – 10,92 (1H, m).

Příklad 3

Hydrochlorid 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(4-

kyanopiperidino)ftalazinu



Směs 15 g 4-piperidinkarboxamidu, 16,3 g benzylchloridu, 32,3 g uhličitanu draselného a 200 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při 80 °C po dobu 4 hodin. Teplota reakční směsi se upraví na teplotu místnosti, přidá se vodný hydroxid sodný a potom se extrahuje s ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným a potom se odpaří. Vzniklý krystalický zbytek se promyje směsí hexanu a ethylacetátu a sebere se filtrací. Tak se získá 12,7 g 1-benzyl-4-piperidinkarboxamidu jako bílé vločkovité krystaly.

5 ml N,N-dimethylformamidu se přidá za chlazení ledem ke směsi 12,7 g 1-benzyl-4-piperidinkarboxamidu a 60 ml oxychloridu fosforečného a směs se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodin. Potom se odpaří a vzniklý zbytek se rozpustí v ethylacetátu a promyje se vodným hydroxidem sodným. Po vysušení nad bezvodým síranem sodným se směs odpaří a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 11,0 g 1-benzyl-4-piperidinkarbonitrilu.

11,0 g 1-benzyl-4-piperidinkarbonitrilu se rozpustí ve 100 ml 1,2-dichlorethanu a za chlazení ledem se přidá 7,1 ml 1-chlorethylchlorformiátu. Směs se míchá při teplotě místnosti 15 minut a potom se zahřívá při zpětném toku 1 hodinu a 20 minut. Po odpaření se přidá 50 ml methanolu a směs se zahřívá při zpětném toku 1 hodinu. Reakční roztok se odpaří a krystalický zbytek se promyje ethylacetátem a sebere se filtrací a získá se 8,0 g hydrochloridu 4-piperidinkarbonitrilu jako bílé krystaly.

Směs 1,2 g vzniklého hydrochloridu 4-piperidinkarbonitrilu, 1,0 g 1-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyanoftalazinu a 10 ml 1-methyl-2-pyrrolidonu se míchá při 170 °C po dobu 2 hodin a 30 minut. Po ochlazení se k reakčnímu roztoku přidá ethylacetát a roztok se promyje vodou a solankou. Po vysušení nad bezvodým síranem sodným se rozpouštědlo odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Vzniklá volná sloučenina se rozpustí v ethylacetátu, přidá se roztok 4 N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu a vzniklé krystaly se seberou filtrací a získá

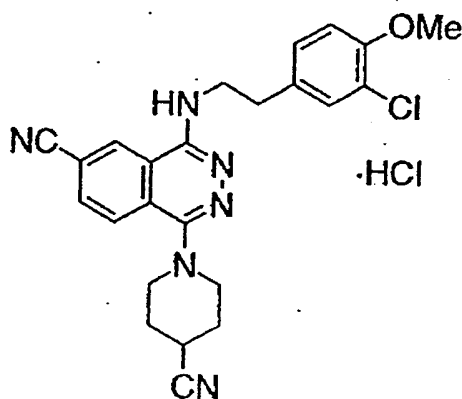
se 880 mg sloučeniny uvedené v názvu jako žlutý prášek.

MASS (ESI); 433,2 (MH^+)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ; 1,98 – 2,17 (4H, m), 3,10 – 3,33 (5H, m), 3,86 (3H, s), 4,70 – 4,74 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,47 (1H, dd, J = 8,4, 0,8 Hz), 9,34 – 9,38 (1H, m), 10,28 (1H, br).

Příklad 4

Hydrochlorid 4-(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino-6-kyano-1-(4-kyanopiperidino)ftalazinu



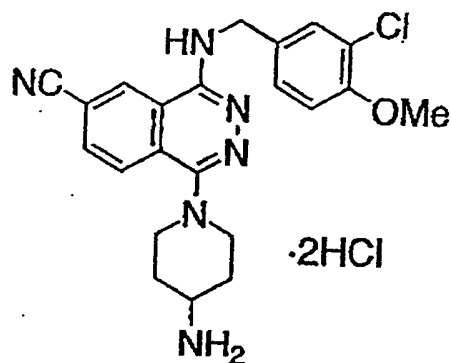
Sloučenina uvedená v názvu se připraví použitím 1-chlor-4-(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino-6-kyanoftalazinu na místo 1-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyanoftalazinu v příkladu 3.

MASS (ESI); 447 (MH^+)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ; 1,97 – 2,18 (4H, m), 2,94 – 3,00 (2H, m), 3,11 – 3,23 (3H, m), 3,33 – 3,40 (2H, m), 3,72 – 3,80 (2H, m), 3,82 (3H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,47 (1H, dd, J = 8,4, 0,8 Hz), 9,23 – 9,28 (1H, m), 9,85 (1H, br).

Příklad 5

Dihydrochlorid 1-(4-aminopiperidino)-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyanoftalazinu



10,0 g 1-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyanoftalazinu se rozpustí v 50 ml 1-methyl-2-pyrrolidonu, potom se přidá 43,32 g 4-hydroxypiperidinu a 10 ml diisopropylethylaminu a směs se zahřívá při 170 °C po dobu 8 hodin. Po ochlazení se přidá ethylacetát a směs se promyje třikrát s vodou a jednou solankou. Po vysušení nad bezvodým síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 10,1 g 1-(4-hydroxypiperidino)-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyanoftalazinu jako žluté krystaly.

Potom se přidá během 30 minut za chlazení ledem ke 100 ml roztoku 4,2 g 1-(4-hydroxypiperidino)-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyanoftalazinu, 2,94 g ftalimidu a 5,24 g trifenylofosfinu v tetrahydrofuranu 30 ml roztoku 3,48 g diethylazodikarboxylátu v tetrahydrofuranu a směs se míchá při 4 °C po dobu 24 hodin. Reakční roztok se odpaří, přidá se voda a ethylacetát a nerozpustné materiály se odstraní filtrací. Organická vrstva se koncentruje a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 4,85 g 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(4-ftalimidopiperidino)ftalazinu.

Směs 4,85 g vzniklého 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(4-ftalimidopiperidino)ftalazinu, 4 ml hydrazinmonohydrátu a 40 ml ethanolu se zahřívá při zpětném toku 1 hodinu. Reakční roztok se odpaří, rozpustí se v ethylacetátu a přidá se 1 N kyselina chlorovodíková k úpravě pH na 3 a nerozpustné látky se odstraní filtrací. Potom se upraví pH vodné vrstvy pomocí 1 N hydroxidu sodného na pH 11 a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solankou, suší se nad síranem sodným, odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Vzniklý produkt se suspenduje ve směsi ethanolu a vody a potom se přidá 1 N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové a rozpustí se za zahřívání. Po ochlazení se vzniklé krystaly seberou filtrací a získá se 440 mg sloučeniny uvedené v názvu jako

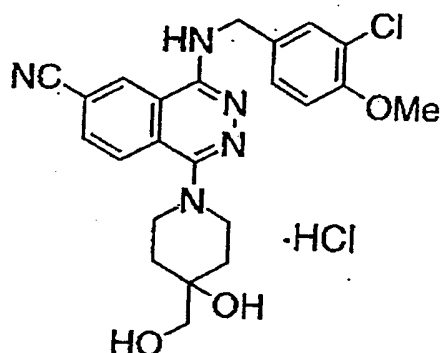
žlutý prášek.

MASS (FAM); 423 (MH⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ; 1,78 – 1,92 (2H, m), 2,03 – 2,11 (2H, m), 2,90 – 3,0 (2H, m), 3,20 – 3,34 (1H, m), 3,54 – 3,63 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,70 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,35 – 8,45 (2H, m), 8,47 (1H, dd, J = 8,4, 1,0 Hz), 9,54 (1H, d, J = 1,0 Hz), 10,63 (1H, br).

Příklad 6

Hydrochlorid 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-[4-hydroxy-4-(hydroxymethyl)piperidino]ftalazinu



7,9 g 60% hydridu sodného promyje hexanem a následuje sušení za sníženého tlaku. Potom se přidá 100 ml dimethylsulfoxidu a směs se míchá při 80 až 100 °C po dobu 30 minut v atmosféře dusíku. Směs se ochladí ledem a přidá se 180 ml tetrahydrofuranu. Potom se přidá po kapkách 150 ml roztoku 4,37 g trimethylsulfoniumjodidu v dimethylsulfoxidu. Směs se míchá 30 minut za chlazení ledem, přidá se 15 g 1-benzyl-4-piperidonu, směs se míchá 30 minut za chlazení ledem a míchání pokračuje při teplotě místnosti po dobu 6 hodin. K reakčnímu roztoku se přidá voda a roztok se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solankou a suší se nad bezvodým síranem sodným. Potom se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 6,8 g 6-benzyl-1-oxo-6-azaspiro[2.5]oktanu.

Potom se přidá ke 100 ml roztoku 6,8 g tohoto 6-benzyl-1-oxo-6-azaspiro[2.5]oktanu v tetrahydrofuranu 100 ml vody a 10 ml kyseliny perchloroctové

a směs se míchá při teplotě místnosti 7 hodin. Směs se ochladí ledem a k úpravě pH na 7 se přidá vodný uhličitán sodný a směs se odpaří. Ke zbytku se přidá ethylacetát a nerozpustné látky se odstraní filtrací. Filtrát se odpaří a potom se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získají se 4 g 1-benzyl-4-(hydroxymethyl-4-piperidinolu. Potom se 1,46 g 1-benzyl-4-(hydroxymethyl-4-piperidinolu rozpustí ve 30 ml methanolu a přidá se 10 ml kyseliny octové a 10% Pd-C a směs se hydrogenuje při tlaku 0,4 MPa. Reakční roztok se filtruje přes Celit a filtrát se odpaří a rozpustí se v methanolu. Přidá se 4 N kyselina chlorovodíková v ethylacetátu a potom se směs koncentruje. Vzniklé krystaly které krystalizují ze směsi methanolu a ethylacetátu se seberou filtrací a získá se 880 mg hydrochloridu 4-(hydroxymethyl)-4-piperidinolu.

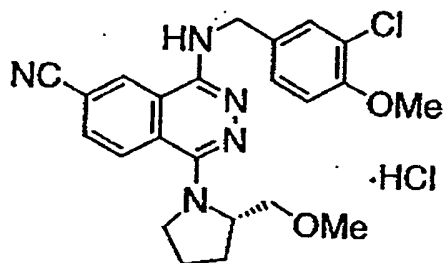
Vzniklý hydrochlorid 4-(hydroxymethyl)-4-piperidinolu reaguje s 1-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyanoftalazinem stejným způsobem jako v příkladu 4 a získá se sloučenina uvedená v názvu.

MASS (FAB); 454,2

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,46 – 1,54 (2H, m), 1,82 – 1,94 (2H, m), 3,16 – 3,30 (6H, m), 3,84 (3H, s), 4,68 – 4,72 (2H, m), 7,15 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,45 (1H, dd, $J = 8,6, 1,0$ Hz), 9,36 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

Příklad 7

Hydrochlorid 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-[(2S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidino]ftalazinu

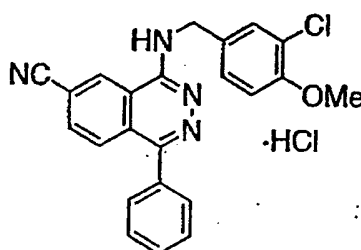


Sloučenina uvedená v názvu se získá použitím (S)-2-methoxymethylpyrrolidinu místo hydrochloridu (R) – (+) – 3-hydroxypiperidinu ve výrobním příkladu 1
MASS (ESI); 348,1 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,81 – 1,89 (2H, m), 1,95 – 2,03 (1H, m), 2,15 – 2,24 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,28 – 3,37 (1H, m), 3,46 – 3,58 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,87 – 3,98 (1H, m), 4,44 – 4,57 (1H, m), 4,62 – 4,78 (2H, m), 7,15 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 8,6, 0,4$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 0,4$ Hz), 8,41 – 8,51 (2H, m), 9,42 – 9,60 (1H, m), 10,50 (1H, br), 13,79 (1H, br).

Příklad 8

Hydrochlorid 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-fenylftalazinu



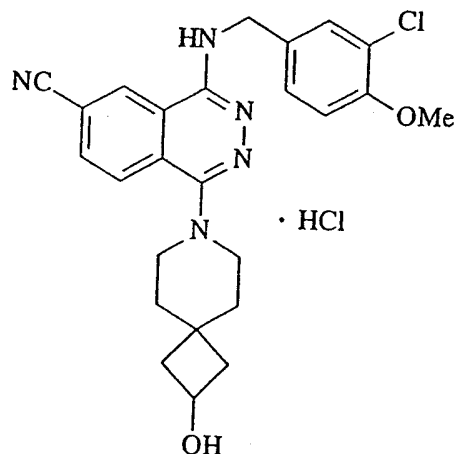
Sloučenina uvedená v názvu se získá stejným způsobem jako ve výrobním příkladu 10 s tím, že se použije kyselina fenylboronová místo methoxyfenylboronové kyseliny.

MASS (ESI); 401,1 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 3,84 (3H, s), 4,81 – 4,85 (2H, m), 7,15 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz), 7,60 – 7,66 (6H, m), 8,00 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,41 (1H, dd, $J = 8,6, 0,9$ Hz), 9,42 (1H, d, $J = 0,9$ Hz).

Příklad 9

Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(2-hydroxy-7-azaspiro[3.5]non-7-yl)-6-ftalazinkarbonitrilu



47,2 g methyltoluylfosfoniumbromidu a 21,9 g terc.butyl 4-oxo-1-piperidinkarboxylátu se přidá ke směsi 14,8 g terc.butoxy draselného a 300 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá 40 minut při teplotě místnosti. Reakční roztok se odpaří, přidá se diethylether a ten se filtruje přes Celit. Filtrát se promyje vodou a solankou a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří a vzniklý zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 20,8 g terc.butyl 4-methylen-1-piperidinkarboxylátu.

49,3 g terc.butyl 4-methylen-1-piperidinkarboxylátu se přidá ke směsi slitiny zinek-měď a 500 ml diethyletheru a po kapkách se přidá během 5,5 hodin roztok 181,8 g trichloracetylchloridu v dimethoxyethanu. Směs se míchá 30 minut, reakční roztok se ochladí a při teplotě 0 °C nebo nižší se přidá hydrogenuhličitan sodný. Směs se filtruje přes Celit a odpaří. Vzniklý zbytek se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje solankou, suší se nad bezvodným síranem hořečnatým a filtruje. Filtrát se odpaří a vzniklý zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 62,5 g terc.butyl 1,1-dichlor-2-oxo-7-azaspiro[3.5]-nonan-7-karboxylátu.

106,1 g zinkového prášku se přidá ke směsi 62,5 g terc.butyl 1,1-dichlor-2-oxo-7-azaspiro[3.5]nonan-7-karboxylátu a 500 ml nasyceného chloridu amonného v methanolu. Směs se míchá 1 hodinu a 20 minut při teplotě místnosti a filtruje se přes celit. Filtrát se odpaří a přidá se 1 N kyselina chlorovodíková v ethylacetátu a získá se organická vrstva. Extrakt se promyje vodou, nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a solankou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří a vzniklý zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 38,9 g terc.butyl 2-oxo-7-azaspiro[3.5]nonan-7-karboxylátu.

300 ml methanou se ochladí ledem a rozpustí se v něm 6,13 g borohydridu sodného. Potom se přidá během 25 minut po kapkách 100 ml roztoku 38,9 g terc.butyl 2-oxo-7-azaspiro[3.5]nonan-7-karboxylátu v ethanolu. Reakční roztok se zpracuje zpracovaným vodným chloridem amonným a odpaří. Vzniklá směs se rozdělí do ethylacetátu a vody a ethylacetátová vrstva se promyje solankou a suší se nad síranem hořečnatým. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (směs hexanu a ethylacetátu) a získá se 36,6 g terc.butyl 2-hydroxy-7-azaspiro[3.5]nonan-7-karboxylátu.

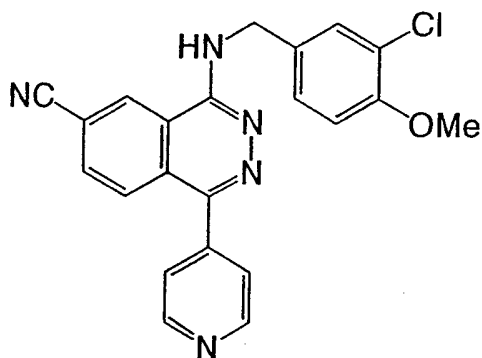
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1,45 (9H, s), 1,43 – 1,57 (4H, m), 1,65 – 1,72 (2H, m), 3,27 – 3,35 (4H, m), 4,32 (1H, kvint, $J = 7,2$ Hz).

6,22 g terc.butyl 2-hydroxy-7-azaspiro[3.5]nonan-7-karboxylátu se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu a ke vzniklému roztoku se přidá 80 ml roztoku 4 N chlorovodíku v dioxanu a vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Reakční roztok se odpaří a vzniklý zbytek se rozpustí v 20 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu a přidá se 4,67 g karbonitrilu 1-chlor-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-ftalazinu a 6,72 g diisopropylethylaminu a směs se míchá při 160 °C po dobu 9 hodin. Teplota reakční směsi se upraví na teplotu místnosti a směs se rozdělí mezi ethylacetát a vodu a vodná vrstva se promyje ethylacetátem. Ethylacetátové vrstvy se spojí a postupně se promyjí vodou (pětkrát) a solankou a suší se nad síranem hořečnatým. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (směs ethylacetátu a methanolu) a vzniklé surové krystaly se rozdrtí a promyjí se diethyletherem a získá se 4,86 g žlutých krystalů. Vzniklý produkt se rozpustí ve 150 ml ethanolu, přidá se 15 ml roztoku 4 N chlorovodíku v dioxanu a rozpouštědlo se odpaří. Vzniklý zbytek se rozpustí ve 150 ml ethanolu, zahřívá se na 80 °C a očkuje se krystaly odděleně připravené ve vodném ethanolu a jakmile začne krystalizace, zahřívání se ukončí. Po ochlazení stáním na teplotu místnosti se po sebrání filtrací a promytí ethanolem získá 4,35 g sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,58 – 1,66 (2H, m), 1,68 – 1,76 (4H, m), 2,14 – 2,22 (2H, m), 3,05 – 3,16 (4H, m), 3,83 (3H, s), 4,12 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,72 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,44 (1H, dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz), 9,46 (1H, s).

Příklad 10

Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-pyridyl)-6-ftalazinu

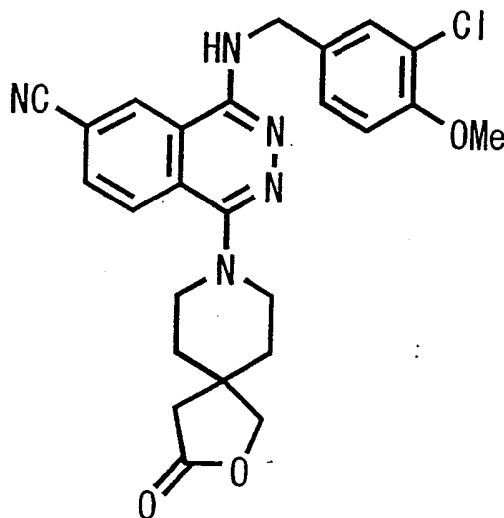


Sloučenina uvedená v názvu se získá stejným způsobem jako v příkladu 1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,80 (3H, s), 4,76 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,64 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,52 (1H, dd, $J = 5,5, 5,5$ Hz), 8,73 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 9,02 (1H, s).

Příklad 11

Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-oxo-2-oxa-8-azaspiro[4.5]dek-8-yl)-6-ftalazinu



567 ml roztoku 37,8 g terc.butyl 2-oxo-7-azaspiro[3.5]nonan-7-karboxylátu v methanolu se ochladí v ledové vodě a po kapkách se přidá 43 g 30% vodného peroxidu vodíku. Po kapkách se přidá 63 ml 1 N vodného hydroxidu sodného a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Potom se přidá 1000 ml ethylacetátu, 600 ml vody a 100 ml nasyceného vodného pentahydrátu thiosulfátu sodného a organická vrstva se oddělí. Extrakční roztok se promyje solankou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří a získá se 28,4 g terc.butyl 3-oxo-2-oxa-8-azaspiro[4.4]dekan-8-karboxylátu.

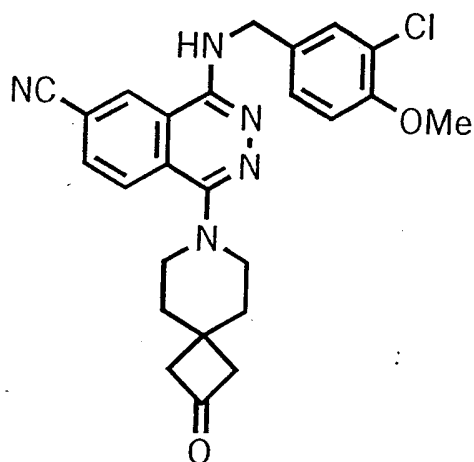
1,16 g terc.butyl 3-oxo-2-oxa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-karboxylátu se rozpustí v 2,3 ml methanolu, přidá se 4,6 ml 4 N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Potom se přidá 5 ml ethylacetátu a vzniklé krystaly se seberou filtrací a získá se 700 mg hydrochloridu 3-oxo-2-oxa-8-azaspiro[4.5]dekanu.

Směs 657 mg karbonitrilu 1-chlor-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu, 700 mg hydrochloridu 3-oxo-2-oxa-8-azaspiro[4.5]dekanu, 0,44 ml diethylanilinu, 137 mg jodidu sodného a 1,7 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu se míchá při 130 °C po dobu 15 hodin a 40 minut. Po ochlazení se reakční roztok zředí 40 ml tetrahydrofuranu, 100 ml ethylacetátu a 15 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu a směs se promyje vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou. Potom se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 713 mg karbonitrilu 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-oxo-2-oxa-8-azaspiro[4.5]dek-8-yl)-6-ftalazinu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,88 – 2,01 (4H, m), 2,53 (2H, s), 3,22 – 3,40 (4H, m), 3,90 (3H, s), 4,20 (2H, s), 4,77 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,20 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,96 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 0,8$ Hz).

Příklad 12

Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(2-oxo-7-azaspiro[3.5]non-7-yl)-6-ftalazinu



500 mg karbonitrilu 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(2-hydroxy-7-azaspiro[3.5]non-7-yl)-6-ftalazinu se suspenduje v 20 ml dichlormethanu a 10 ml tetrahydrofuranu, potom se přidá 690 mg 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benzjodoxsol-3(1H)-on a směs se míchá při teplotě místnosti 15 minut. Přidá se ethylacetát, 30 ml nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného a 2 ml nasyceného thiosulfátu.5H₂O. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se se extrahuje ethylacetátem. Extrakční roztoky se spojí, promyjí se solankou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a potom se filtrují. Filtrát se odpaří a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, krystaluje se z ethanolu a vzniklé krystaly se seberou filtrací přidáním hexanu a získá se 420 mg karbonitrilu 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(2-oxo-7-azaspiro[3.5]non-7-yl)-6-ftalazinu.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ; 1,90 (4H, m), 3,09 (4H, s), 3,80 (3H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, s), 7,89 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,88 (1H, s).

Příklad 13

Dihydrochlorid karbonitrilu 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-hydroxy-4-(1H-1-imidazolylmethyl)piperidino]-6-ftalazinu



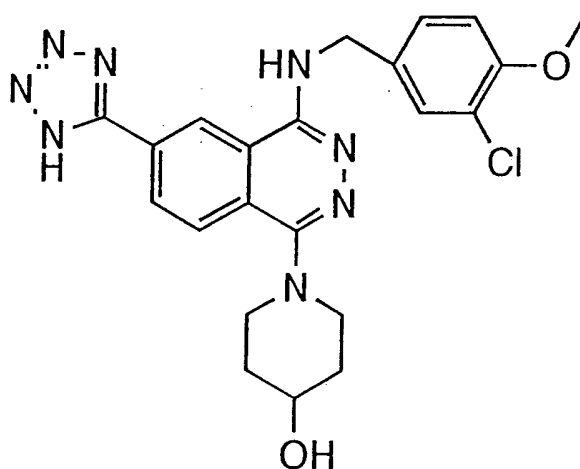
Příklad 14

 2HCl ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,54 (2H, d, J = 12,8 Hz), 1,82 – 1,92 (2H, m), 3,15

(2H, t, $J = 11,2$ Hz), 3,35 (2H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,82 (3H, s), 4,29 (2H, s), 4,73 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,21 (1H, s), 8,45 (1H, dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz), 8,79 (1H, s), 9,56 (1H, s), 10,75 (1H, brs).

Příklad 15

1-[4-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-(1H-1,2,3,4-terolazol-5-yl)-1-ftalaziny]-4-piperidinol

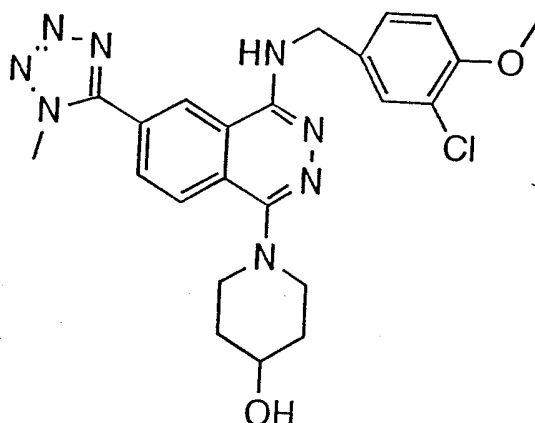


0,55 g azidu sodného se přidá ke směsi 1,0 g karbonitrilu 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinu, 1,2 g hydrochloridu triethylamine a 20 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu a směs se míchá při 100 °C po dobu 8 hodin. Teplota reakčního roztoku se upraví na teplotu místnosti, přidá se voda a vzniklé krystaly se seberou filtrací a získá se 1,0 g sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); 1,58 -1,7 (2H, m), 1,8 -1,97 (2H, m), 2,8 -2,98 (2H, m), 3,3 - 3,43 (2H, m), 3,6 - 3,7 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,6 (2H, s), 7,06 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,45 (1H, s), 7,95 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,89 (1H, s).

Příklad 16

1-[4-[(3-Chloro-4-methoxybenzyl)amino]-6-(1-methyl-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-1-ftalaziny]-4-piperidinol

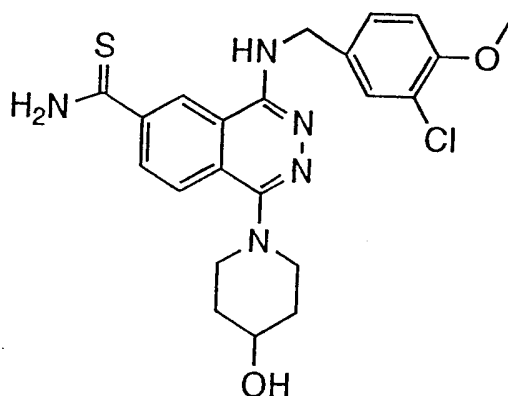


0.037 ml methyljodidu se přidá ke směsi 0.25 g 1-[4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-(1H-1,2,3,4-tetrazole-5-yl)-1-ftalazinyl]-4-piperidinolu, 1,2 g uhličitanu draselného a 5 ml dimethylformamidu a směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. K reakčnímu roztoku se přidá voda a vysrážené nerozpustné materiály se seberou filtrací. Potom se čistí sloupcovou chromatografií a získá se 50 mg sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ; 1,6 – 1,7 (2H, m), 1,85 – 1,95 (2H, m), 2,85 – 2,95 (2H, m), 3,25 – 3,45 (2H, m), 3,6 – 3,7 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,48 (3H, s), 4,61 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,73 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,07 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,00 (1H, s)

Příklad 17

Karbothiamid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinu



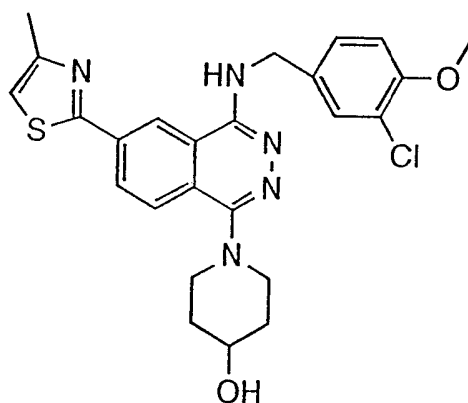
3,7 ml diethyldithiofosfátu se přidá ke směsi 2,0 g karbonitrilu 4-[(3-chlor-4-

methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinu, 1 ml vody a 2 ml isopropanolu a směs se zahřívá při zpětném toku 1 hodinu. Po ochlazení se přidá k reakčnímu roztoku voda a vzniklé krystaly se seberou filtrací. Filtrát se extrahuje ethylacetátem a promyje se solankou. Potom se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje. Filtrát se odpaří a vzniklý krystalický zbytek se spojí s krystaly sebranými shora filtrací a získá se 1,5 g sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ; 1,6 – 1,7 (2H, m), 1,85 – 2,00 (2H, m), 2,90 – 3,1 (2H, m), 3,3 – 3,5 (2H, m), 3,6 – 3,8 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,68 (2H, d, $J = 4$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,54 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,3 – 8,4 (1H, m), 8,9 – 9,1 (1H, m), 9,88 (1H, s), 10,33 (1H, s).

Příklad 18

1-[4-[(3-Brom-4-methoxybenzyl)amino]-6-(4-methyl-1,3thiazol-2-yl)-1-ftalaziny]-4-piperidinol



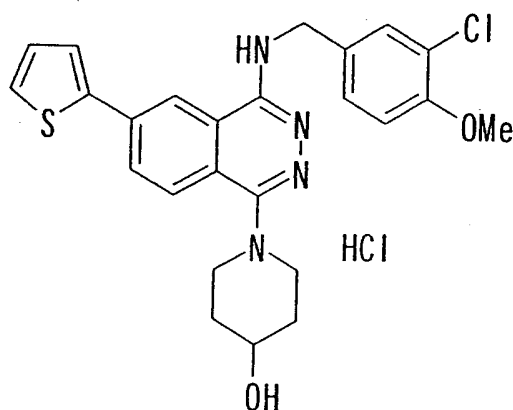
1,5 g karbodiimidu 4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinu) se rozpustí v 50 ml diemethylformamidu, přidá se 1,1 ml chloracetonu a směs se míchá při 100 °C po dobu 4 hodin. Po ochlazení se přidá k reakčnímu roztoku voda a vodná vrstva se odstraní dekantací. Zbytek se suší za sníženého tlaku a potom se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 200 mg sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ; 1,6 – 1,7 (2H, m), 1,85 – 1,95 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,83 – 2,94 (2H, m), 3,3 – 3,4 (2H, m), 3,6 – 3,7 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,63 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,72 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$

Hz), 7,44 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,48 (1H, s), 7,96 – 8,04 (1H, m), 8,01 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,36 (1H, dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz), 8,76 (1H, d, $J = 1,6$ Hz).

Příklad 19

Hydrochlorid 1-[4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-6-(2-thienyl)-1-ftalaziny]-4-piperidinolu

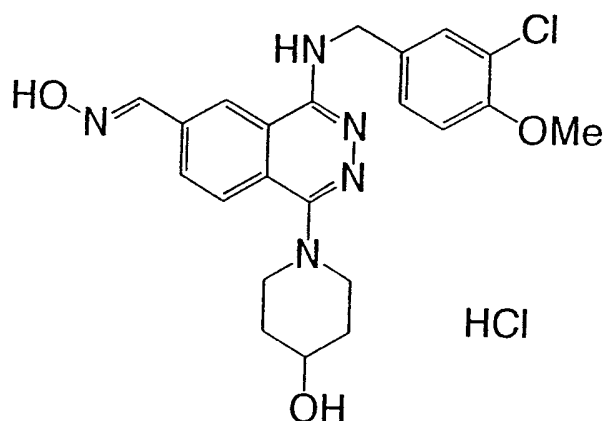


24 mg tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) a 1,4 ml 2-(tributylstannyl)thiofenu se přidá ke směsi 200 mg 1-[6-brom-4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-ftalaziny]-4-piperidinolu a 2 ml toluenu. Směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Po ochlazení se reakční roztok vlije do ledové vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrahovaný roztok se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Vzniklý produkt se převede pomocí 4 N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu na hydrochlorid a získá se 73 mg sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,67 (2H, m), 1,92 (2H, m), 3,00 (2H, m), 3,45 (2H, m), 3,74 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,73 (2H, m), 7,13 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,27 (1H, s), 7,46 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,61 (1H, s), 7,79 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,20 (1H, brs).

Příklad 20

Hydrochlorid oximu 4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalzinkarbaldehydu



10,0 g 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinu a 5,3 g terc.butyltrimethylchlorosilanu se rozpustí v 80 ml dimethylformamidu a přidá se 4,8 g imidazolu. Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. K reakčnímu roztoku se přidá ethylacetát a roztok se promyje jednou vodou a dvakrát solankou. Směs se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří a získá se 11,7 g karbonitrilu 1-[4-[[1-(terc.butyl)-1,1-dimethylsilyl]oxy]piperidino]-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu.

11,7 g karbonitrilu 1-[4-[[1-(terc.butyl)-1,1-dimethylsilyl]oxy]piperidino]-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu se rozpustí ve 150 ml methylenchloridu a ochladí se. Potom se přidá při -78°C 44 ml roztoku 1 M hydrogenovaného diisobutylaluminia v toluenu. Teplota směsi se upraví na teplotu místnosti a směs se míchá přes noc. Potom se přidá 100 ml vodného chloridu amonného a směs se míchá při teplotě místnosti 0,5 hodiny. Potom se přidá 40 ml 10% kyseliny sírové a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrahovaný roztok se promyje solankou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií a získá se 5,3 g karbaldehydu 1-[4-[[1-(terc.butyl)-1,1-dimethylsilyl]oxy]piperidino]-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu

1,5 g karbaldehydu 1-[4-[[1-(terc.butyl)-1,1-dimethylsilyl]oxy]piperidino]-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu a 0,35 g hydroxylaminhydrochloridu rozpuštěného v 50 ml methanolu a směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Po ochlazení se přidá voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrahovaný roztok se promyje solankou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 1,18 g oximu karbaldehydu 1-[4-[[1-(terc.butyl)-1,1-dimethylsilyl]oxy]piperidino]-4-[(3-chlor-

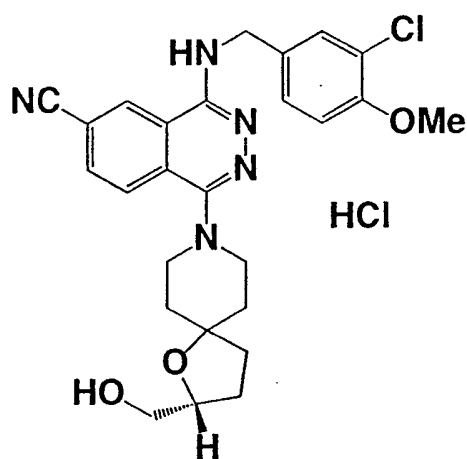
4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu.

1 M roztok tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu se přidá k 30 ml roztoku 1,18 g oximu karbaldehydu 1-[4-[(1-(terc.butyl)-1,1-dimethylsilyl]oxy]piperidino]-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu v tetrahydrofuranu. Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. K reakčnímu roztoku se přidá voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrahovaný roztok se promyje solankou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a potom se filtruje. Filtrát se odpaří a vzniklý krystalický zbytek se promyje ethylacetátem a sebere se filtrací a získá se 0,34 g sloučeniny uvedené v názvu. Tento produkt se převede obvyklým způsobem na hydrochlorid.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,58 – 1,70 (2H, m), 1,86 – 1,95 (2H, m), 2,92 – 3,02 (2H, m), 3,08 – 3,22 (2H, m), 3,64 – 3,73 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,61 – 4,68 (2H, m), 4,77 – 4,79 (1H, m), 7,10 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,51 (1H, s), 8,06 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,28 (1H, s), 8,69 – 8,76 (1H, m).

Příklad 21

Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[(2R)-2-(hydroxymethyl)-1-oxa-8-azaspiro[4,5]deka-8-yl]-6-ftalazinkarbonitrilu



1,08 g karbonitrilu 1-chlor-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu a 0,76 g (2R)-1-oxa-8-azaspiro[4,5]deka-2-ylmethanolu se rozpustí v 20 ml N-methyl-2-pyrrolidonu a směs se míchá při 160 °C po dobu 5 hodin. Po skončení reakce se teplota roztoku upraví na teplotu místnosti, přidá se voda a nasycený vodný

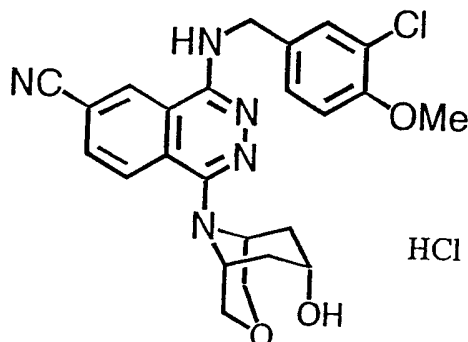
hydrogenuhličitan sodný, směs se extrahuje ethylacetátem a promyje se třikrát solankou. Potom se suší nad síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odstraní a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 0,60 g krystalické sloučeniny.

Vzniklá sloučenina se rozpustí v 20 ml ethanolu přidá se 1,40 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové v ethanolu při teplotě místnosti a směs se míchá 10 minut. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se zpracuje diisopropyletherem a sušením se získá 555 mg sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,67 – 1,98 (8H, m), 3,15 – 3,40 (6H, m), 3,82 (3H, s), 3,90 – 3,98 (1H, m), 4,68 – 4,77 (2H, m), 7,14 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 2,9$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 9$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 9$ Hz), 9,50 (1H, s).

Příklad 22

Hydrochlorid (anti)-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(7-hydroxy-3-oxa-9-azabicyklo[3.3.1]non-9-yl)-6-ftalazinkarbonitrilu



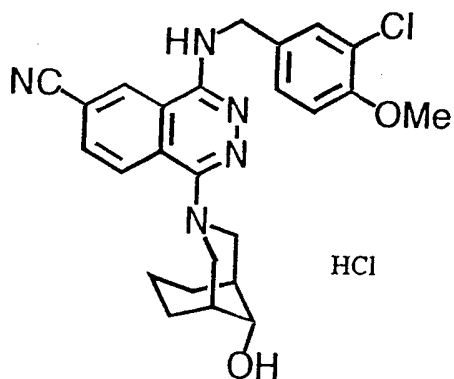
1,5 g karbonitrilu 1-chlor-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu, 1,13 g hydrochloridu (anti)-3-oxa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-7-olu a 2,16 ml diisopropylethylaminu se přidá k 8 ml N-methyl-2-pyrrolidonu a směs se míchá při teplotě 170 °C po dobu 9 hodin a 15 minut. K reakčnímu roztoku se přidá voda a roztok se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se promyje vodou a solankou. Směs se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (rozpouštědlo směs dichlormethanu a methanolu) a získá se 0,085 g žlutého oleje.

Vzniklý olej se rozpustí v ethylacetátu a přidá se 0,05 ml 4 N chlorovodíku v ethylacetátu a směs se míchá při teplotě místnosti. Vzniklá sraženina se sebere filtrací a získá se 0,075 g sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,69 – 1,78 (2H, m), 2,46 – 2,56 (2H, m), 3,77 – 3,84 (2H, m), 3,86 – 3,95 (3H, m), 4,04 – 4,12 (2H, m), 4,74 (2H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,39 (1H, m).

Příklad 23

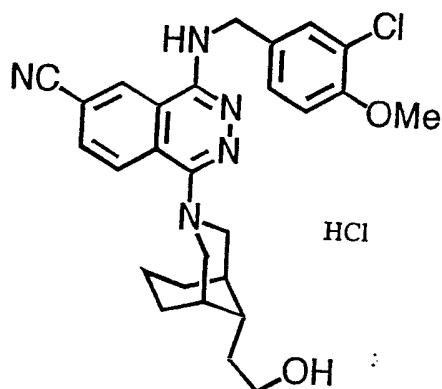
Hydrochlorid (anti)-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(9-hydroxy-3-azabicyklo[3.3.3]non-3-yl)-6-ftalazinkarbonitrilu



1,5 g karbonitrilu 1-chlor-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu, 1,12 g hydrochloridu (anti)-3-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-olu a 2,18 ml diisopropylethylaminu se přidá k 8 ml N-methyl-2-pyrrolidonu a směs se míchá při teplotě 170 °C po dobu 9 hodin. K reakčnímu roztoku se přidá voda a roztok se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se promyje vodou a solankou. Směs se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Ke směsi se přidá dichlormethan a nerozpustné materiály se seberou filtrací a získá se 1,23 g světle žlutého prášku. Vzniklý prášek se suspenduje v ethylacetátu a přidá se 0,7 ml 4 N chlorovodíku v ethylacetátu a směs se míchá při teplotě místnosti. Vzniklá sraženina se sebere filtrací a získá se 1,28 g sloučeniny uvedené v názvu jako světle zbarvený prášek. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ; 1,54 (1H, m), 1,66 – 1,75 (2H, m), 1,86 – 1,93 (2H, m), 2,11 – 2,23 (2H, m), 2,38 (1H, m), 3,15 – 3,24 (2H, m), 3,62 – 3,70 (2H, m), 3,75 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,74 (2H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,56 (1H, dd, J = 1,3, 8,4 Hz), 9,49 (1H, m).

Example 24

Hydrochlorid (anti)-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[9-(2-hydroxyethyl)-3-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl]-6-ftalazinkarbonitril

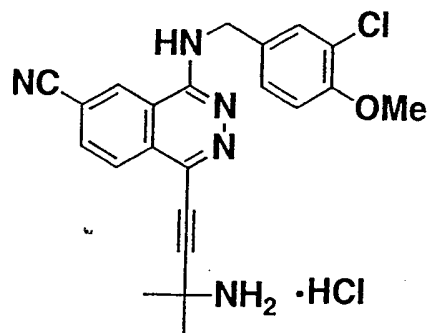


1,5 g karbonitrilu 1-chlor-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu, 1,29 g hydrochloridu (anti)-2-(3-azabicyklo[3.3.1]non-9-yl)-1-ethanolu a 2,18 ml diisopropylethylaminu se přidá k 8 ml N-methyl-2-pyrrolidonu a směs se míchá při teplotě 170 °C po dobu 9 hodin. K reakčnímu roztoku se přidá voda a roztok se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se promyje vodou a solankou. Reakční roztok se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (rozpuštědlo směs dichlormethanu a methanolu) a krystaluje se ze směsi dichlormethanu, ethylacetátu a etheru a získá se 1,12 g světle žlutého prášku. Vzniklý prášek se suspenduje v acetonu, přidají se 2 ml 4 N chlorovodíku v ethylacetátu a ethylacetát a směs se míchá při teplotě místnosti. Vzniklá sraženina se sebere filtrací a získá se 0,98 g sloučeniny uvedené v názvu jako světle žlutý prášek.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (1H, m), 1,66 – 1,73 (2H, m), 1,73 – 1,87 (5H, m), 1,88 – 2,00 (2H, m), 2,42 (1H, m), 3,14 – 3,23 (2H, m), 3,49 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,67 – 3,76 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,73 (2H, s), 7,16 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 1,6, 8,6$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,55 (1H, dd, $J = 1,3, 8,4$ Hz), 9,46 (1H, m).

Příklad 25

1-(3-Amino-3-methyl-1-butynyl)-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinkarbonitrilu

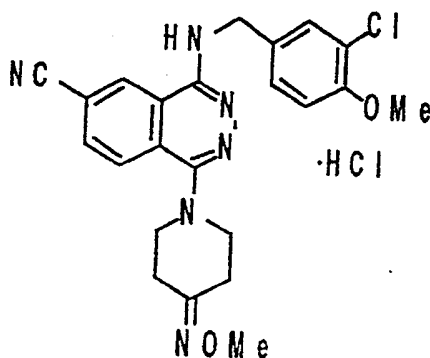


0,39 ml triethylaminu se přidá ke směsi 500 mg karbonitrilu 1-chlor-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu, 53 mg jodidu měďného, 98 mg dichlorbis(trifenylfosfin)palladia (II), 347 mg 3-amino-3-methyl-1-butinu a 10 ml dimethylformamidu a směs se míchá při teplotě 80 po dobu 3 hodin v atmosféře dusíku. Po ochlazení se přidá k reakčnímu roztoku ethylacetát, potom voda a koncentrovaný amoniak a získá se organická vrstva. Organická vrstva se promyje zředěným vodným amoniakem a solankou a suší se nad bezvodým síranem sodným. Potom se filtruje a filtrát se odpaří. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 446 mg sloučeniny uvedené v názvu. Produkt se převede obvyklým způsobem na hydrochlorid.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,75 (6H, s), 3,82 (3H, s), 4,76 2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,31 (1H, dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,83 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,92 – 9,05 (3H, m), 9,07 (1H, br).

Příklad 26

Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(methoxyimino)piperidino]-6-ftalazinkarbonitrilu



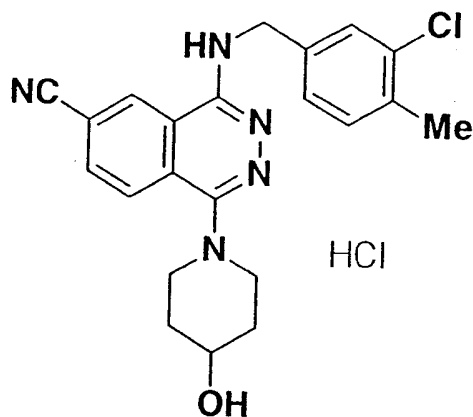
Směs 1,19 g karbonitrilu 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-oxopiperidino]-6-ftalazinu, 354 mg methoxyaminhydrochloridu, 1,2 g uhličitanu sodného a 10 ml ethanolu se zahřívá při zpětném toku po dobu 2 hodin. Po ochlazení se přidá k reakčnímu roztoku fyziologický roztok a následuje extrakce ethylacetátem. Roztok se potom suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Filtrát se odpaří a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 620 mg karbonitrilu 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(methoxyimino)piperidino]-6-ftalazinu. Tento produkt se rozpustí ve směsném rozpouštědle methanolu a ethanolu a rekrystaluje se přidáním 0,35 ml 4 N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu a získá se 388 mg hydrochloridu 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(methoxyimino)piperidino]-6-ftalazinkarbonitrilu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 2,50 – 2,55 (2H, m), 2,74 – 2,80 (2H, m), 3,29 – 3,35 (4H, m), 3,77 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,72 (2H, br), 7,16 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,48 (1H, dd, $J = 8,8, 0,8$ Hz), 9,35 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 10,19 (1H, br).

Následující sloučeniny se připraví za použití odpovídajících výchozích materiálů stejným způsobem jako ve výrobních příkladech nebo příkladech.

Příklad 27

Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methylbenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinkarbonitrilu

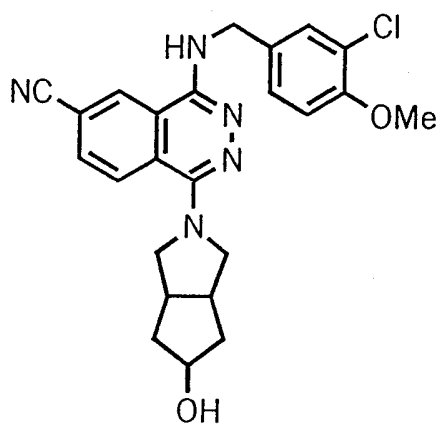


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,62 – 1,73 (2H, m), 1,90 – 1,99 (2H, m), 2,32 (3H,

s), 2,98 – 3,08 (2H, m), 3,42 – 3,50 (2H, m), 3,72 – 3,80 (1H, m), 4,76 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,36 (2H, s), 7,57 (1H, s), 8,23 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,47 (1H, dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz), 9,37 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 10,21 (1H, br).

Příklad 28

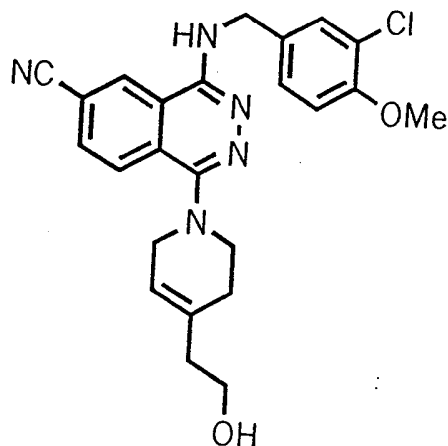
Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(5-hydroxyperhydrocyklopenta[c]pyrrol-2-yl)-6-ftalazinu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,40 – 1,49 (2H, m), 2,02 – 2,12 (2H, m), 2,55 – 2,64 (2H, m), 3,24 (4H, d, $J = 4,0$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,94 – 4,04 (1H, m), 4,61 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,72 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,77 – 7,83 (1H, m), 8,14 – 8,23 (2H, m), 8,66 (1H, d, $J = 0,8$ Hz).

Příklad 29

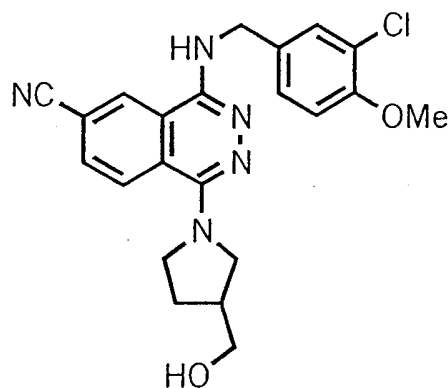
Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(2-hydroxyethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridinyl]-6-ftalazinu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 2,15 – 2,22 (2H, m), 2,27 – 2,39 (2H, m), 3,20 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,48 – 3,60 (2H, m), 3,69 (2H, s), 3,80 (3H, s), 4,47 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,61 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,55 (1H, d, $J = 0,4$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,83 – 7,89 (1H, m), 8,04 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,08 (1H, dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz), 8,87 (1H, t, $J = 0,4$ Hz).

Příklad 30

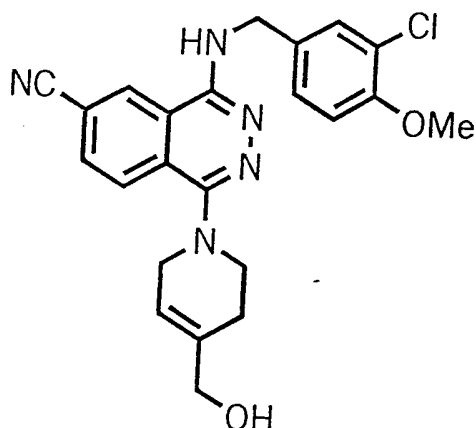
Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[3-(hydroxymethyl)tetrahydro-1H-1-pyrrolyl]-6-ftalazinu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,59 – 1,70 (1H, m), 1,83 – 2,02 (2H, m), 2,31 – 2,41 (1H, m), 3,34 – 3,60 (5H, m), 4,58 (2H, $J = 5,6$ Hz), 4,67 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,56 – 7,62 (1H, m), 8,14 (1H, dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,820 (1H, d, $J = 1,2$ Hz).

Příklad 31

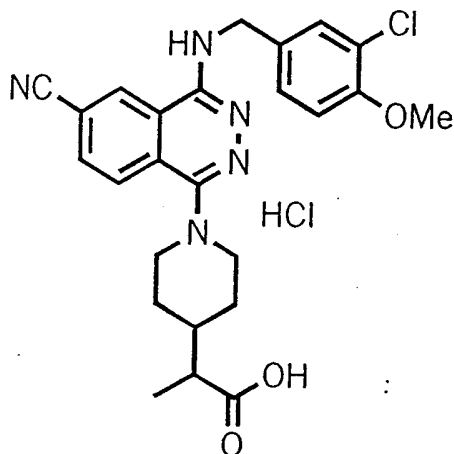
Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(hydroxymethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridinyl]-6-ftalazinu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 2,28 (2H, brs), 3,19 – 3,26 (2H, m), 3,73 (2H, brs), 3,80 (3H, s), 3,89 (2H, d, $J = 4,4$ Hz), 4,62 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,78 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 5,72 (1H, brs), 7,08 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,87 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,18 (1H, dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz), 8,87 (1H, d, $J = 1,2$ Hz).

Příklad 32

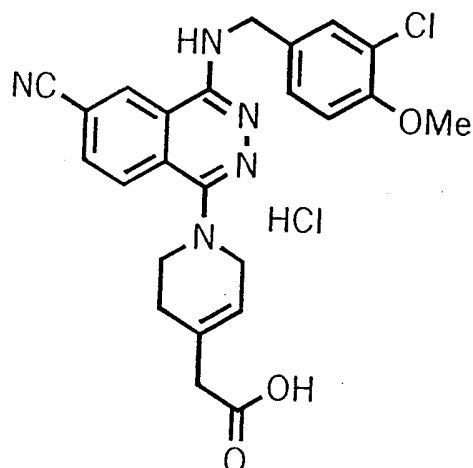
Hydrochlorid 2-[1-[4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-kyano-1-ftalaziny]-4-piperidiny]propionové kyseliny



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,08 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,46 – 1,64 (2H, m), 1,66 – 1,83 (3H, m), 2,22 – 2,32 (1H, m), 2,78 – 2,90 (2H, m), 3,54 – 3,64 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,72 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,45 (1H, dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz), 9,49 (1H, s).

Příklad 33

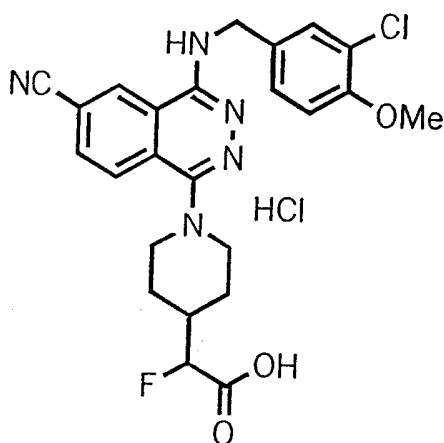
Hydrochlorid 2-[1-[4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-kyano-1-ftalaziny]-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl]octové kyseliny



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,38 – 2,44 (2H, m), 3,04 (2H, s), 3,79 – 3,83 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,72 (2H, t, $J = 2,8$ Hz), 5,63 – 5,68 (1H, m), 7,15 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,46 (1H, dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz), 9,45 (1H, s).

Příklad 34

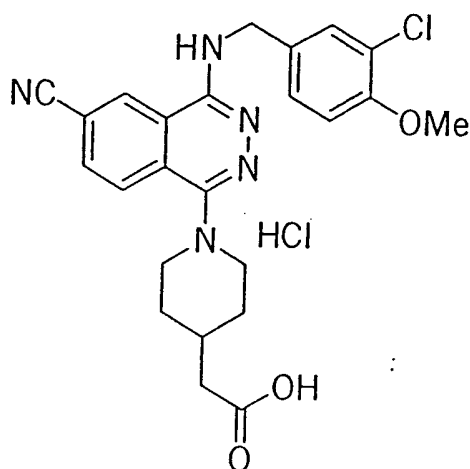
Hydrochlorid 2-[1-[4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-cyano-1-ftalaziny]-4-piperidinyl]-2-fluorooctové kyseliny



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,60 – 1,90 (4H, m), 2,03 – 2,20 (1H, m), 2,83 – 2,98 (2H, m), 3,58 – 3,65 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,73 (2H, t, $J = 2,8$ Hz), 4,98 (1H, dd, $J = 4,0, 48,4$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,44 (1H, dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz), 8,46 (1H, s).

Příklad 35

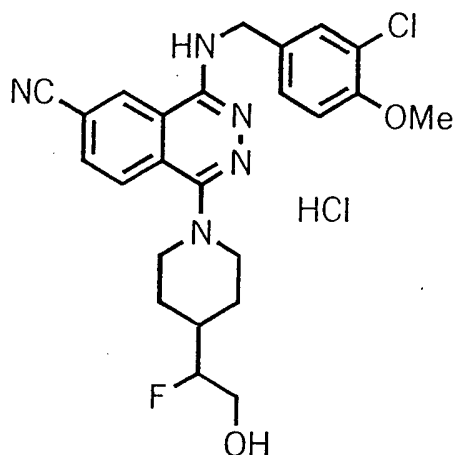
Hydrochlorid 2-[1-[4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-kyano-1-ftalaziny]-4-piperazyloctové kyseliny



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,44 – 1,67 (2H, m), 1,79 – 1,84 (2H, m), 1,85 – 1,96 (1H, m), 2,25 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,89 (2H, t, $J = 12,0$ Hz), 3,55 (2H, d, $J = 12,0$ Hz), 3,84 (3H, s), 4,70 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,46 (1H, dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz), 9,37 (1H, s).

Příklad 36

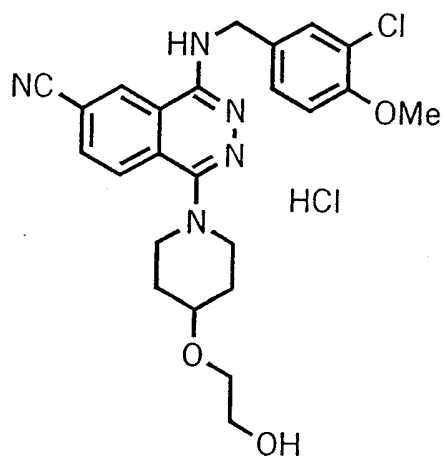
Hydrochlorid 4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(1-fluoro-2-hydroxyethyl)piperidino]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,56 – 1,78 (3H, m), 1,83 – 1,99 (2H, m), 2,80 – 2,91 (2H, m), 3,51 – 3,69 (4H, m), 3,83 (3H, s), 4,25 – 4,31 (1/2H, m), 4,37 – 4,43 (1/2H, m), 4,73 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,45 (1H, dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz), 9,52 (1H, s), 10,58 (1H, s).

Příklad 37

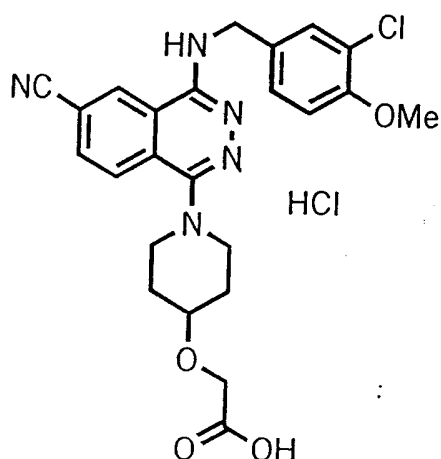
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(2-hydroxyethoxy)piperidino]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,68 – 1,77 (4H, m), 1,98 – 2,07 (2H, m), 2,98 – 3,07 (2H, m), 3,44 – 3,52 (2H, m), 3,56 – 3,62 (3H, m), 3,83 (3H, s), 4,74 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,627 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,45 (1H, dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz), 9,57 (1H, s), 10,68 (1H, brs).

Příklad 38

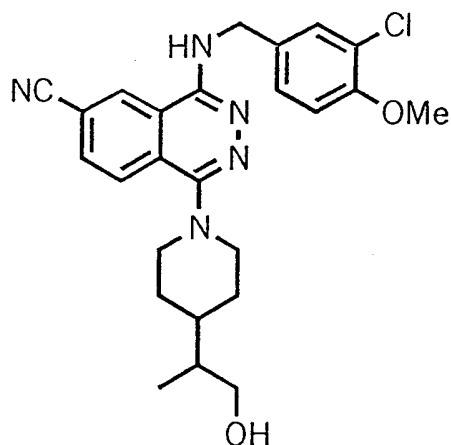
Hydrochlorid 2-[[1-(4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-cyano-1-ftalaziny]-4-piperazyl]oxy]octové kyseliny



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,69 – 1,82 (2H, m), 1,99 – 2,10 (2H, m), 2,98 – 3,09 (2H, m), 3,60 – 3,68 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,08 (2H, s), 4,72 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,46 (1H, dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz), 9,46 (1H, s), 10,46 (1H, brs).

Příklad 39

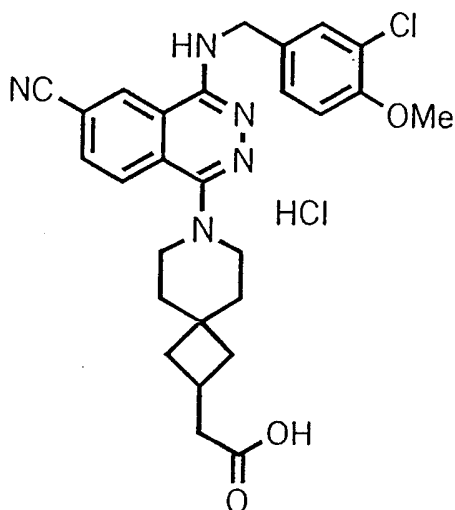
Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(2-hydroxy-1-methylethyl)piperidino]-6-ftalazinu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,85 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,40 – 1,59 (4H, m), 1,64 – 1,73 (2H, m), 2,68 – 2,79 (2H, m), 3,33 – 3,47 (4H, m), 3,78 (3H, m), 4,40 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,60 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,85 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,16 (1H, dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz), 8,85 (1H, d, $J = 0,8$ Hz).

Příklad 40

Hydrochlorid 2-[7-[4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-kyano-1-ftalaziny]-7-azaspiro[3,5]non-2-yl]octové kyseliny

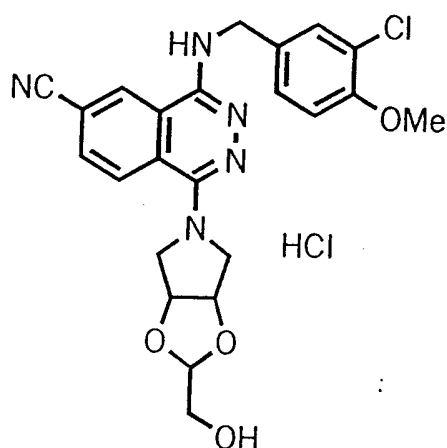


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,45 – 1,53 (2H, m), 1,66 – 1,73 (2H, m), 1,77 – 1,84 (2H, m), 1,96 – 2,04 (2H, m), 2,34 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 3,02 (2H, brs), 3,11 (2H, brs), 3,82 (3H, s), 4,67 (2H, s), 7,11 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,40 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,24

(1H, s).

Příklad 41

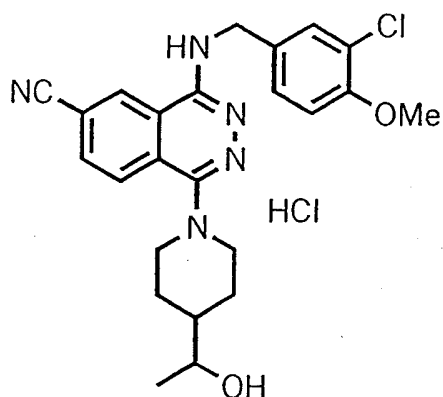
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[2-(hydroxymethyl)perhydro[1.3]dioxolo[4,5-c]pyrrol-5-yl]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,54 – 3,67 (2H, m), 3,80 – 3,92 (2H, m), 4,16 (2/3, brs), 4,29 (4/3H, brs), 4,54 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,54 – 4,62 (1H, m), 5,16 – 5,32 (2H, m), 7,11 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,34 – 7,40 (1H, m), 7,50 (1H, s), 8,37 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,48 – 8,58 (1H, m), 9,12 – 9,21 (1H, m).

Příklad 42

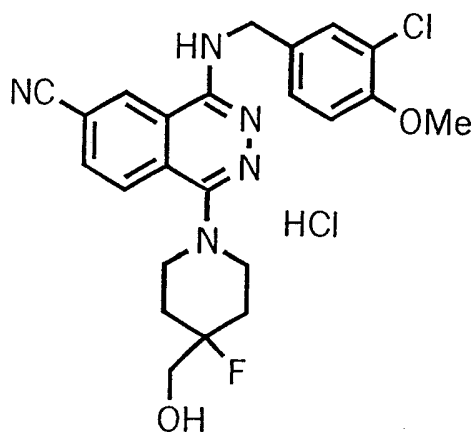
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(1-hydroxyethyl)piperidino-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,07 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,34 – 1,60 (3H, m), 1,65 – 1,76 (2H, m), 1,86 – 1,94 (2H, m), 2,75 – 2,86 (2H, m), 3,55 – 3,63 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,73 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 2,0, 8,8$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,45 (1H, dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz), 9,56 (1H, s), 10,69 (1H, brs).

Příklad 43

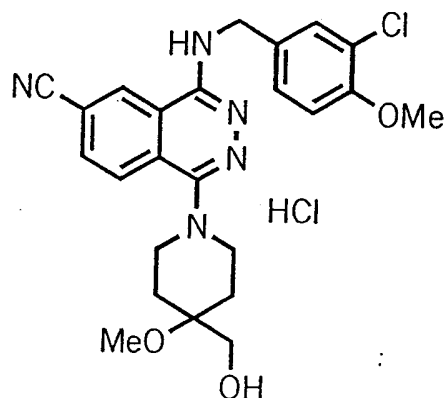
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-fluor-4-(hydroxymethyl)piperidino]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,69 – 1,77 (2H, m), 1,83 – 2,08 (2H, m), 3,05 – 3,16 (2H, m), 3,48 (2H, d, $J = 20,0$ Hz), 3,82 (3H, s), 4,74 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 2,0, 8,8$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,46 (1H, dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz), 9,57 (1H, s), 10,73 (1H, brs).

Příklad 44

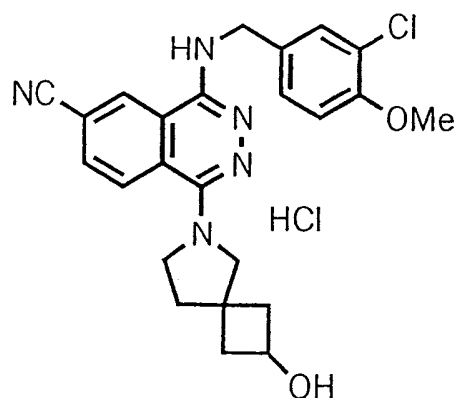
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(hydroxymethyl)-4-methoxypiperidino]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,71 – 1,86 (4H, m), 3,04 – 3,16 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,41 (2H, s), 3,83 (3H, s), 4,72 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,44 (1H, dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz), 9,48 (1H, s), 10,46 (1H, brs).

Příklad 45

Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(2-hydroxy-6-azaspiro[3,4]okt-6-yl)-6-ftalazinkarbonitrilu

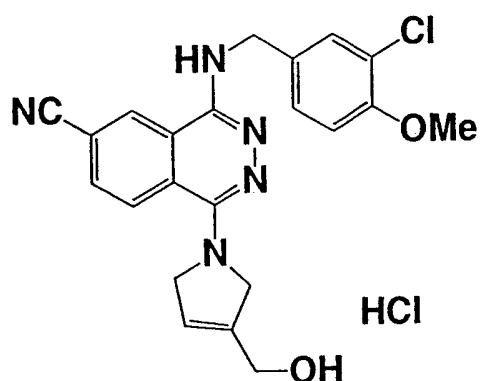


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,00 – 1,08 (2H, m), 1,82 – 2,04 (4H, m), 2,19 –

2,35 (2H, m), 3,32 – 3,45 (2H, m), 3,55 – 3,60 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,04 – 4,19 (1H, m), 4,56 (2H, brs), 7,10 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (1H, brs), 7,50 (1H, brs), 8,38 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,45 – 8,73 (1H, m).

Příklad 46

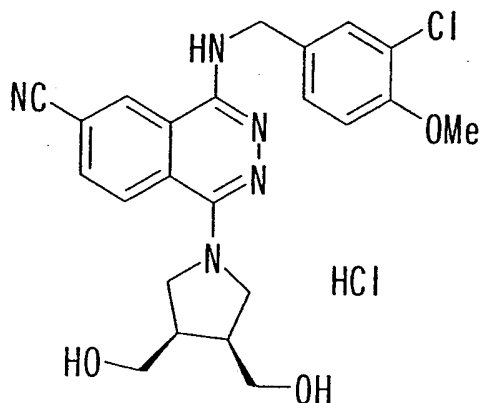
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[3-(hydroxymethyl)-2,5-dihydro-1H-1-pyrrolyl]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,82 (3H, s), 4,12 (2H, s), 4,45 – 4,83 (6H, m), 5,84 (1H, brs), 7,11 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,33 – 7,56 (2H, m), 8,45 (1H, d, $J = 9$ Hz), 8,66 – 9,14 (2H, m).

Příklad 47

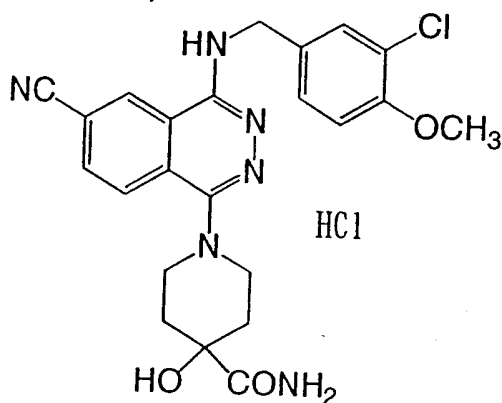
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[(3R,4S)-3,4-di(hydroxymethyl)tetrahydro-1H-1-pyrrolyl]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 2,50 – 2,57 (2H, m), 3,38 – 3,49 (2H, m), 3,56 – 3,60 (2H, m), 3,76 – 3,87 (4H, m), 3,81 (3H, s), 4,55 (2H, brs), 7,10 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,49 (1H, s), 8,41 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,13 (1H, s).

Příklad 48

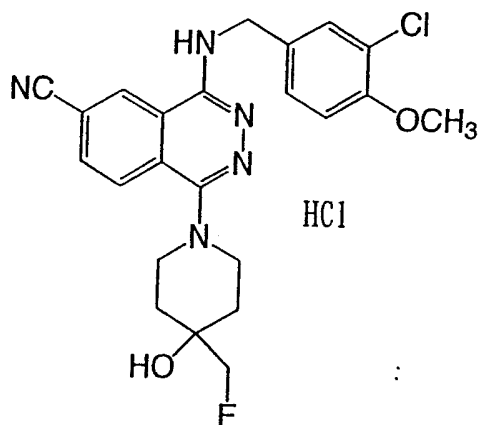
Hydrochlorid 1-[4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-kyano-1-ftalaziny]-4-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,56 – 1,64 (2H, m), 2,16 – 2,28 (2H, m), 3,12 – 3,24 (2H, m), 3,32 – 3,48 (2H, m), 3,54 (1H, brs), 3,83 (3H, s), 4,10 – 4,30 (1H, m), 4,74 (2H, s), 7,13 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,15 (1H, brs), 7,31 (1H, brs), 7,48 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (1H, s), 8,26 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,52 – 9,60 (1H, m).

Příklad 49

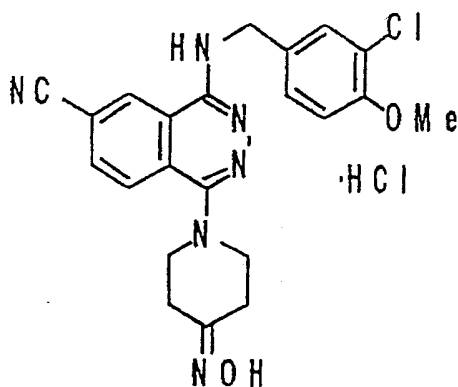
Hydrochlorid [4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(fluoromethyl)-4-hydroxypiperidino]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,54 – 1,64 (2H, m), 1,80 – 1,92 (2H, m), 3,18 – 3,26 (2H, m), 3,32 – 3,44 (4H, m), 3,83 (3H, s), 4,22 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 4,72 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,45 (1H, brs).

Příklad 50

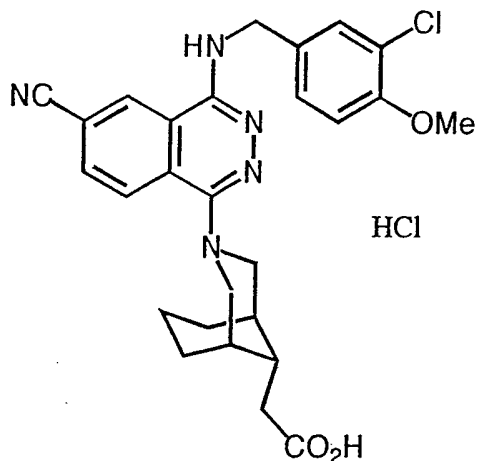
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxyiminopiperidino)-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 2,50 – 2,52 (2H, m), 2,74 – 2,80 (2H, m), 3,26 – 3,35 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,71 (2H, br), 7,17 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,49 (1H, dd, $J = 8,4, 0,4$ Hz), 9,34 (1H, d, $J = 0,4$ Hz), 10,53 (1H, br).

Příklad 51

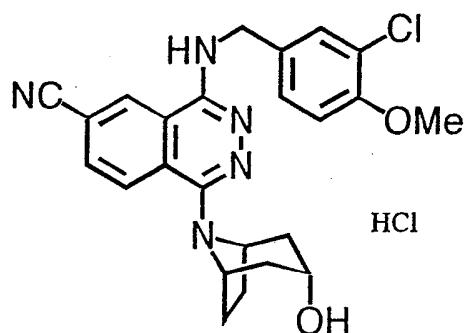
Hydrochlorid (anti)-2-[3-[4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-kyano-1-ftalaziny]-3-azabicyklo[3.3.1]non-9-yl]octové kyseliny



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,62 (1H, m), 1,75 – 2,00 (4H, m), 2,12 (1H, m), 2,52 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 3,16 – 3,24 (2H, m), 3,68 – 3,76 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,74 (2H, s), 7,16 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 1,8, 8,6$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,55 (1H, dd, $J = 1,3, 8,4$ Hz), 9,48 (1H, m).

Příklad 52

Hydrochlorid (endo)-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-hydroxy-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-yl)-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,81 – 1,88 (2H, m), 1,90 – 1,98 (2H, m), 2,19 – 2,30 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,04 (1H, m), 4,16 – 4,26 (2H, m), 4,71 (2H, s), 7,16 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,61 (1H, s), 8,29 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,47

Příklad 53

CN1C=NC2=C(N1)C=C(C=C2C#N)C3=CC=C(C=C3)NCC4=CC(OC)=C(Cl)C=C4

HCl

Příklad 54

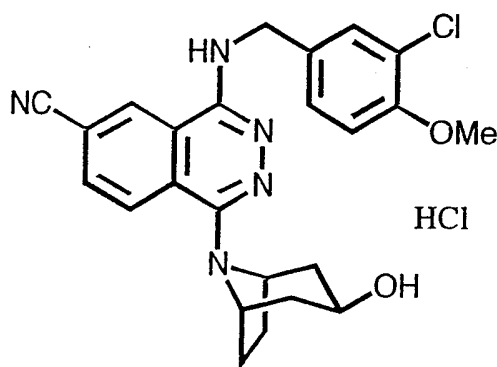
CN1C2C(C1)C3C(C2)C4C(C3)C5C(C4)C6C(C5)C7C(C6)C8C(C7)C9C(C8)C10C(C9)C11C(C10)C12C(C11)C13C(C12)C14C(C13)C15C(C14)C16C(C15)C17C(C16)C18C(C17)C19C(C18)C20C(C19)C21C(C20)C22C(C21)C23C(C22)C24C(C23)C25C(C24)C26C(C25)C27C(C26)C28C(C27)C29C(C28)C30C(C29)C31C(C30)C32C(C31)C33C(C32)C34C(C33)C35C(C34)C36C(C35)C37C(C36)C38C(C37)C39C(C38)C40C(C39)C41C(C40)C42C(C41)C43C(C42)C44C(C43)C45C(C44)C46C(C45)C47C(C46)C48C(C47)C49C(C48)C50C(C49)C51C(C50)C52C(C51)C53C(C52)C54C(C53)C55C(C54)C56C(C55)C57C(C56)C58C(C57)C59C(C58)C60C(C59)C61C(C60)C62C(C61)C63C(C62)C64C(C63)C65C(C64)C66C(C65)C67C(C66)C68C(C67)C69C(C68)C70C(C69)C71C(C70)C72C(C71)C73C(C72)C74C(C73)C75C(C74)C76C(C75)C77C(C76)C78C(C77)C79C(C78)C80C(C79)C81C(C80)C82C(C81)C83C(C82)C84C(C83)C85C(C84)C86C(C85)C87C(C86)C88C(C87)C89C(C88)C90C(C89)C91C(C90)C92C(C91)C93C(C92)C94C(C93)C95C(C94)C96C(C95)C97C(C96)C98C(C97)C99C(C98)C100C(C99)C101C(C100)C102C(C101)C103C(C102)C104C(C103)C105C(C104)C106C(C105)C107C(C106)C108C(C107)C109C(C108)C110C(C109)C111C(C110)C112C(C111)C113C(C112)C114C(C113)C115C(C114)C116C(C115)C117C(C116)C118C(C117)C119C(C118)C120C(C119)C121C(C120)C122C(C121)C123C(C122)C124C(C123)C125C(C124)C126C(C125)C127C(C126)C128C(C127)C129C(C128)C130C(C129)C131C(C130)C132C(C131)C133C(C132)C134C(C133)C135C(C134)C136C(C135)C137C(C136)C138C(C137)C139C(C138)C140C(C139)C141C(C140)C142C(C141)C143C(C142)C144C(C143)C145C(C144)C146C(C145)C147C(C146)C148C(C147)C149C(C148)C150C(C149)C151C(C150)C152C(C151)C153C(C152)C154C(C153)C155C(C154)C156C(C155)C157C(C156)C158C(C157)C159C(C158)C160C(C159)C161C(C160)C162C(C161)C163C(C162)C164C(C163)C165C(C164)C166C(C165)C167C(C166)C168C(C167)C169C(C168)C170C(C169)C171C(C170)C172C(C171)C173C(C172)C174C(C173)C175C(C174)C176C(C175)C177C(C176)C178C(C177)C179C(C178)C180C(C179)C181C(C180)C182C(C181)C183C(C182)C184C(C183)C185C(C184)C186C(C185)C187C(C186)C188C(C187)C189C(C188)C190C(C189)C191C(C190)C192C(C191)C193C(C192)C194C(C193)C195C(C194)C196C(C195)C197C(C196)C198C(C197)C199C(C198)C200C(C199)C201C(C200)C202C(C201)C203C(C202)C204C(C203)C205C(C204)C206C(C205)C207C(C206)C208C(C207)C209C(C208)C210C(C209)C211C(C210)C212C(C211)C213C(C212)C214C(C213)C215C(C214)C216C(C215)C217C(C216)C218C(C217)C219C(C218)C220C(C219)C221C(C220)C222C(C221)C223C(C222)C224C(C223)C225C(C224)C226C(C225)C227C(C226)C228C(C227)C229C(C228)C230C(C229)C231C(C230)C232C(C231)C233C(C232)C234C(C233)C235C(C234)C236C(C235)C237C(C236)C238C(C237)C239C(C238)C240C(C239)C241C(C240)C242C(C241)C243C(C242)C244C(C243)C245C(C244)C246C(C245)C247C(C246)C248C(C247)C249C(C248)C250C(C249)C251C(C250)C252C(C251)C253C(C252)C254C(C253)C255C(C254)C256C(C255)C257C(C256)C258C(C257)C259C(C258)C260C(C259)C261C(C260)C262C(C261)C263C(C262)C264C(C263)C265C(C264)C266C(C265)C267C(C266)C268C(C267)C269C(C268)C270C(C269)C271C(C270)C272C(C271)C273C(C272)C274C(C273)C275C(C274)C276C(C275)C277C(C276)C278C(C277)C279C(C278)C280C(C279)C281C(C280)C282C(C281)C283C(C282)C284C(C283)C285C(C284)C286C(C285)C287C(C286)C288C(C287)C289C(C288)C290C(C289)C291C(C290)C292C(C291)C293C(C292)C294C(C293)C295C(C294)C296C(C295)C297C(C296)C298C(C297)C299C(C298)C300C(C299)C301C(C300)C302C(C301)C303C(C302)C304C(C303)C305C(C304)C306C(C305)C307C(C306)C308C(C307)C309C(C308)C310C(C309)C311C(C310)C312C(C311)C313C(C312)C314C(C313)C315C(C314)C316C(C315)C317C(C316)C318C(C317)C319C(C318)C320C(C319)C321C(C320)C322C(C321)C323C(C322)C324C(C323)C325C(C324)C326C(C325)C327C(C326)C328C(C327)C329C(C328)C330C(C329)C331C(C330)C332C(C331)C333C(C332)C334C(C333)C335C(C334)C336C(C335)C337C(C336)C338C(C337)C339C(C338)C340C(C339)C341C(C340)C342C(C341)C343C(C342)C344C(C343)C345C(C344)C346C(C345)C347C(C346)C348C(C347)C349C(C348)C350C(C349)C351C(C350)C352C(C351)C353C(C352)C354C(C353)C355C(C354)C356C(C355)C357C(C356)C358C(C357)C359C(C358)C360C(C359)C361C(C360)C362C(C361)C363C(C362)C364C(C363)C365C(C364)C366C(C365)C367C(C366)C368C(C367)C369C(C368)C370C(C369)C371C(C370)C372C(C371)C373C(C372)C374C(C373)C375C(C374)C376C(C375)C377C(C376)C378C(C377)C379C(C378)C380C(C379)C381C(C380)C382C(C381)C383C(C382)C384C(C383)C385C(C384)C386C(C385)C387C(C386)C388C(C387)C389C(C388)C390C(C389)C391C(C390)C392C(C391)C393C(C392)C394C(C393)C395C(C394)C396C(C395)C397C(C396)C398C(C397)C399C(C398)C400C(C399)C401C(C400)C402C(C401)C403C(C402)C404C(C403)C405C(C404)C406C(C405)C407C(C406)C408C(C407)C409C(C408)C410C(C409)C411C(C410)C412C(C411)C413C(C412)C414C(C413)C415C(C414)C416C(C415)C417C(C416)C418C(C417)C419C(C418)C420C(C419)C421C(C420)C422C(C421)C423C(C422)C424C(C423)C425C(C424)C426C(C425)C427C(C426)C428C(C427)C429C(C428)C430C(C429)C431C(C430)C432C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ; 1,75 – 1,96 (4H, m), 2,02 – 2,09 (2H, m), 3,06 – 3,18 (2H, m), 3,50 – 3,60 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,91 (1H, t, J = 4,8 Hz), 4,73 (2H, s),

7,16 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,61 (1H, s), 8,36 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,48 (1H, dd, $J = 1,5, 8,6$ Hz), 9,43 (1H, m).

Příklad 55

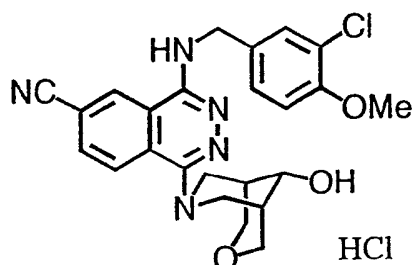
Hydrochlorid (exo)-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-hydroxy-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-yl)-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,68 – 1,83 (2H, m), 1,90 – 2,02 (4H, m), 3,85 (3H, s), 3,97 (1H, m), 4,18 – 4,28 (2H, m), 4,70 (2H, s), 7,15 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,59 (1H, s), 8,29 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 9,36 (1H, m).

Příklad 56

Hydrochlorid (anti)-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(9-hydroxy-3-oxa-7-azabicyklo[3.3.1]non-7-yl)-6-ftalazinkarbonitrilu

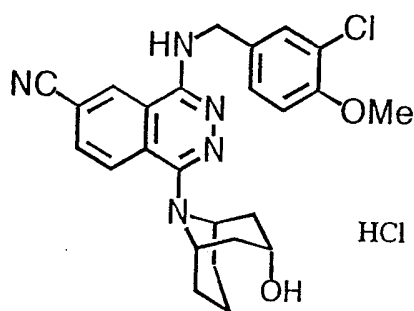


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,69 – 1,76 (2H, m), 3,24 – 3,38 (2H, m), 3,73 – 3,83 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,85 – 3,93 (2H, m), 4,11 – 4,20 (2H, m), 4,73 (2H, s),

7,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,43 (1H, m).

Příklad 57

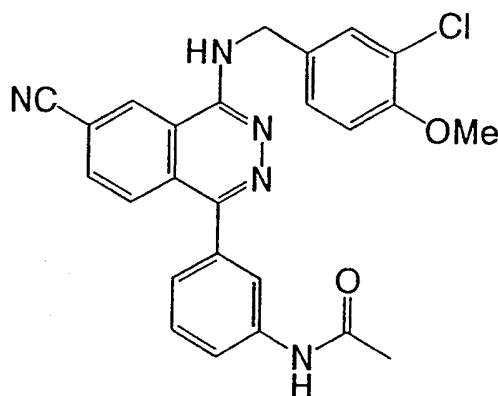
Hydrochlorid (anti)-4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-hydroxy-9-azabicyklo[3.3.1]non-9-yl)-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,38 – 1,54 (4H, m), 1,59 (1H, m), 1,90 – 2,02 (2H, m), 2,22 – 2,45 (3H, m), 3,86 (3H, s), 3,87 (1H, m), 4,08 – 4,17 (2H, m), 4,69 (2H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,58 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,29 (1H, m).

Příklad 58

N¹-[3-[4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-6-cyano-1-phthalazinyl]fenyl]acetamidu

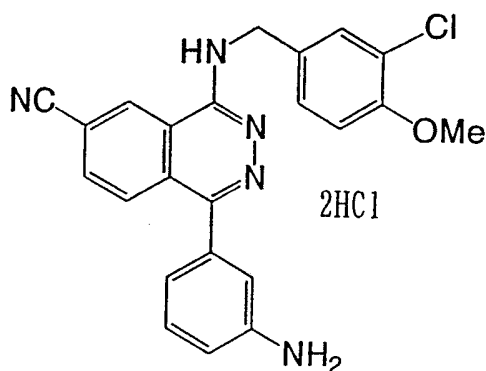


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,05 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,76 (2H, d, J = 6,0 Hz),

7,09 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 8,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,86 (1H, m), 7,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 6,0, 6,0 Hz), 9,00 (1H, s), 10,09 (1H, s).

Příklad 59

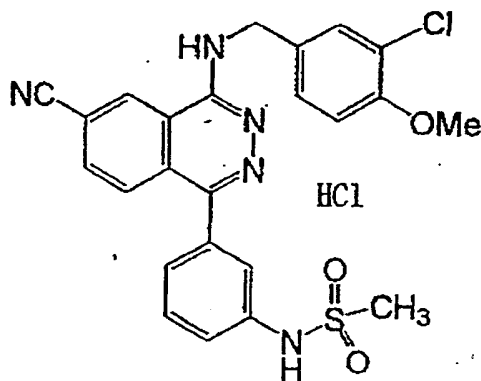
Dihydrochlorid 1-(3-aminophenyl)-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-
ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,83 (3H, s), 4,89 (2H, brs), 7,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 – 7,44 (3H, m), 7,53 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,58 – 7,62 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,65 (1H, s).

Příklad 60

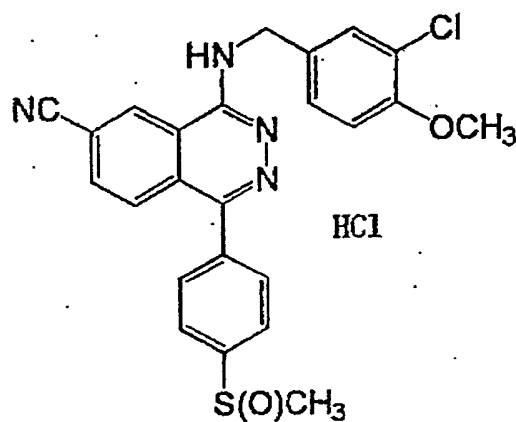
Hydrochlorid N-[3-[4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-kyano-1-ftalaziny]fenyl]methanesulfonamidu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 3,06 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,86 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,50 (1H, brs), 7,53 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,55 (1H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,60 (1H, brs), 10,14 (1H, brs).

Příklad 61

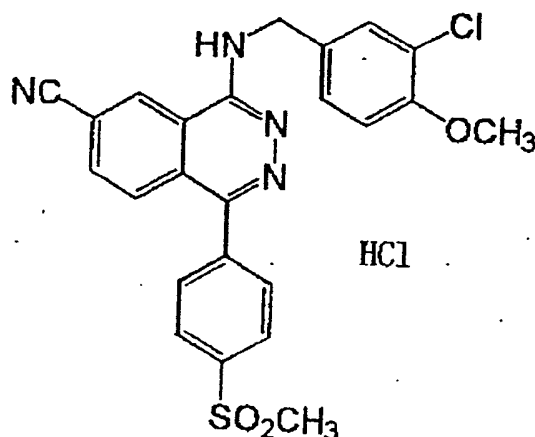
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4(methylsulfinyl)fenyl]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 2,84 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,87 (2H, brs), 7,16 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,66 (1H, brs), 7,83 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,92 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,52 – 9,60 (1H, m).

Příklad 62

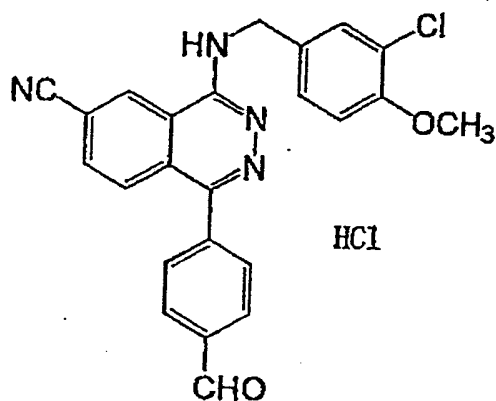
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,31 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,80 (2H, brs), 7,12 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,90 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,11 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,19 – 9,22 (1H, m.)

Příklad 63

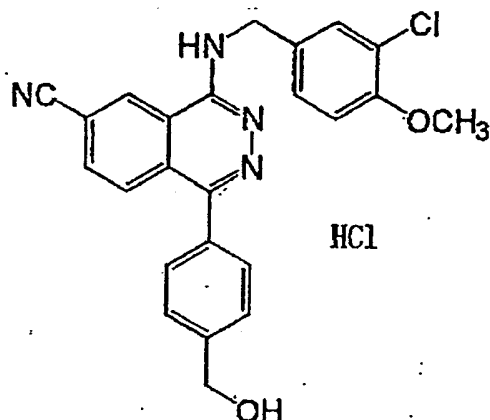
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino)-1-(4-formylfenyl)-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,84 (3H, s), 4,86 (2H, brs), 7,16 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,66 (1H, brs), 7,86 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,13 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,48 – 9,53 (1H, m), 10,15 (1H, s).

Příklad 64

Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino)-1-[(4-hydroxymethyl)fenyl)-6-ftalazinkarbonitrilu

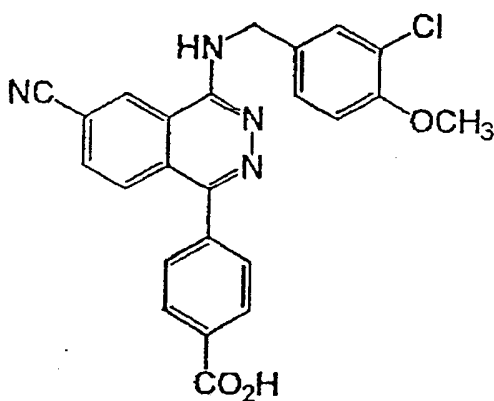


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ; 3,84 (3H, s), 4,62 (2H, s), 4,84 (2H, brs), 7,16 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,55 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,60 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,50 – 9,58 (1, m).

Příklad 65

4-[4-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-kyano-1-ftalaziny]benzoová kyselina

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ; 3,84 (3H, s), 4,76 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,10 (1H, d, J

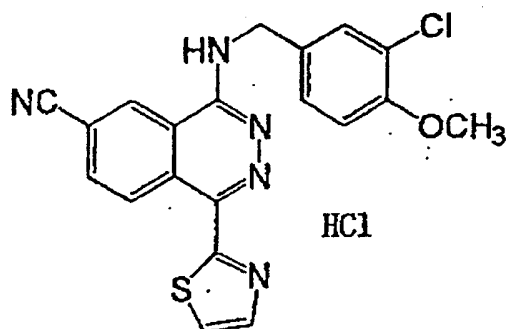


= 8,8 Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,72 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,08 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,19 (1H, dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz), 8,44 (1H, dd, $J = 6,0, 6,0$ Hz), 9,01 (1H, d, $J = 1,6$ Hz).

Příklad 66

Hydrochlorid 4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-1-(1,3-thiazol-2-yl)-6-

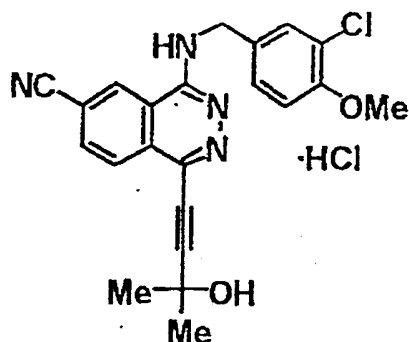
ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,80 (3H, s), 4,82 (2H, s), 7,13 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,20 – 9,26 (1H, m), 9,70 (1H, d, $J = 8,4$ Hz).

Příklad 67

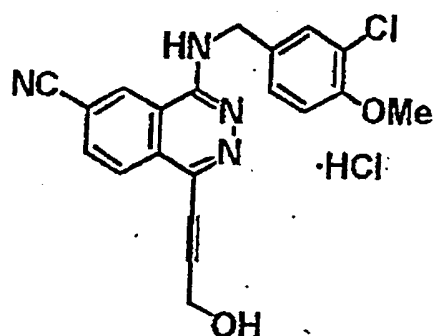
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-hydroxy-3-methyl-1-butynyl)-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,57 (6H, s), 3,84 (3H, s), 4,84 (2H, s), 7,15 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,52 (1H, dd, $J = 8,4, 0,4$ Hz), 9,04 (1H, d, $J = 0,4$ Hz), 10,36 (1H, br).

Příklad 68

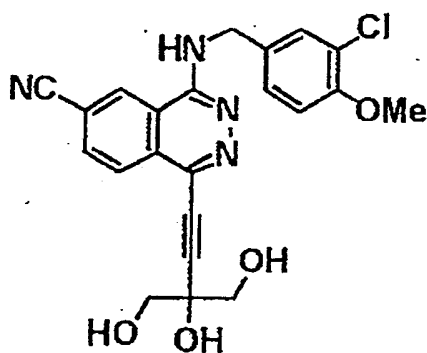
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-hydroxy-1-propynyl)-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,84 (3H, s), 4,49 (2H, s), 4,81 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,48 (1H, dd, $J = 8,8, 0,8$ Hz), 9,28 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 9,92 (1H, br).

Příklad 69

Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[3,4-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)-1-butynyl]-6-ftalazinu

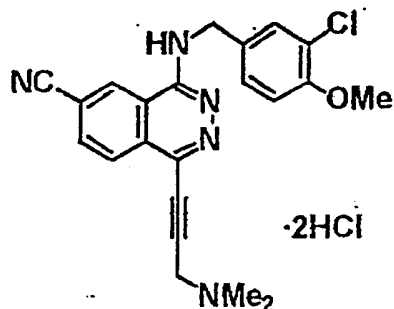


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,54 – 3,66 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,76 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,98 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 5,62 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,29 – 8,34 (1H, m), 8,51 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 8,96 (1H, s).

Příklad 70

Dihydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[3-(dimethylamino)-1-propynyl]-6-ftalazinu

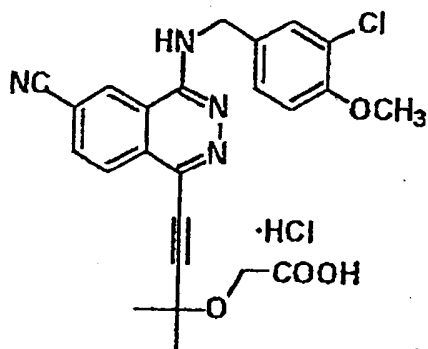
6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 2,91 (6H, s), 3,83 (3H, s), 4,52 (2H, s), 4,83 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,40 (1H, dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,27 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 9,76 (1H, br), 11,39 (1H, br).

Příklad 71

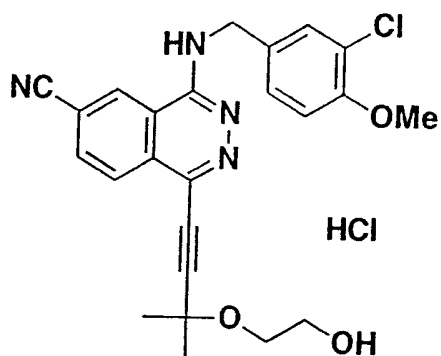
Hydrochlorid 2-[[3-[4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-kyano-1-ftalaziny]-1,1-dimethyl-2-propinyloxy]octové kyseliny



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,62 (6H, s), 3,84 (3H, s), 4,21 – 4,24 (2H, m), 4,77 – 4,82 (2H, br), 7,11 – 7,15 (1H, m), 7,38 – 7,42 (1H, m), 7,51 – 7,55 (1H, m), 8,19 – 8,24 (1H, m), 8,42 (1H, m), 9,12 – 9,16 (1H, m).

Příklad 72

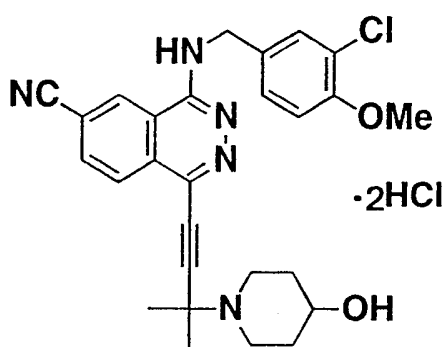
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[3-(2-hydroxyethoxy)-3-methyl-1-butynyl]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,61 (6H, s), 3,55 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,65 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,84 (3H, s), 4,85 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,48 (1H, dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz), 9,42 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 10,41 (1H, br).

Příklad 73

Dihydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[3-(4-hydroxypiperidino)-3-methyl-1-butynyl]-6-ftalazinkarbonitrilu

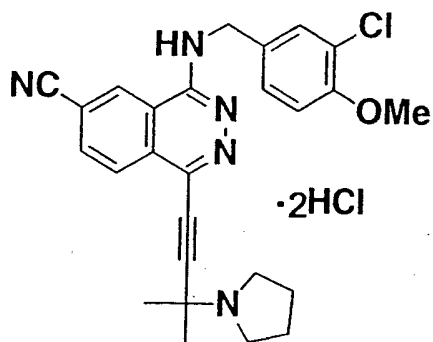


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,79 – 2,04 (10H, m), 2,12 – 2,23 (1H, m), 3,04 – 3,19 (1H, m), 3,26 – 3,37 (2H, m), 3,54 – 3,77 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,83 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,38 (1H, dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,30 (1H, d, $J = 0,8$ Hz),

9,91 (1H, br), 11,40 – 11,66 (1H, m).

Příklad 74

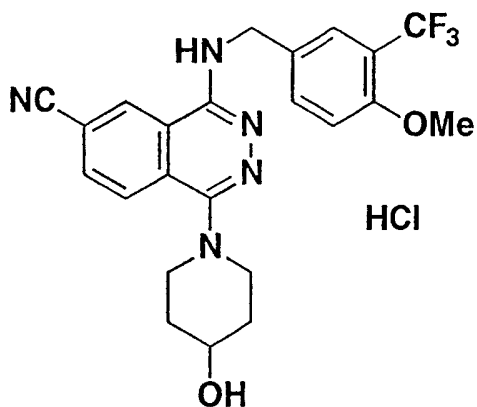
Dihydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-methyl-3-tetrahydro-1H-1-pyrrolyl-1-butylyl)-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,85 (6H, s), 1,90 – 2,08 (4H, m), 3,30 – 3,42 (2H, m), 3,60 – 3,72 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,80 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,39 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,36 (1H, dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz), 9,14 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 9,33 (1H, br), 11,89 (1H, m).

Příklad 75

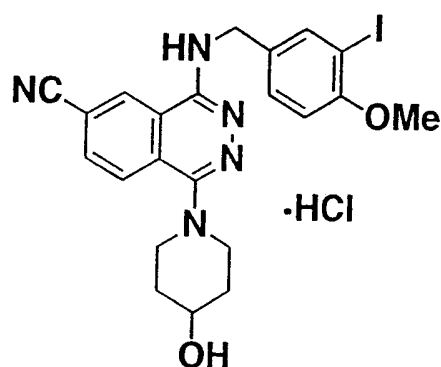
Hydrochlorid 1-(4-hydroxypiperidino)-4-[[4-methoxy-3-(trifluoromethyl)benzyl]amino]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,62 – 1,73 (2H, m), 1,90 – 1,99 (2H, m), 2,97 – 3,07 (2H, m), 3,40 – 3,52 (2H, m), 3,72 – 3,80 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,80 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,81 – 7,85 (2H, m), 8,24 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,47 (1H, dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz), 9,53 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 10,29 (1H, br), 14,02 (1H, br).

Příklad 76

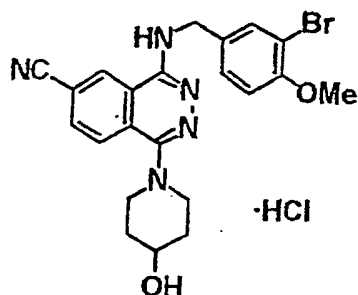
Hydrochlorid 1-(4-hydroxypiperidino)-4-[(3-jod-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,62 – 1,73 (2H, m), 1,90 – 2,00 (2H, m), 2,98 – 3,08 (2H, m), 3,40 – 3,50 (2H, m), 3,72 – 3,80 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,68 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,50 (1H, dd, 8,8, 2,2 Hz), 7,93 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,46 (1H, dd, $J = 8,6, 0,8$ Hz), 9,32 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 10,05 (1H, br).

Příklad 77

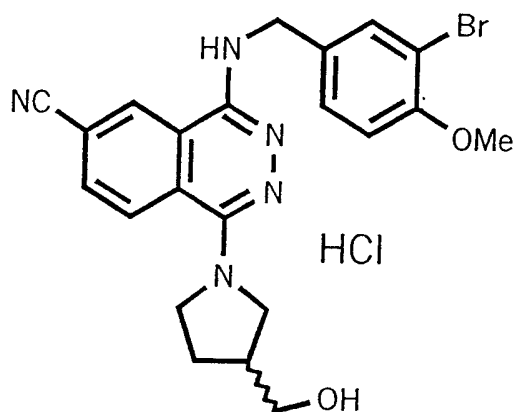
Hydrochlorid 4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,62 – 1,73 (2H, m), 1,90 – 1,99 (2H, m), 2,98 – 3,07 (2H, m), 3,39 – 3,50 (2H, m), 3,72 – 3,80 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,71 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,46 (1H, dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz), 9,34 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 10,11 (1H, br).

Příklad 78

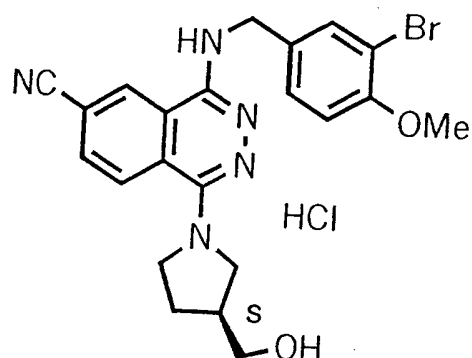
Hydrochlorid 4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-[3-(hydroxymethyl)tetrahydro-1H-1-pyrrolyl]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,72 – 1,86 (1H, m), 1,99 – 2,12 (1H, m), 2,39 – 2,51 (1H, m), 3,42 (1H, dd, $J = 7,2, 10,8$ Hz), 3,48 (1H, dd, $J = 6,0, 10,8$ Hz), 3,60 – 3,90 (4H, m), 3,80 (3H, s), 7,06 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,38 – 7,46 (1H, m), 7,64 (1H, s), 8,40 (1H, dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 9,18 (1H, s).

Příklad 79

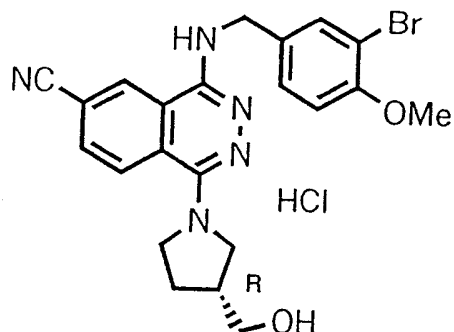
Hydrochlorid 4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-[(3S)-3-(hydroxymethyl)tetrahydro-1H-1-pyrrolyl]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,58 – 1,76 (3H, m), 1,92 – 2,02 (2H, m), 2,29 – 2,42 (2H, m), 3,42 – 3,60 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,58 (2H, $J = 6,0$ Hz), 4,69 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,13 (1H, dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,81 (1H, d, $J = 0,8$ Hz).

Příklad 80

Hydrochlorid 4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-[(3R)-3-(hydroxymethyl)tetrahydro-1H-1-pyrrolyl]-6-ftalazinkarbonitrilu

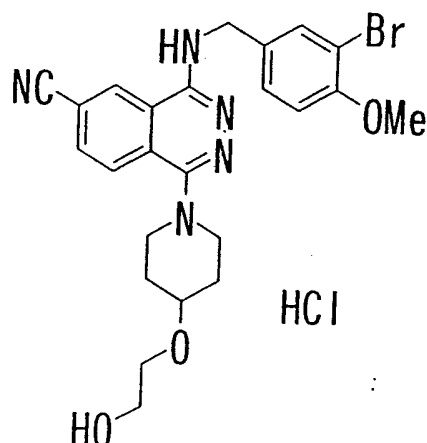


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,72 – 1,86 (1H, m), 1,99 – 2,12 (1H, m), 2,39 – 2,51 (1H, m), 3,42 (1H, dd, $J = 7,2, 10,8$ Hz), 3,48 (1H, dd, $J = 6,0, 10,8$ Hz), 3,60 –

3,90 (4H, m), 3,80 (3H, s), 7,06 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,38 – 7,46 (1H, m), 7,65 (1H, s), 8,40 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,59 – 8,68 (1H, m), 9,26 (1H, s).

Příklad 81

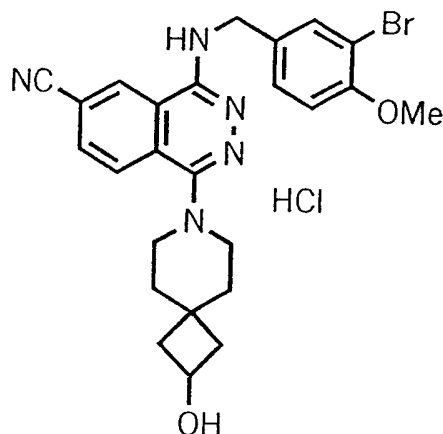
Hydrochlorid 4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(2-hydroxyethyl)piperidino]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,68 – 1,77 (2H, m), 1,96 – 2,07 (2H, m), 3,02 (2H, t, $J = 12,0$ Hz), 3,38 – 3,59 (6H, m), 3,80 (3H, s), 3,81 – 3,99 (3H, m), 4,72 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,76 (1H, s), 8,22 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 9,50 (1H, s).

Příklad 82

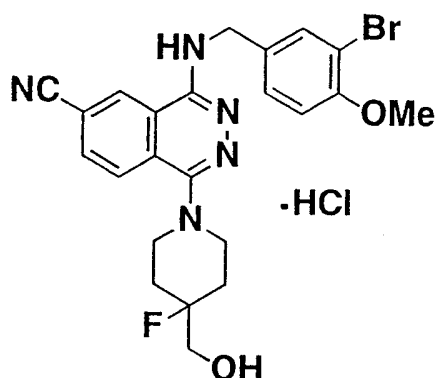
Hydrochlorid 4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-(2-hydroxy-7-azaspiro[3,5]non-7-yl)-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,58 – 1,66 (2H, m), 1,68 – 1,76 (4H, m), 2,14 – 2,23 (2H, m), 3,08 (2H, brs), 3,13 (2H, brs), 4,08 – 4,17 (1H, m), 4,73 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,52 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,44 (1H, dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz), 9,55 (1H, s).

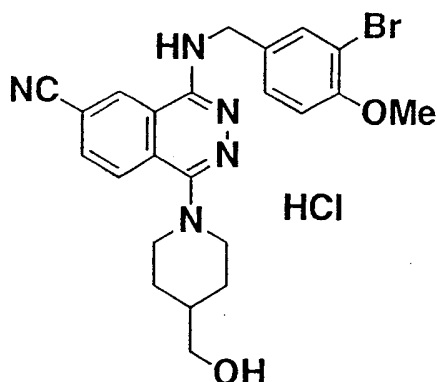
Příklad 83

Hydrochlorid 4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-fluor-4-(hydroxymethyl)piperidino]-6-ftalazinkarbonitrilu



Příklad 84

Hydrochlorid 4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(hydroxymethyl)piperidino]-6-ftalazinkarbonitrilu

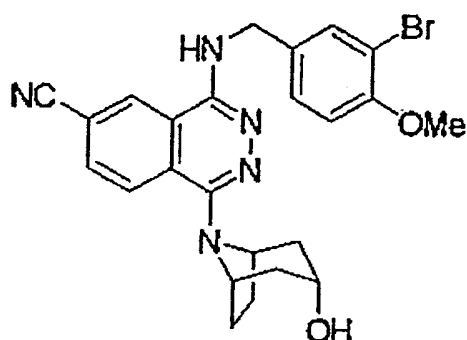


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,41 – 1,52 (2H, m), 1,58 – 1,69 (1H, m), 1,79 –

1,86 (2H, m), 2,85 – 2,94 (2H, m), 3,35 – 3,40 (2H, m), 3,59 (2H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,84 (3H, s), 4,71 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J = 8,4$, 2,0 z), 7,76 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,47 (1H, dd, $J = 8,4$, 0,8 Hz), 9,38 (1H, br), 10,21 (1H, br).

Příklad 85

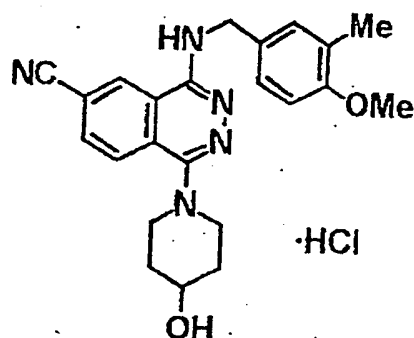
Karbonitril (endo)-4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-hydroxy-8-azabicyklo[3.2.1]okto-8-yl)-6-ftalazinu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,70 – 1,95 (4H, m), 2,14 – 2,28 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,15 (1H, m), 4,09 (2H, m), 4,49 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 4,62 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 2,2$, 8,6 Hz), 7,60 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,72 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,18 (1H, dd, $J = 1,5$, 8,6 Hz), 8,87 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

Příklad 86

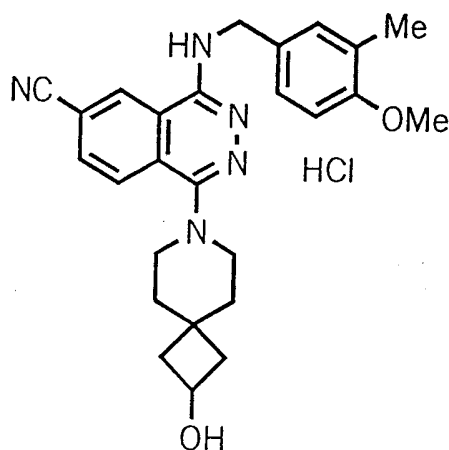
Hydrochlorid 1-(4-hydroxypiperidino)-4-[(4-methoxy-3-methylbenzyl)amino]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,62 – 1,73 (2H, m), 1,90 – 1,99 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,98 – 3,07 (2H, m), 3,42 – 3,50 (2H, m), 3,72 – 3,80 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,67 – 4,70 (2H, m), 6,94 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 8,2$, 2,0 Hz), 8,23 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,47 (1H, dd, $J = 8,4$, 1,2 Hz), 9,45 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 10,39 (1H, br).

Příklad 87

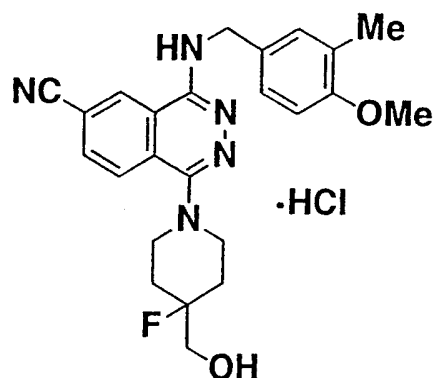
Hydrochlorid 1-(2-hydroxy-7-azaspiro[3,5]non-7-yl)-4-[(4-methoxy-3-methylbenzyl)amino]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,57 – 1,66 (2H, m), 1,67 – 1,8 (4H, m), 2,11 (3H, s), 2,14 – 2,23 (2H, m), 3,07 (2H, brs), 3,12 (2H, brs), 3,55 – 3,61 (1H, m), 4,07 – 4,17 (1H, m), 4,69 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,31 (1H, dd, $J = 2,0$, 8,4 Hz), 8,19 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,44 (1H, dd, $J = 1,2$, 8,4 Hz), 9,56 (1H, s), 10,59 (1H, brs).

Příklad 88

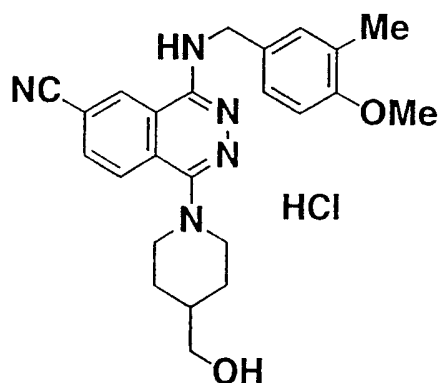
Hydrochlorid 1-[4-fluor-4-(hydroxymethyl)piperidino]-4-[(4-methoxy-3-methylbenzyl)amino]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,88 – 2,10 (4H, m), 2,15 (3H, s), 3,08 – 3,17 (2H, m), 3,40 – 3,50 (2H, m), 3,51 (2H, d, $J = 19,6$ Hz), 3,78 (3H, s), 4,68 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,28 – 7,33 (2H, m), 8,28 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,47 (1H, dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz), 9,42 (1H, dd, $J = 1,4$ Hz), 10,26 (1H, br), 13,96 (1H, br).

Příklad 89

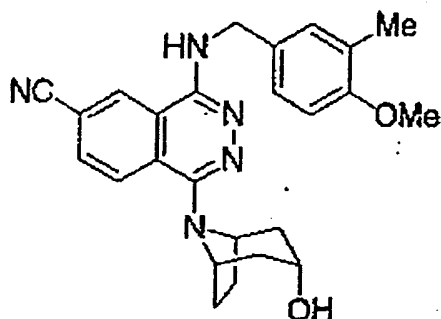
Hydrochlorid 1-[4-(hydroxymethyl)piperidino]-4-[(3-methoxy-4-methylbenzyl)amino]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,41 – 1,52 (2H, m), 1,58 – 1,68 (1H, m), 1,79 – 1,87 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,82 – 2,93 (2H, m), 3,30 – 3,40 (2H, m), 3,58 (2H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,78 (3H, s), 4,67 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,26 – 7,32 (2H, m), 8,22 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,47 (1H, dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz), 9,36 (1H, br), 10,09 (1H, br).

Příklad 90

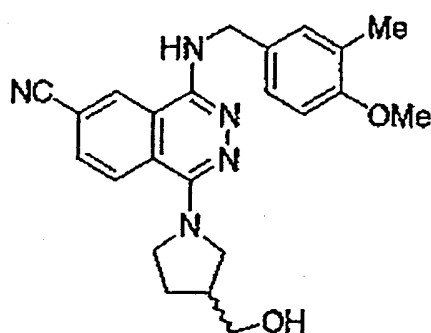
Karbonitril (endo)-1-(3-hydroxy-8-azabicyklo(3.2.1)okto-8-yl)-4-[(4-methoxy-3-methylbenzyl)amino]-6-ftalazinu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,79 – 1,93 (4H, m), 2,13 (3H, s), 2,13 – 2,27 (4H, m), 3,75 (3H, s), 4,03 (1H, m), 4,08 (2H, m), 4,49 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 4,59 (2H, d, $J = 5,3$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,16 – 7,22 (2H, m), 7,61 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,17 (1H, dd, $J = 1,5, 8,4$ Hz), 8,90 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

Příklad 91

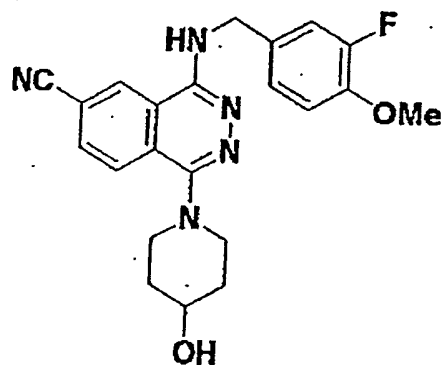
Karbonitril 1-(3-(hydroxymethyl)tetrahydro-1H-1-pyrrolyl)-4-[(4-methoxy-3-methylbenzyl)amino]-6-ftalazinu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,67 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,38 (1H, m), 3,36 – 3,61 (6H, m), 3,75 (3H, s), 4,58 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,68 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,16 – 7,22 (2H, m), 7,50 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 8,15 (1H, dd, $J = 1,5, 8,6$ Hz), 8,24 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz), 8,88 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

Příklad 92

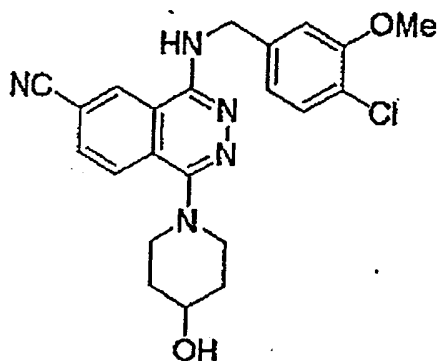
Karbonitril 4-[(3-fluor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,60 – 1,73 (2H, m), 1,88 – 1,97 (2H, m), 2,86 – 2,94 (2H, m), 3,42 – 3,50 (2H, m), 3,64 – 3,71 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,62 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 4,77 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,09 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,23 (1H, dd, $J = 12,0, 2,0$ Hz), 7,84 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,20 (1H, dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz), 8,89 (1H, d, $J = 1,2$ Hz).

Příklad 93

Karbonitril 4-[(4-chlor-3-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinu

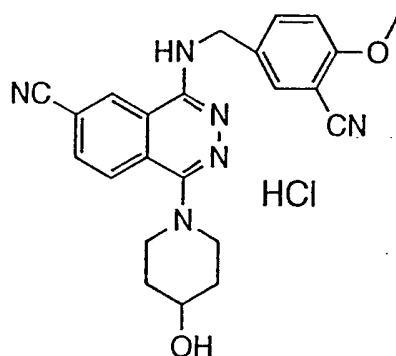


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,60 – 1,72 (2H, m), 1,87 – 1,96 (2H, m), 2,86 – 2,95 (2H, m), 3,31 – 3,39 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,72 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,74 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 6,98 (1H, dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,92 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,21 (1H,

dd, $J = 1,5, 8,6$ Hz), 8,92 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

Příklad 94

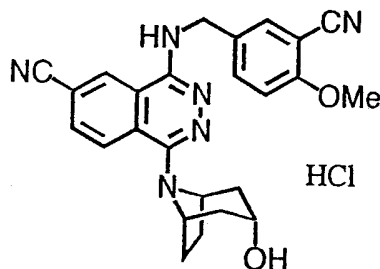
Hydrochlorid 4-[(3-kyano-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,6 – 1,73 (2H, m), 1,88 – 2,00 (2H, m), 2,95 – 3,08 (2H, m), 3,4 – 3,7 (2H, m), 3,7 – 3,8 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,74 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,79 (1H, dd, $J = 2,0, 8,8$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,47 (1H, dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz), 9,38 (1H, s).

Příklad 95

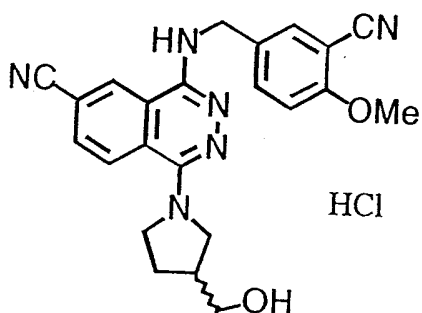
Hydrochlorid (endo)-4-[(3-kyano-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]okt-8-yl)-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,9 – 1,96 (4H, m), 2,17 – 2,29 (4H, m), 3,91 (3H, s), 4,04 (1H, m), 4,15 (2H, m), 4,68 (2H, s), 7,25 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,80 (1H, s), 8,21 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,34 (1H, m), 9,07 (1H, m).

Příklad 96

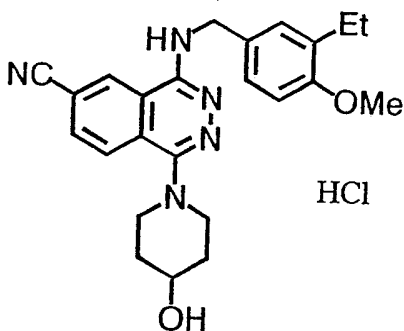
Hydrochlorid 4-[(3-kyano-4-methoxybenzyl)amino]-1-[3-(hydroxymethyl)tetrahydro-1H-1-pyrrolyl]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,84 (1H, m), 2,09 (1H, m), 2,48 (1H, m), 3,40 – 3,55 (2H, m), 3,64 – 3,90 (4H, m), 3,91 (3H, s), 4,59 (2H, m), 7,24 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,79 (1H, s), 8,42 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,70 (1H, m), 9,15 (1H, m).

Příklad 97

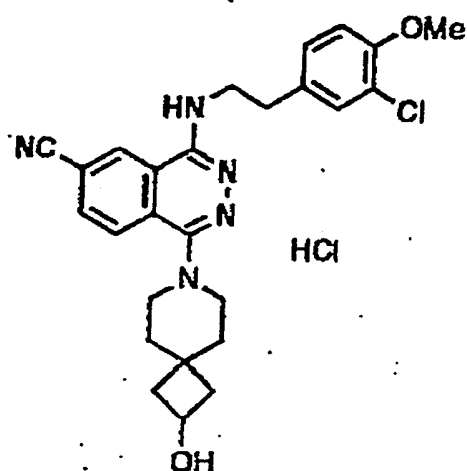
Hydrochlorid 4-[(3-ethyl-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,14 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,63 – 1,74 (2H, m), 1,90 – 2,01 (2H, m), 2,57 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 2,97 – 3,08 (2H, m), 3,40 – 3,54 (2H, m), 3,75 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,69 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,26 – 7,35 (2H, m), 8,25 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,48 (1H, dd, $J = 1,3, 8,6$ Hz), 9,44 (1H, m).

Příklad 98

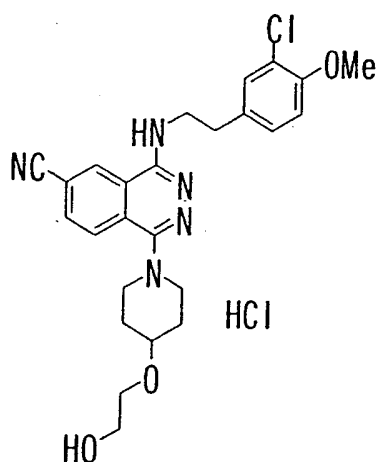
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino]-1-(2-hydroxy-7-azaspiro[3,5]non-7-yl)-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,58 – 1,66 (2H, m), 1,67 – 1,78 (4H, m), 2,14 – 2,23 (2H, m), 2,92 – 3,01 (2H, m), 3,07 (2H, s), 3,11 (2H, s), 3,70 – 3,82 (3H, m), 3,80 (3H, s), 4,08 – 4,18 (1H, m), 7,06 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,26 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,44 (1H, dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz), 9,55 (1H, s), 10,47 (1H, brs), 13,9 (1H, brs).

Příklad 99

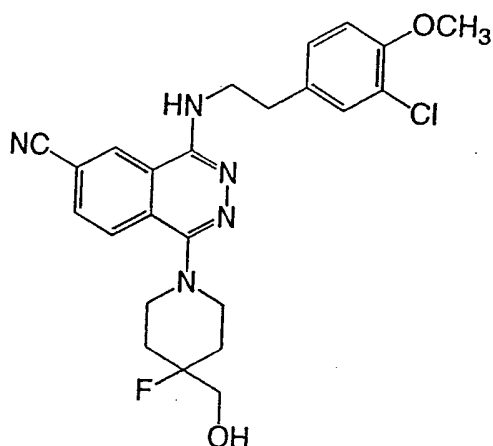
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino]-1-[4-(2-hydroxyethoxy)piperidino]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,68 – 1,77 (2H, m), 2,00 – 2,06 (2H, m), 2,76 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 3,03 (2H, t, $J = 12,0$ Hz), 3,32 (10H, m), 3,75 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 3,81 (3H, s), 7,07 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,43 (1H, s), 8,24 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 9,32 (1H, s).

Příklad 100

Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino]-1-[4-fluor-4-(hydroxymethyl)piperidino]-6-ftalazin

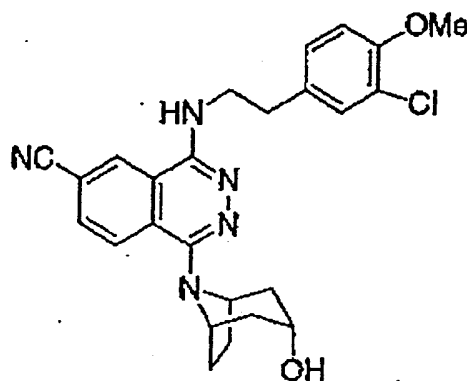


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,82 – 2,06 (4H, m), 2,83 – 2,94 (2H, m), 3,04 – 3,14 (2H, m), 3,24 – 3,30 (1H, m), 3,49 (2H, dd, $J = 10,2, 6,0$ Hz), 3,54 – 3,60 (1H,

m), 3,64 – 3,70 (2H, m), 3,80 (3H, s), 5,03 (1H, dd, $J = 6,0, 6,0$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J = 12,6, 2,0$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,40 – 7,45 (1H, m), 8,08 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,82 (1H, brs).

Příklad 101

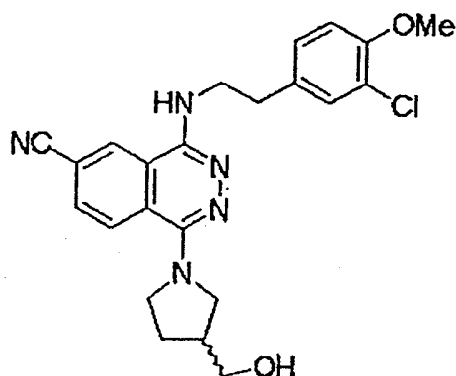
Karbonitril (endo)-4-[(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino]-1-(3-hydroxy-8-azabicyklo(3.2.1)okt-8-yl)-6-ftalazinu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,78 – 1,94 (4H, m), 2,14 – 2,28 (4H, m), 2,92 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,67 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,82 (3H, s), 4,04 (1H, m), 4,09 (2H, m), 4,49 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J = 2,2, 8,4$ Hz), 7,27 (1H, m), 7,33 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,17 (1H, dd, $J = 1,5, 8,6$ Hz), 8,80 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

Příklad 102

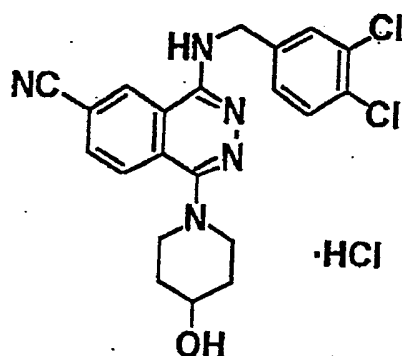
Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino]-1-[3-(hydroxymethyl)tetrahydro-1H-1-pyrrolyl]-6-ftalazinu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,68 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,92 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,37 – 3,70 (8H, m), 3,82 (3H, s), 4,69 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,16 (1H, m), 7,20 (1H, dd, $J = 2,0, 8,6$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,15 (1H, dd, $J = 1,3, 8,6$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,78 (1H, m).

Příklad 103

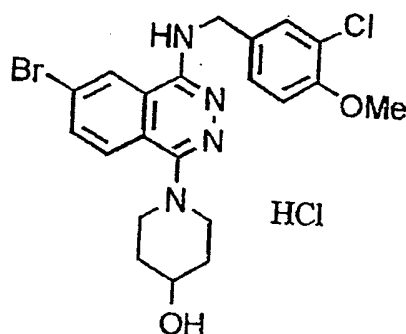
Hydrochlorid 4-[(3,4-dichlorbenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,61 – 1,72 (2H, m), 1,90 – 2,00 (2H, m), 3,01 – 3,18 (2H, m), 3,40 – 3,52 (2H, m), 3,72 – 3,80 (1H, m), 4,75 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,47 (1H, dd, $J = 8,6, 1,0$ Hz), 10,24 (1H, br).

Příklad 104

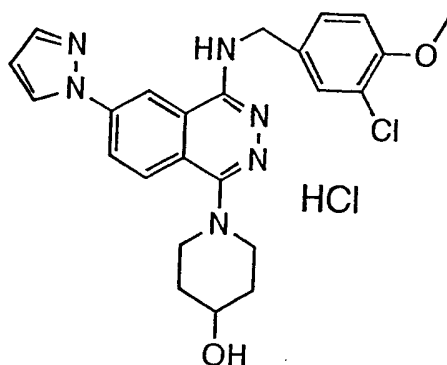
Hydrochlorid 1-[6-brom-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-ftalaziny]-4-piperidinolu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,59 – 1,68 (2H, m), 1,85 – 1,94 (2H, m), 2,94 – 3,08 (2H, m), 3,45 – 3,55 (2H, m), 3,70 – 3,76 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,69 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,59 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,18 (1H, s).

Příklad 105

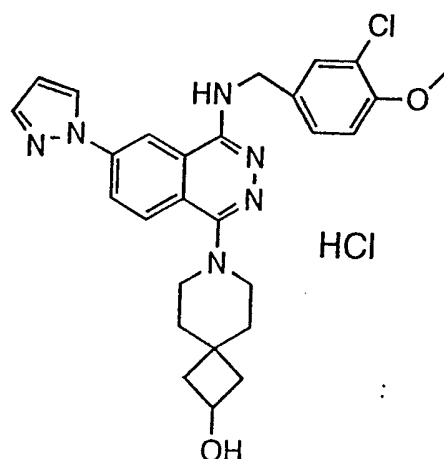
Hydrochlorid 1-[4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-(1H-1-pyrazolyl)-1-ftalaziny]-4-piperidinolu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,6 – 1,75 (2H, m), 1,85 – 2,0 (2H, m), 2,95 – 3,1 (2H, m), 3,3 – 3,55 (2H, m), 3,7 – 3,8 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,68 – 4,77 (2H, m), 6,72 (1H, m), 7,14 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,93 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,61 (1H, dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz), 8,97 (1H, s), 9,46 (1H, m).

Příklad 106

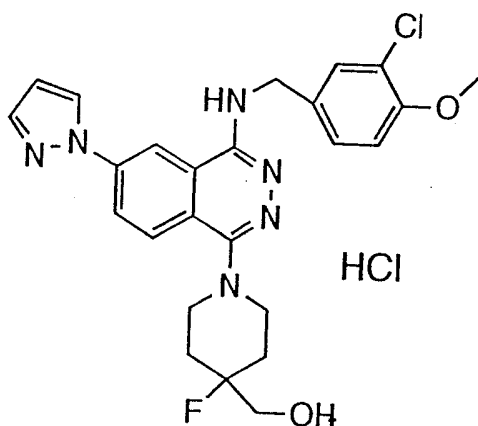
Hydrochlorid 7-[4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-(1H-1-pyrazolyl)-1-ftalaziny]-7-azaspiro(3.5)nonan-2-olu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,55 – 1,68 (2H, m), 1,68 – 1,80 (4H, m), 2,14 – 2,25 (2H, m), 3,00 – 3,2 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,14 (1H, hep, $J = 7,2$ Hz), 4,72 (2H, m), 6,72 (1H, t, $J = 2$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (1H, s), 7,93 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,60 (1H, dd, $J = 2,0, 9,2$ Hz), 8,94 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,43 (1H, s).

Příklad 107

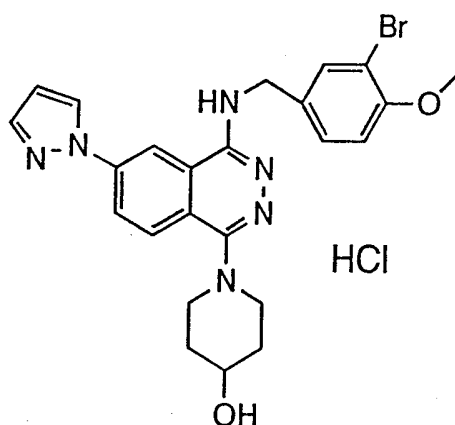
Hydrochlorid [1-[4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-(1H-1-pyrazolyl)-1-ftalaziny]-4-fluor-4-piperidiny]methanolu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,85 – 2,0 (2H, m), 1,95 – 2,1 (2H, m), 3,05 – 3,2 (2H, m), 3,4 – 3,6 (2H, m), 3,51 (2H, d, $J = 20$ Hz), 3,83 (3H, s), 4,74 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,72 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,93 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,61 (1H, dd, $J = 2,0, 9,2$ Hz), 8,95 (1H, s), 9,44 (1H, s).

Příklad 108

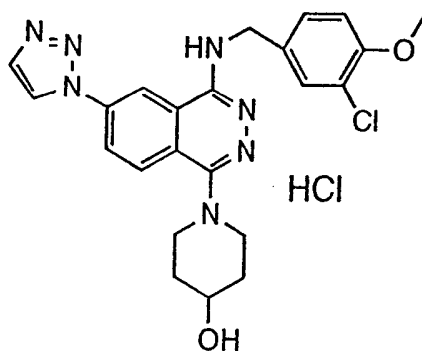
Hydrochlorid 1-[4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-6-(1H-1-pyrazolyl)-1-ftalaziny]-4-piperidinolu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,6 – 1,74 (2H, m), 1,87 – 2,0 (2H, m), 2,9 – 3,1 (2H, m), 3,4 – 3,55 (2H, m), 3,7 – 3,8 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,65 – 4,8 (2H, m), 6,72 (1H, m), 7,10 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,79 (1, s), 7,93 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,61 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,00 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 9,51 (1H, s).

Příklad 109

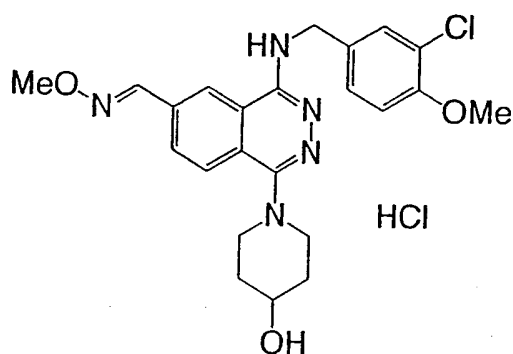
Hydrochlorid 1-[4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-ftalaziny]-4-piperidinolu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,62 – 1,75 (2H, m), 1,9 – 2,0 (2H, m), 3,0 – 3,1 (2H, m), 3,3 – 3,58 (2H, m), 3,7 – 3,8 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,73 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (1H, s), 8,13 (1H, m), 8,32 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 9,17 (1H, s), 9,56 (1H, s).

Příklad 110

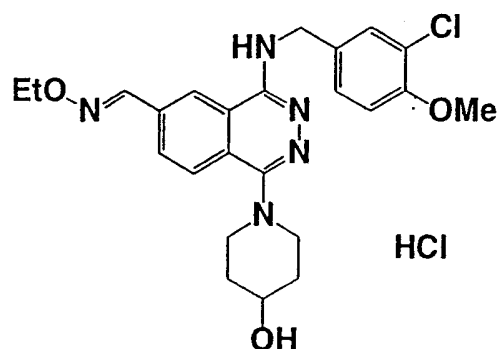
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinkarbaldehyd O6-methyloximu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,60 – 1,70 (2H, m), 1,87 – 1,70 (2H, m), 2,96 – 3,05 (2H, m), 3,30 – 3,50 (2H, m), 3,68 – 3,78 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,66 – 4,73 (2H, m), 7,14 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J = 2,8$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,39 (1H, s), 8,94 (1H, brs).

Příklad 111

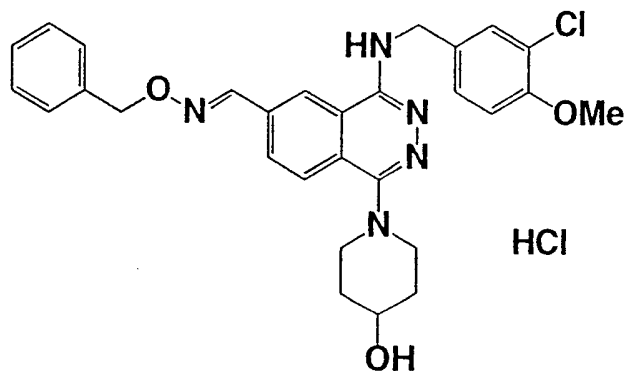
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinkarbaldehyd O6-ethyloximu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,28 (3H, t, $J = 6$ Hz), 1,60 – 1,73 (2H, m), 1,87 – 1,98 (2H, m), 2,94 – 3,06 (2H, m), 3,39 – 3,52 (2H, m), 3,68 – 3,78 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,25 (2H, q, $J = 6$ Hz), 4,67 – 4,74 (2H, m), 7,13 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,58 (1H, s), 8,13 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,39 (1H, s), 8,97 (1H, s).

Příklad 112

Hydrochlorid 4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinkarbaldehyd O6-benzoyloximu

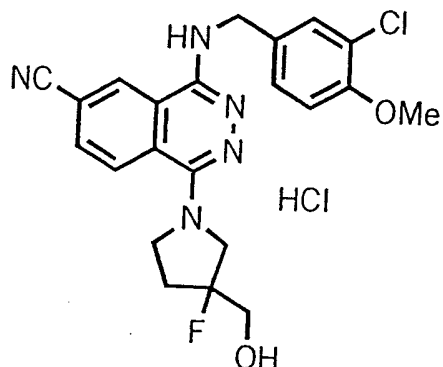


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,59 – 1,71 (2H, m), 1,87 – 1,96 (2H, m), 2,94 – 3,05 (2H, m), 3,37 – 3,51 (2H, m), 3,68 – 3,78 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,67 – 4,76 (2H, m), 5,27 (2H, s), 7,13 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,29 – 7,48 (6H, m), 7,59 (1H, s), 8,12 (1H, d, $J = 9$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 9$ Hz), 8,45 (1H, s), 9,04 (1H, brs).

Příklad 113

Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[3-fluor-3-

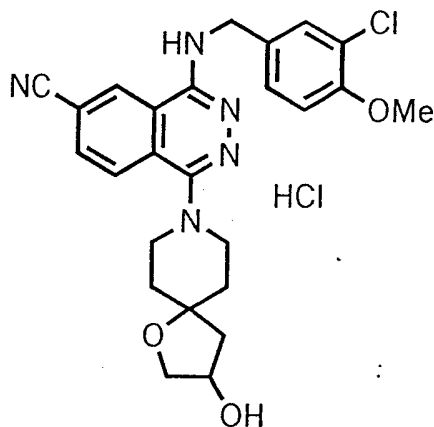
(hydroxymethyl)tetrahydro-1H-1-pyrrolyl]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,09 – 2,28 (2H, m), 3,50 – 4,05 (6H, m), 3,81 (3H, s), 4,66 (2H, s), 7,11 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,58 (1H, s), 8,43 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,53 (1H, s), 9,45 (1H, s).

Příklad 114

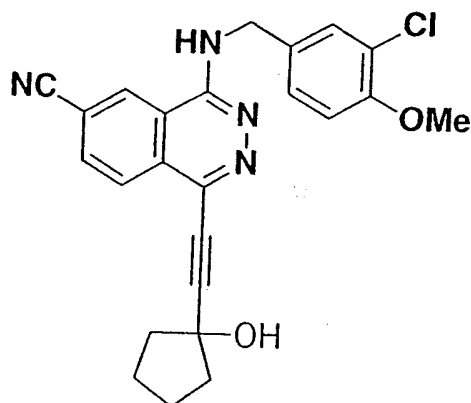
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-hydroxy-1-oxa-8-azaspiro[4.5]deka-8-yl)-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,65 – 1,85 (3H, m), 1,87 – 2,01 (2H, m), 3,16 – 3,63 (8H, m), 3,82 (3H, s), 4,32 (1H, s), 4,73 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,62 (1H, s), 8,23 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 9,57 (1H, s), 10,78 (1H, s).

Příklad 115

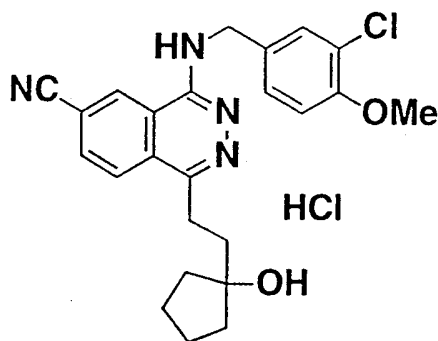
Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[2-(1-hydroxycyklopentyl)-1-ethynyl]-6-ftalazinu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,69 – 1,86 (4H, m), 1,97 – 2,04 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,75 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 5,60 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,31 (1H, dd, $J = 8,8, 0,6$ Hz), 8,52 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 8,97 (1H, d, $J = 0,6$ Hz).

Příklad 116

Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[2-(1-hydroxycyklopentyl)-1-ethyl]-6-ftalazinkarbonitrilu



690 mg 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[2-(1-hydroxycyklopentyl)ethynyl]-6-ftalazinkarbonitrilu se rozpustí ve 200 ml tetrahydrofuranu, přidá se 50 mg 10% Pd-C a směs se míchá 0,5 hodin pod atmosférou vodíku. Reakční roztok se filtruje přes Celit a filtrát se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 400 mg 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[2-(1-hydroxycyklopentyl)ethyl]-6-ftalazinkarbonitrilu. Tento produkt se převede obvyklým způsobem na hydrochlorid.

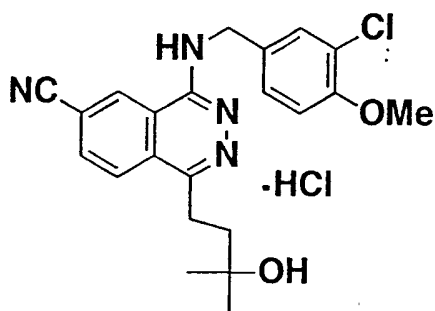
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,47 – 1,78 (8H, m), 1,89 – 1,94 (2H, m), 3,24 – 3,33 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,74 (2H, d, $J = 4,4$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,45

(1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,55 (1H, dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz), 9,40 (1H, br).

Následující sloučeniny se získají stejným způsobem.

Příklad 117

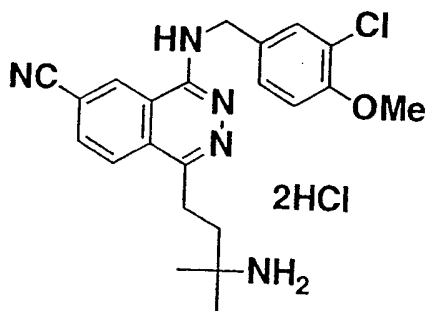
Hydrochlorid 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,17 (6H, s), 1,73 – 1,80 (2H, m), 3,17 – 3,24 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,78 (2H, d, $J = 4,4$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,51 (1H, dd, $J = 8,6, 1,2$ Hz), 9,63 (1H, br), 10,30 (1H, br).

Příklad 118

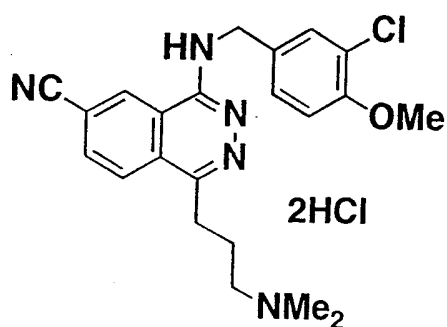
Dihydrochlorid 1-(3-amino-3-methylbutyl)-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinkarbonitrilu



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1,37 (6H, s), 2,00 – 2,19 (2H, m), 3,21 – 3,56 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,78 (2H, d, $J = 4,4$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,61 (1H, s), 8,15 – 8,29 (4H, m), 8,48 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,56 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,38 (1H, br).

Příklad 119

Dihydrochlorid 4-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[3-(dimethylamino)propyl]-6-ftalazinkarbonitrilu

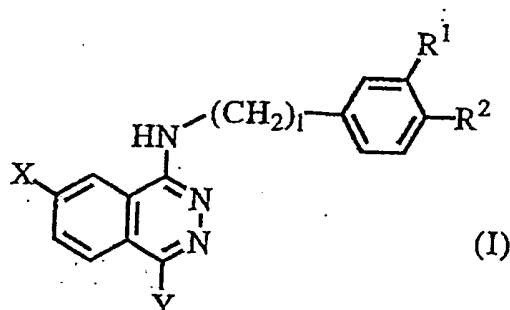


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ; 2,11 – 2,19 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,75 (3H, s), 3,16 – 3,29 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,80 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,56 (1H, dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz), 9,47 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 10,56 (2H, br).

PATENTOVÉ NÁROKY

2000-857

1. Ftalazinová sloučenina představovaná obecným vzorcem I, její farmakologicky přijatelná sůl nebo hydrát

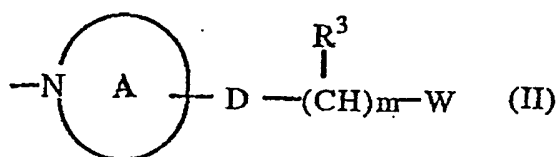


kde R^1 a R^2 jsou stejné nebo navzájem různé a znamenají atom halogenu, C1 až C4 alkylskupinu, která může být substituována atomem halogenu, hydroxyskupinu, C1 až C4 alkoxykupinu, která může být substituována atomem halogenu nebo kyanoskupinu;

X znamená kyanoskupinu, nitroskupinu, atom halogenu, thiokarbamoylovou skupinu, hydroxyiminoskupinu, která může být substituována C1 až C4 alkylskupinou, aryl C1 až C4 alkylskupinu nebo karboxy C1 až C4 alkylskupinu nebo heteroarylskupinu, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybrané z následujících substitučních skupin A;

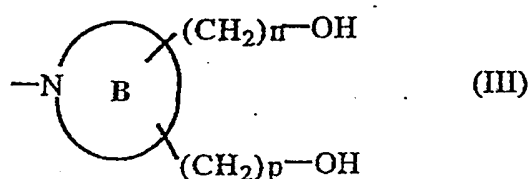
Y znamená

i) skupinu představovanou obecným vzorcem II:



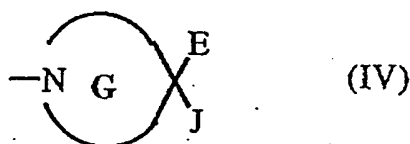
kde kruh A znamená 4- až 8-členný aminový kruh, který může být substituován methylskupinou a může mít dvojnou vazbu; D znamená jednoduchou vazbu nebo atom kyslíku; R^3 znamená atom vodíku, C1 až C4 alkylovou skupinu nebo atom halogenu; m znamená celé číslo 1 až 3; W znamená aminoskupinu, hydroxylovou skupinu, kyanoskupinu, karboxylovou skupinu, která může být chráněna nebo C1 až C4 alkoxykupinu;

ii) skupinu představovanou obecným vzorcem III:



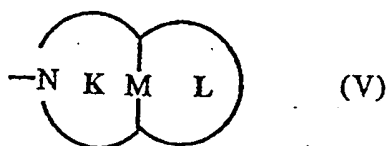
kde kruh B znamená 4- až 8-členný aminový kruh, který může být substituován methylskupinou a může mít dvojnou vazbu; a n a p jsou stejné nebo navzájem různé a znamenají celé číslo 0 nebo 1 až 3;

iii) skupinu představovanou obecným vzorcem IV:



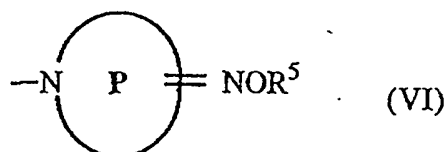
kde kruh G znamená 4- až 8-členný aminový kruh, který může být substituován methylskupinou a může mít dvojnou vazbu, E znamená hydroxylovou skupinu, atom halogenu, C1 až C4 alkylovou skupinu nebo C1 až C4 alkoxy skupinu, J znamená skupinu vzorce $-(CHR^4)_q-Q$ (kde R^4 znamená atom vodíku nebo C1 až C4 alkylovou skupinu, Q znamená hydroxylovou skupinu, atom halogenu, karboxylovou skupinu, která může obsahovat chránící skupinu, karbamoylovou skupinu nebo azolylovou skupinu neobsahující jiný heteroatom než atom dusíku, q je celé číslo 0 nebo 1 až 4) nebo E a J mohou tvořit 3- až 6-členný kruh společně s atomem uhlíku ke kterému jsou vázány a kruh případně obsahuje heteroatom a případně obsahuje substituční skupinu;

iv) skupinu představovanou obecným vzorcem V



kde M znamená jednoduchou vazbu nebo C1 až C4 alkylenovou skupinu, která může být substituována hydroxylovou skupinou, karboxylovou skupinou, C1 až C4 alkylovou skupinu nebo C1 až C4 alkoxykupinu, kruh K znamená 5- až 8-členný aminový kruh tvořený společně s M a kruh L znamená 5- až 8-členný alkylový kruh, který může obsahovat substituční skupinu a může obsahovat atom kyslíku;

v) skupinu představovanou obecným vzorcem VI:



kde kruh P znamená 5- až 7-členný aminový kruh, a R^5 znamená atom vodíku nebo C1 až C4 alkylovou skupinu, která může být substituována atomem halogenu, hydroxyskupinu nebo karboxyskupinu;

vi) alkynylovou skupinu, alkenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu, přičemž všechny skupiny mohou obsahovat substituční skupinu;

vi) fenylovou skupinu, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybranými z následující substituční skupiny A; nebo

viii) pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, thienylovou skupinu, thiazolylovou skupinu nebo furylovou skupinu, přičemž všechny mohou být substituovány 1 až 3 substituenty vybranými z následující substituční skupiny A;

(substituční skupina A) C1 až C4 alkylová skupina která může být substituována atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo hydroxylovou skupinou; C1 až C4 alkoxykupina, která může být substituována atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo hydroxylovou skupinou; kyanoskupina; nitroskupina; karboxylová skupina, která může mít ochrannou skupinu; hydroxylová skupina, která může mít ochrannou skupinu; karbamoylová skupina, která může být substituována nižší alkylovou skupinou; atom halogenu; a aminoskupina, která může být substituována C1 až C4 acylovou skupinou, C1 až C4 alkylsulfonylovou skupinou nebo arylsulfonylovou skupinou, která může obsahovat substituční skupinu;

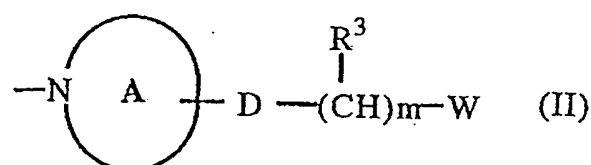
l je celé číslo 1 až 3;

s tím, že následující případy jsou vyřazeny:

případ, kde I je 1 nebo 2, X je kyanoskupina, nitroskupina nebo atom chloru, R¹ je atom chloru, R² je methoxyskupina, kruh A je 5- nebo 6-členný aminový kruh, D je jednoduchá vazba, m je 0, a W je karboxylová skupina, která může mít ochrannou skupinu nebo C1 až C4 alkokyskupina; případ, kde I je 1, R¹ je atom chloru, R² je methoxyskupina, kruh A je nasycený 5- nebo 6-členný aminový kruh, D je jednoduchá vazba a W je hydroxylová skupina; případ, kde I je 1, kruh B je 5- nebo 6-členný aminový kruh a obě n a p jsou 0; případ, kde I je 1, E a Q jsou hydroxylové skupiny a q je 0; a případ, kde I je 1, X je atom chloru a Y je fenylová skupina substituovaná methoxyskupinou.

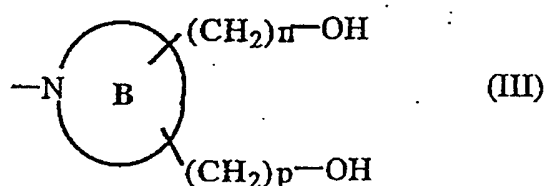
2. Ftalazinová sloučenina jak je nárokována v nároku 1, kde R¹ je atom halogenu, nebo C1 až C4 alkylová skupina, která může být substituovaná atomem halogenu nebo kyanoskupina a R² je atom halogenu, hydroxylová skupina nebo C1 až C4 alkokyskupina, její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát.

3. Ftalazinová sloučenina jak je nárokována v nároku 1 nebo 2, kde Y je představováno obecným vzorcem II:



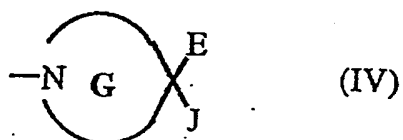
kde kruh A, D a R³ mají význam definovaný shora, její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát.

4. Ftalazinová sloučenina jak je nárokována v nároku 1 nebo 2, kde Y je představováno obecným vzorcem III:



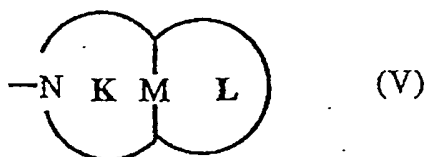
kde kruh B, n a p mají stejný význam jak je definováno shora, její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát.

5. Ftalazinová sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde Y je představováno obecným vzorcem IV:



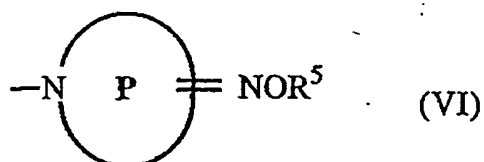
kde kruh G, E a J mají stejný význam jak je definováno shora, její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát.

6. Ftalazinová sloučenina jak je nárokována v nároku 1 nebo 2, kde Y je představováno obecným vzorcem V:



kde M, kruh K a kruh L mají stejný význam jak je definováno shora, její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát.

7. Ftalazinová sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde Y je představováno obecným vzorcem VI:



kde kruh P a R⁵ mají stejný význam jak je definováno shora, její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát.

8. Ftalazinová sloučenina jak je nárokována v nároku 1 nebo 2, kde Y je alkenylová skupina, alkenylová skupina nebo alkylová skupina, přičemž všechny mohou mít substituční skupinu, její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát.

9. Ftalazinová sloučenina jak je nárokována v nároku 1 nebo 2, její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát, kde Y je fenylová skupina, která může být substituována shora uvedenou substituční skupinou A.

10. Ftalazinová sloučenina jak je nárokována v nároku 1 nebo 2 nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát, kde Y je pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina, thienylová skupina, thiazolylová skupina nebo furylová skupina, přičemž všechny mohou být substituovány shora uvedenou substituční skupinou A.

11. Ftalazinová sloučenina jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1 až 3, kde Y je skupina představovaná obecným vzorcem II, kruh A je 4- až 8-členný aminový kruh, který může mít dvojnou vazbu, W je hydroxylová skupina, m je celé číslo 0 nebo 1 až 3 a

i) D je jednoduchá vazba a R^3 je atom halogenu, nebo

ii) D je atom kyslíku a R^3 je atom vodíku,

její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát.

12. Ftalazinová sloučenina jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1, 2 a 4, kdy Y je skupina představovaná obecným vzorcem III, kruh B je 6-členný aminový kruh, n je 0 nebo 1 a p je 1, její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát.

13. Ftalazinová sloučenina jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1, 2 a 5, její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát, kde Y je skupina představována skupinou obecného vzorce IV, E a J tvoří 3- až 6-členný kruh, který může mít heteroatom a může mít substituční skupinu společně s atomem uhlíku ke kterému jsou vázány a kruh G je 4- až 8-členný aminový kruh, který může mít dvojnou vazbu.

14. Ftalazinová sloučenina jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1, 2 a 5, kde Y je skupina představovaná obecným vzorcem IV, E je hydroxylová skupina, atom

halogenu, C1 až C4 alkylová skupina nebo C1 až C4 alkoxy skupina, J je skupina představována obecným vzorcem $-(CHR^4)_q-Q$, kde R^4 je atom vodíku nebo C1 až C4 alkylová skupina, Q je hydroxylová skupina, atom halogenu, karboxylová skupina, která může být chráněna, karbamoylová skupina nebo azolylová skupina, neobsahující jiný heteroatom než atom dusíku, q je celé číslo 0 nebo 1 až 4 a kruh G je 4- až 8-členný aminový kruh, který může mít dvojnou vazbu, její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát.

15. Ftalazinová sloučenina jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1, 2 a 6, kde Y je skupina představovaná obecným vzorcem V, kruhy K a L mají stejný význam jak je definováno shora, a M je C1 až C4 alkylenová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, karboxylová skupina, hydroxy C1 až C4 alkylenová skupina nebo karboxy C1 až C4 alkylenová skupina, její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát.

16. Ftalazinová sloučenina jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1, 2 a 8, kde Y je alkylová skupina, která může mít substituční skupinu a která má trojnou vazbu, její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát.

17. Kondenzovaná ftalazinová sloučenina jak je nárokována v nároku 1, kde sloučenina je vybrána z následující skupiny a její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát:

- 1) Karbonitril 1-(4-aminopiperidino)-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu;
- 2) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[(4-hydroxy-4-hydroxymethyl)piperidino]-6-ftalazinu;
- 3) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-kyanopiperidino)-6-ftalazinu;
- 4) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-kyanofenyl)-6-ftalazinu
- 5) 4-[4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-kyanoftalazin-1-yl]fenylkarboxamid;
- 6) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino]-1-(4-kyanopiperidino)-6-ftalazinu;
- 7) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(2-pyridyl)-6-ftalazinu;
- 8) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-pyridyl)-6-ftalazinu;
- 9) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-pyridyl)-6-ftalazinu;
- 10) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino]-1-(2-pyridyl)-6-ftalazinu;
- 11) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino]-1-(3-pyridyl)-6-ftalazinu;

- 12) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino]-1-(4-pyridyl)-6-ftalazinu;
- 13) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(2-hydroxy-7-azaspiro[3.5]non-7-yl)-6-ftalazinu;
- 14) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino]-1-(2-hydroxy-7-azaspiro[3.5]non-7-yl)-6-ftalazinu;
- 15) Karbonitril 4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-(2-hydroxy-7-azaspiro[3.5]non-7-yl)-6-ftalazinu;
- 16) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(2-hydroxy-6-azaspiro[3.4]okt-6-yl)-6-ftalazinu;
- 17) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(1-fluor-2-hydroxyethyl)piperidino]-6-ftalazinu;
- 18) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-fluor-4-(hydroxymethyl)piperidino]-6-ftalazinu;
- 19) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(hydroxymethyl)-4-methoxypiperidino]-6-ftalazinu;
- 20) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(hydroxyethoxy)piperidino]-6-ftalazinu;
- 21) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-hydroxy-3-methyl-1-butylnyl)-6-ftalazinu;
- 22) Karbonitril 1-(3-amino-3-methyl-1-butylnyl)-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu;
- 23) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[(3-hydroxy-3-methylbutyl)-6-ftalazinu;
- 24) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxyiminopiperidino)-6-ftalazinu;
- 25) Karbonitril 4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinu;
- 26) Karbonitril 1-(4-hydroxypiperidino)-4-[(4-methoxy-3-methylbenzyl)amino]-6-ftalazinu;
- 27) Karbonitril 1-(4-hydroxypiperidino)-4-[[4-methoxy-3-(trifluormethyl)benzyl]amino]-6-ftalazinu;
- 28) Karbonitril 1-(4-hydroxypiperidino)-4-[(3-jod-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu;

- 29) Karbonitril 1-[4-fluor-4-(hydroxymethyl)piperidino]-4-[(4-methoxy-3-methylbenzyl)amino]-6-ftalazinu;
- 30) Karbonitril 4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(hydroxymethyl)piperidino]-6-ftalazinu;
- 31) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(fluormethyl)-4-hydroxypiperidino]-6-ftalazinu;
- 32) O6-Methyloxim 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinkarbaldehydu;
- 33) 1-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-(1H-1-pyrazolyl)-1-ftalaziny]-4-piperidinol;
- 34) Karbonitril 4-[(3-kyano-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinu;
- 35) Karbonitril (endo)- 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-hydroxy-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-yl)-6-ftalazinu;
- 36) Karbonitril (syn)-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(9-hydroxy-3-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-6-ftalazinu;

18. Kondenzovaná ftalazinová sloučenina jak je nárokována v nároku 1, kde sloučenina je vybrána z následující skupiny a její farmakologicky přijatelná sůl nebo její hydrát:

- 1) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(2-pyridyl)-6-ftalazinu;
- 2) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-pyridyl)-6-ftalazinu;
- 3) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-pyridyl)-6-ftalazinu;
- 4) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino]-1-(2-pyridyl)-6-ftalazinu;
- 5) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino]-1-(3-pyridyl)-6-ftalazinu;
- 6) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino]-1-(4-pyridyl)-6-ftalazinu;
- 7) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(2-hydroxy-7-azaspiro[3.5]non-7-yl)-6-ftalazinu;
- 8) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino]-1-(2-hydroxy-7-azaspiro[3.5]non-7-yl)-6-ftalazinu;
- 9) Karbonitril 4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-(2-hydroxy-7-azaspiro[3.5]non-7-yl)-6-ftalazinu;

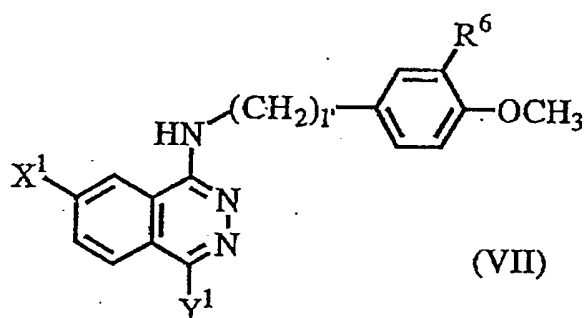
- 10) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(2-hydroxy-6-azaspiro[3.4]okt-7-yl)-6-ftalazinu;
- 11) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4(1-fluor-2-hydroxyethyl)piperidino]-6-ftalazinu;
- 12) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-fluor-4-hydroxymethyl)piperidino]-6-ftalazinu;
- 13) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(hydroxyethyl)-4-methoxypiperidino]-6-ftalazinu;
- 14) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(hydroxymethoxy)piperidino]-6-ftalazinu;
- 15) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-hydroxy-3-methyl-1-butylnyl)-6-ftalazinu;
- 16) Karbonitril 1-(3-amino-3-methyl-1-butylnyl)-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-ftalazinu;
- 17) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-6-ftalazinu;
- 18) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxyiminopiperidino)-6-ftalazinu;
- 19) Karbonitril 4-[(3-brom-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxyiminopiperidino)-6-ftalazinu;
- 20) Karbonitril 1-(4-hydroxypiperidino)-4-[(4-methoxy-3-methylbenzyl)amino]-6-ftalazinu;
- 21) Karbonitril 1-[4-fluor-4-(hydroxymethyl)piperidino]-4-[(4-methoxy-3-methylbenzyl)amino]-6-ftalazinu;
- 22) Karbonitril 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-[4-(fluormethyl)-4-hydroxypiperidino]-6-ftalazinu;
- 23) O6-Methyl 4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinkarbaldehydu;
- 24) 1-[4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-(1H-1-pyrazolyl)-1-ftalaziny]-4-piperidinol;
- 25) Karbonitril 4-[(3-kyano-4-methoxybenzyl)amino]-1-(4-hydroxypiperidino)-6-ftalazinu;

26) Karbonitril (endo)-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(3-hydroxy-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-yl)-6-ftalazinu;

27) Karbonitril (syn)-4-[(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-1-(9-hydroxy-3-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-6-ftalazinu.

19. Profylaktické a terapeutické činidlo pro erektilní dysfunkci, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje jako aktivní složku ftalazinovou sloučeninu jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1 až 18, její farmakologicky přijatelnou sůl nebo její hydrát.

20. Terapeutické činidlo pro erktilní dysfunkci, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje jako aktivní složku ftalazinovou sloučeninu představovanou obecným vzorcem VII, její farmakologicky přijatelnou sůl nebo její hydrát

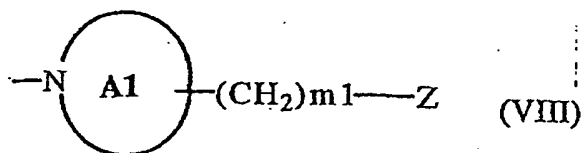


kde l' představuje celé číslo 1 až 3; R^6 znamená atom halogenu, $C1$ až $C4$ alkylovou skupinu, která může být substituována atomem halogenu nebo kyanoskupinu;

X^1 znamená kyanoskupinu, nitroskupinu nebo atom halogenu;

Y^1 znamená:

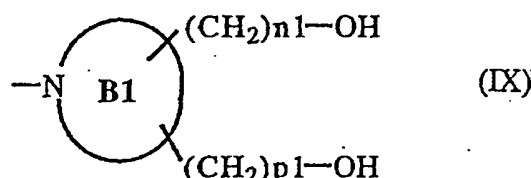
i) skupinu představovanou obecným vzorcem VIII:



kde kruh A1 představuje 5- nebo 6-členný aminový kruh; m_1 znamená celé číslo ne0 nebo 1 až 3; a Z znamená aminoskupinu, hydroxylovou skupinu, která může mít

ochrannou skupinu, karboxylovou skupinu, která může mít ochrannou skupinu, C1 až C4 alkoxy skupinu nebo kyanoskupinu;

ii) skupinu představovanou obecným vzorcem IX:



kde kruh B1 představuje 5- nebo 6-členný aminový kruh; a n_1 a p_1 jsou celá čísla 0 nebo 1 až 3;

iii) thiomorfolinovou skupinu, kde její morfolinová skupina nebo její atom síry mohou být oxidované;

iv) fenylovou skupinu, která může být substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami vybranými ze substituční skupiny A1;

v) heteroarylovou skupinu, kterou je pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina, thienylová skupina nebo furylová skupina, které mohou být substituovány 1 až 3 substitučními skupinami vybranými ze souboru z následující substituční skupiny A1; nebo

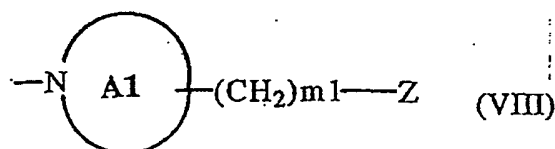
vi) skupina obecného vzorce $-N(R^7)-(CH_2)_s-Het$

kde R^7 představuje C_1 až C_4 alkylovou skupinu, Het představuje pyridylovou skupinu nebo pyrimidinylovou skupinu, přičemž všechny mohou být substituované 1 až 3 substitučními skupinami vybranými z následující substituční skupiny A1 a s je celé číslo 0 nebo 1 až 3;

(substituční skupina A1) nižší alkylová skupina která může být substituována atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo hydroxylovou skupinou; nižší alkoxy skupina, která může být substituována atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo hydroxylovou skupinou; kyanoskupina; nitroskupina; karboxylová skupina, která může mít ochrannou skupinu; hydroxylová skupina, která může mít ochrannou skupinu; karbamoylová skupina, která může být substituována nižší alkylovou skupinou; atom halogenu; a fenylová skupina, která může být substituována alkylovou skupinou, alkoxy skupinou, atomem halogenu nebo aminovou skupinou.

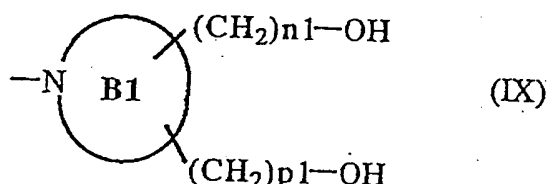
21. Profylaktické a terapeutické činidlo pro erektilní dysfunkci, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje jako aktivní složku ftalazinovou sloučeninu jak je nárokována v nároku 20, její farmakologicky přijatelnou sůl, nebo její hydrát, kde Y^1 je:

i) skupina představovaná obecným vzorcem VIII:



kde kruh A1, Z a m_1 mají význam definovaný shora;

ii) skupinu představovanou obecným vzorcem IX:



kde kruh B1, n_1 a p_1 mají význam jak je definováno shora; nebo

iii) thiomorfolinovou skupinu, kde její atom síry může být oxidován.

22. Profylaktické nebo terapeutické činidlo pro erektilní dysfunkci, jak je nárokováno v nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje jako aktivní složku ftalazinovou sloučeninu, její farmakologicky přijatelnou sůl nebo její hydrát, kde Y^1 je fenylová skupina nebo heteroarylová skupina, která je pyridylová skupina, pyrimidylová skupina, thienylová skupina nebo furylová skupina, přičemž všechny mohou být substituovány 1 až 3 substituenty vybrané ze shora uvedené substituční skupiny A1.

23. Profylaktické a terapeutické činidlo pro erektilní dysfunkci jak je nárokováno v nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje jako aktivní složku ftalazinovou sloučeninu, její farmakologicky přijatelnou sůl nebo její hydrát, kde Y^1 je skupina obecného vzorce $\text{---}(\text{R}^7)\text{---}(\text{CH}_2)_5\text{---Het}$ (kde Het představuje pyridylovou skupinu, která může být substituována 1 až 3 substitučními skupinami ze shora uvedené substituční skupiny A1 a R^7 a s má význam uvedený shora).

24. Terapeutické činidlo pro erektilní dysfunkci jak je nárokováno v nároku 20, v y z n a č u j í se t í m, že zahrnuje jako aktivní složku ftalazinovou sloučeninu, její farmakologicky přijatelnou sůl nebo její hydrát, kde sloučenina je vybrána z následující skupiny:

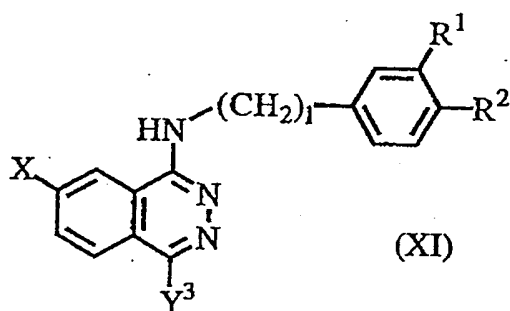
- 1) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(3-hydroxymethylpiperidino)ftalazin;
- 2) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(3,4-dihydroxypiperidino)ftalazin;
- 3) 4-(4-aminopiperidino)-1-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyanoftalazin;
- 4) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(4-methoxypiperidino)ftalazin;
- 5) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(4-hydroxy-4-hydroxymethylpiperidino)ftalazin;
- 6) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(4,4-dihydroxymethylpiperidino)ftalazin;
- 7) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(4-kyanopiperidino)ftalazin;
- 8) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-[(3R)-hydroxypyrrolidino]ftalazin;
- 9) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(3-hydroxymethylpyrrolidino)ftalazin;
- 10) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(3,4-dihydroxypyrrolidino)ftalazin;
- 11) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(2-methoxymethylpyrrolidino)ftalazin;
- 12) 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino]-6-kyanoftalazin-1-yl]thiomorfolin 1-oxid;
- 13) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(4-methoxyfenyl)ftalazin;
- 14) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(4-kyanofenyl)ftalazin;
- 15) 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-kyanoftalazin-1-yl]fenyl-4-karboxamid;
- 16) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-(2-pyridylmethyl)aminoftalazin;
- 17) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-[N-methyl-N-(2-pyridylmethyl)amino]ftalazin;
- 18) 4-(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino-6-kyano-1-(4-kyanopiperidino)ftalazin;
- 19) 4-(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino-6-kyano-1-(3-hydroxymethylpiperidino)ftalazin;
- 20) 4-(3-chlor-4-methoxyfenethyl)amino-6-kyano-1-(4-hydroxymethylpiperidino)ftalazin;
- 21) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)amino-6-kyano-1-fenylftalazin;

- 22) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-6-kyano-1-(2-pyridyl)ftalazin;
 23) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-6-kyano-1-(3-pyridyl)ftalazin;
 24) 4-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-6-kyano-1-(4-pyridyl)ftalazin;
 25) 4-(3-chlor-4-methoxyfenethyl)-6-kyano-1-(2-pyridyl)ftalazin;
 26) 4-(3-chlor-4-methoxyfenethyl)-6-kyano-1-(3-pyridyl)ftalazin;
 27) 4-(3-chlor-4-methoxyfenethyl)-6-kyano-1-(4-pyridyl)ftalazin;

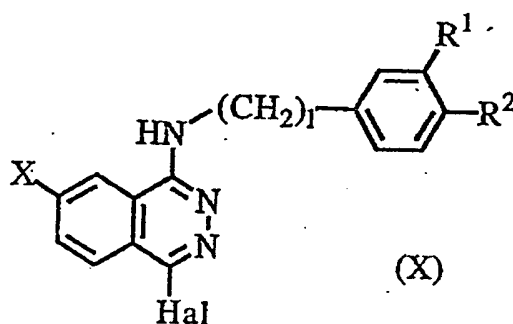
25. Profylaktické a terapeutické činidlo pro samičí dysfunkci nebo bolestivou menstruaci, v z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje jako aktivní složku ftalazinovou sloučeninu jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1 až 24, její farmakologicky přijatelnou sůl nebo její hydrát.

26. Použití ftalazinové sloučeniny, jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1 až 8, její farmakologicky přijatelné soli nebo jejího hydrátu pro přípravu terapeutického činidla pro erektilní dysfunkci.

27. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce XI:



kde X, Y³, R¹, R² a l mají stejný význam jak je uvedeno shora u Y³, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce X:



kde Hal představuje atom halogenu; a R^1 , R^2 , I a X mají stejný význam jak je uvedeno shora, se sloučeninou obecného vzorce $Y^3-B(OH)_2$, kde Y^3 představuje fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, přičemž všechny mohou obsahovat substituční skupinu vybranou ze shora uvedené substituční skupiny A.

28. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje farmakologicky nebo klinicky účinnou dávku ftalazinové sloučeniny jak je nárokována v nároku 1 nebo získaná v postupu nárokovaném v nároku 27, její farmakologicky přijatelný sůl nebo její hydrát a farmakologicky přijatelný nosič.

29. Způsob prevence a léčby erektilní dysfunkce, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání farmakologicky nebo klinicky účinné dávky ftalazinové sloučeniny jak je nárokována v nároku 1, její farmakologicky přijatelné soli nebo jejího hydrátu pacientovi, který je sužován erektilní dysfunkcí.

30. Způsob prevence a léčby samičí sexuální dysfunkce nebo bolestivé menstruace, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání farmakologicky nebo klinicky účinné dávky ftalazinové sloučeniny jak je nárokována v nároku 1, její farmakologicky přijatelné soli nebo jejího hydrátu pacientovi, který je sužován samičí sexuální dysfunkcí nebo bolestivou menstruací.

31. Použití ftalazinové sloučeniny jak je nárokována v nároku 1, její farmakologicky přijatelné soli nebo jejího hydrátu pro prevenci nebo léčby erektilní dysfunkce.

32. Použití ftalazinové sloučeniny jak je nárokována v nároku 1, její farmakologicky přijatelné soli nebo jejího hydrátu pro prevenci nebo léčby samičí sexuální dysfunkce nebo bolestivé menstruace.

33. Způsob prevence a léčby erektilní dysfunkce, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání farmakologicky nebo klinicky účinné dávky ftalazinové sloučeniny jak je nárokována v nároku 20, její farmakologicky přijatelné soli nebo jejího hydrátu pacientovi, který je sužován erektilní dysfunkcí.
34. Způsob prevence a léčby samičí sexuální dysfunkce nebo bolestivé menstruace, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání farmakologicky nebo klinicky účinné dávky ftalazinové sloučeniny jak je nárokována v nároku 20, její farmakologicky přijatelné soli nebo jejího hydrátu pacientovi, který je sužován samičí sexuální dysfunkcí nebo bolestivou menstruací.
35. Použití ftalazinové sloučeniny jak je nárokována v nároku 20, její farmakologicky přijatelné soli nebo jejího hydrátu pro přípravu terapeutického činidla pro erektilní dysfunkci.
36. Použití ftalazinové sloučeniny jak je nárokována v nároku 20, její farmakologicky přijatelné soli nebo jejího hydrátu pro přípravu terapeutického činidla pro samičí sexuální dysfunkci nebo bolestivou menstruaci.