

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.07.2002**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.07.2001**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0103063**  
(33) Země priority: **HU**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:  
**(Věstník č: 5/2004)**  
(86) PCT číslo: **PCT/HU2002/000072**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/010166**

(21) Číslo dokumentu:

**2004-123**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> :  
**C 07 D 237/22**  
**A 61 K 31/50**  
**A 61 P 9/06**

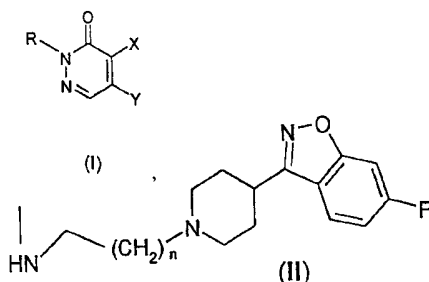
(71) Přihlašovatel:  
EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest, HU

(72) Původce:  
Egyed András, Budapest, HU  
Ráczné Bajnógel Judit, Budapest, HU  
Pallagi Katalin, Budapest, HU  
Schmidt Éva, Budapest, HU  
Szénási Gábor, Budapest, HU  
Miklósné Kovács Anikó, Budapest, HU  
Wellmann János, Budapest, HU

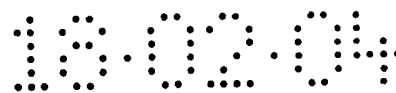
(74) Zástupce:  
Guttman Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,  
17000

(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Nové deriváty 2H-pyridazin-3-onu,  
farmaceutické kompozice je obsahující a způsob  
přípravy účinné látky**

(57) Anotace:  
Předložené řešení se týká derivátů 2H-pyridazin-3-onu obecného vzorce I, farmaceutických přípravků je obsahujících a způsobu přípravy aktivní složky. Sloučeniny mají neuroleptický účinek a mohou být primárně používány pro léčení schizofrenie. V obecném vzorce I znamená R atom vodíku nebo C<sub>1-4</sub>alkylovou skupinu, X a Y reprezentují, nezávisle, atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu obecného vzorce II, s výhradou spočívající v tom, že jedno z X a Y znamená vždy skupinu obecného vzorce II a druhé znamená atom vodíku nebo atom halogenu, kde v obecném vzorci II má n hodnotu 1 nebo 2.



CZ 2004 - 123 A3



PV 2004-123

## DERIVÁTY 2H-PYRIDAZIN-3-ONU, FARMACEUTICKÉ PŘÍPRAVKY JE OBSAHUJÍCÍ A ZPŮSOB PŘÍPRAVY AKTIVNÍ SLOŽKY

### Oblast techniky

Předložený vynález se týká derivátů 2H-pyridazin-3-onu, farmaceutických přípravků je obsahujících jako aktivních složek a způsobu přípravy aktivní složky. Nové sloučeniny mají neuroleptický účinek a mohou být používány primárně pro léčení schizofrenie.

### Dosavadní stav techniky

Různá duševní onemocnění včetně afektivních klinických obrazů (schizofrenie, úzkost, deprese) představují velkou výzvu pro lékařskou vědu. Asi 1 % populace trpí schizofrenií. Nicméně dosavadní terapie není zcela vhodná pro léčení tohoto onemocnění. Klinicky je schizofrenie charakterizována dvěma syndromy, které jsou principiálně rozdílné z hlediska etiologie a odpovědi na lékovou terapii. Nazývají se pozitivní nebo produktivní symptomy (halucinace, bludy) a negativní nebo deficitní symptomy (prázdný emocionální život, natvrdoost) [Crow, T. J., *Brit. Med. J.*, 280, 66 (1980)]. Předpokládá se, že tvorba produktivních symptomů je způsobena hyperfunkcí mezolimbického dopaminergního systému [Kahn, R. S. and Davis, K. L., *The Fourth Reneration of Progress*, editor: Bloom, F. E. and Kupfer, D. J., Raves Press, New York, 1215 (1995)] a tyto symptomy mohou být dobře regulovány tzv. klasickými neuroleptiky (haloperidol, chlorpromazin). Nicméně v případě negativních symptomů je charakteristická hypofunkce mezolimbického dopaminergního systému [Knable, M. B. and Winberger, D. M., *Psychopharmacology*, 11, 123 (1997)] a shora uvedená léčiva jsou neúčinná, a navíc mohou způsobit deterioraci negativních symptomů. V současnosti dominují tzv. konveční neuroleptika (haloperidol, chlorpromazin), které jsou primárně antagonisté D<sub>2</sub> receptoru dopaminu. V důsledku toho, jak je uvedeno výše, mají mnoho nežádoucích vedlejších účinků a jsou neúčinná v jednom ze syndromů schizofrenie (negativní symptomy) [Ellenbroek, B. A., *Pharmacol. Ther.*, 57, 1 (1993)].

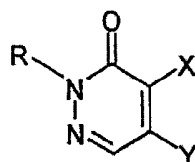
Po objevení 5-HT<sub>2A</sub> receptorů [Leysen *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 27, 307 (1978)] byla úloha těchto receptorů v terapeutickém účinku proti schizofrenii aktualizována. Clozapin bylo první léčivo, které se vázalo na 5-HT<sub>2A</sub> receptory silnější vazbou než na D<sub>2</sub> receptory a nemělo nežádoucí vedlejší účinky charakteristické pro konvenční léčiva, a navíc clozapin také dobře reguloval negativní symptomy [Melzer, H. Y., *Schizophr. Bull.*, 17, 263 (1991)]. Po clozapinu následovalo několik dalších, novějších generací neuroleptik, např. olanzapin, seroquel, atd., nicméně clozapin představuje standardní atypické neuroleptikum. Také novější atypická léčiva uvedená výše jsou v případě pozitivních symptomů (halucinace, bludy) a negativních symptomů (prázdný emocionální život, natvrdoost) charakterizujících schizofrenii stejně účinná.

V článku *J. Med. Chem.*, 28 (6), 761 - 769 (1985) jsou popsány 3-(1-substituované-4-piperidinyl)-1,2-benzisoxazolové deriváty mající neuroleptickou aktivitu. Z přihlášky vynálezu US č. 5,395,934 jsou známy deriváty 3(2H)-pyridazinonu.

Záměrem předloženého vynálezu je připravit sloučeniny mající účinnější neuroleptický účinek, který výhodně ovlivňuje oba syndromy schizofrenie, než clozapin, a které nemají buď extrapyramidální nebo endokrinní vedlejší účinky.

### Podstata vynálezu

Konkrétně se předložený vynález týká nových derivátů 2H-pyridazin-3-onu obecného vzorce

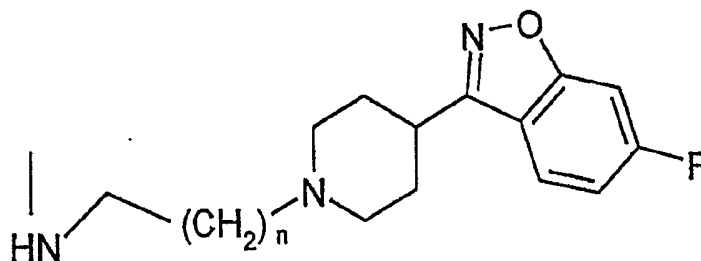


(I)

kde

substituent R znamená atom vodíku nebo C<sub>1-4</sub>alkylovou skupinu,

X a Y reprezentuje, nezávisle, atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu vzorce



(II)

s výhradou spočívající v tom, že jedno X a Y znamená vždy skupinu obecného vzorce II a druhé znamená atom vodíku nebo atom halogenu, kde v obecném vzorci II má n význam 1 nebo 2, a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinou.

### Popis výhodných provedení

Bylo zjištěno, že deriváty 2H-pyridazin-3-onu substituované (6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-alkylaminoskupinou mají velmi výhodný neuroleptický účinek a mohou být používány k ošetření obou syndromů schizofrenie.

V popisné části a patentových nárocích je C<sub>1-4</sub>alkylová skupina methylová skupina, ethylová skupina, isopropylová skupina, n-propylová skupina, n-butylová skupina, sec-butylová skupina, isobutylová skupina nebo terc-butylová skupina, výhodně methylová skupina.

Atom halogenu je atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, výhodně atom chloru.

Farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou derivátů 2H-pyridazino-3-onu obecného vzorce I zahrnují netoxické adiční soli s kyselinou sloučenin připravených s anorganickými kyselinami, např. chlorovodíkovou kyselinou, bromovodíkovou kyselinou, sírovou kyselinou, fosforečnou kyselinou, atd., s organickými kyselinami, např. kyselinou mravenčí, kyselinou octovou, kyselinou maleinovou, kyselinou fumarovou, kyselinou

mléčnou, kyselinou tartarovou, kyselinou sukcinovou, kyselinou citronovou, kyselinou benzensulfonovou, *p*-toluensulfonovou kyselinou, methansulfonovou kyselinou, atd.

Výhodná podskupina sloučenin podle předloženého vynálezu se sestává z derivátů 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinou, kde X reprezentuje skupinu obecného vzorce II, Y znamená atom vodíku nebo atom halogenu, R a n jsou definovány v souvislosti s obecným vzorcem I.

V rámci shora uvedené podskupiny patří mezi zejména výhodné deriváty 2*H*-pyridazinonu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou ty sloučeniny, kde Y znamená atom vodíku nebo atom chloru, R znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, X reprezentuje skupinu obecného vzorce II, kde n je definováno v souvislosti s obecným vzorcem I.

Další výhodná podskupina sloučenin podle předloženého vynálezu se sestává z derivátů 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí, kde Y znamená skupinu obecného vzorce II, X reprezentuje atom vodíku nebo atom halogenu, R a n jsou definovány v souvislosti s obecným vzorcem I.

V rámci shora uvedené podskupiny patří mezi zejména výhodné deriváty 2*H*-pyridazinonu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou ty sloučeniny, kde X znamená atom chloru, R znamená methylovou skupinu, Y reprezentuje skupinu obecného vzorce II, kde n je definováno v souvislosti s obecným vzorcem I.

Z obzvláště výhodných sloučenin uvedených výše, patří následující sloučeniny mezi ty výhodné:

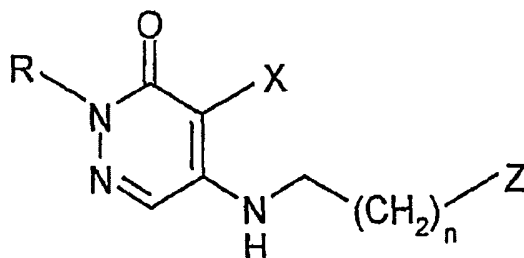
4-chlor-5-{2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethylamino}-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-on,

4-chlor-5-{3-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]propyl-amino}-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-on.

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

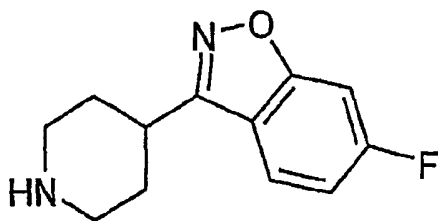
Sloučeniny podle předloženého vynálezu se připraví následujícím způsobem:

a) k přípravě derivátu 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I, kde Y reprezentuje skupinu obecného vzorce II, X, R a n jsou definovány v souvislosti s obecným vzorcem I, se derivát alkylaminopyridazin-3-onu obecného vzorce



(III)

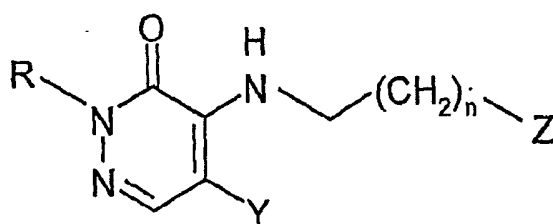
kde Z znamená odstupující skupinu, R, X a n mají význam definovaný výše, nechá reagovat s 6-fluor-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazolem vzorce



(IV)

nebo

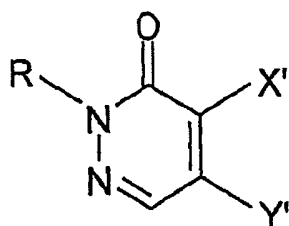
b) k přípravě derivátu 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I, kde X reprezentuje skupinu obecného vzorce II, Y, R a n mají shora definovaný význam v souvislosti s obecným vzorcem I, se derivát alkylaminopyridazin-3-onu obecného vzorce



(V)

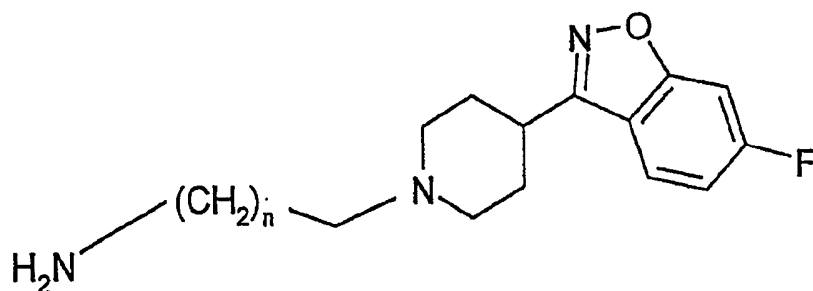
kde Z znamená odstupující skupinu, R, Y a n mají shora definovaný význam, nechá reagovat s 6-fluor-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazolem vzorce IV; nebo

c) k přípravě derivátu 2H-pyridazin-3-onu obecného vzorce I, kde X znamená atom halogenu, Y reprezentuje skupinu obecného vzorce II a/nebo Y znamená atom halogenu, X reprezentuje skupinu obecného vzorce II, R a n mají význam uvedený v souvislosti s obecným vzorcem I, se derivát dihalogen-pyridazin-3-onu obecného vzorce



(VI)

kde X' a Y' znamená atom halogenu, R má shora uvedený význam, nechá reagovat s derivátem benzisoxazolu obecného vzorce



(VII)

kde  $n$  má shora uvedený význam;

a, pokud je třeba, tak se získaný derivát 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I konvertuje na svojí farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou nebo uvolní ze své adiční soli s kyselinou.

Způsoby z bodů a), b) a c) podle předloženého vynálezu se provádí podle způsobu, který je znám z literatury [např. March, J.: *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism and Structure*, 4<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons, New York, 1992]. V případě způsobu z bodu c) podle předloženého vynálezu obvykle směs sloučenin obecného vzorce I vytváří tzv. sloučeninu obecného vzorce I, kde X reprezentuje skupinu obecného vzorce II a Y znamená atom halogenu, a sloučeninu obecného vzorce I, kde X znamená atom halogenu a Y reprezentuje skupinu obecného vzorce II, R a  $n$  mají význam definovaný v souvislosti s obecným vzorcem I v závislosti na výchozích sloučeninách. Složky směsi se separují standardními technikami preparativní organické chemie, např. frakční krystalizací.

Derivát 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I se nechá reagovat s anorganickou nebo organickou kyselinou standardním způsobem, čímž se získá jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou, nebo se uvolní ze své adiční soli s kyselinou pomocí vhodné anorganické nebo organické báze.

Deriváty alkylaminopyridazin-3-onu obecných vzorců III a V používané jako výchozí látky lze připravit způsobem popsaným v mezinárodní přihlášce vynálezu č. PCT/HU98/00054.

V článku *J. Med. Chem.*, 28(6), 761 - 769 (1985) je popsán 6-fluor-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol obecného vzorce IV.

V článku *J. Chem. Soc.*, 1948, 2192, 2194 jsou popsány deriváty dihalogenpyridazin-3-onu obecného vzorce VI.

Benzisoxazolový derivát obecného vzorce VII lze připravit z 6-fluor-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazolu obecného vzorce IV amino-alkylací podle literatury [*Arch. Pharm.*, 329(1), 3 - 10 (1996); *J. Med. Chem.*, 28(12), 1934 - 1943 (1985)].

Farmakologická aktivita derivátů 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I byla studována na následujících testech.

## 1. Způsoby modelování pozitivních symptomů

### 1.1 Inhibice podmíněného úhybného reflexu (CAR)

Antipsychotický (neuroleptický) účinek byl stanoven sledováním inhibice naučeného, podmíněného úhybného reflexu. Na začátku byly pro experimenty vybrány krysy kmene Wistar vážící od 120 do 150 g. Přístroj určený k experimentům byl, tzv. "shuttle-box" sestávající se ze dvou komor o rozměrech 24 x 24,5 x 23 cm oddělených od sebe stěnou. Obě komory byly mezi sebou propojeny otvorem o velikosti 6 x 9 cm. Během testu měla zvířata v případě příslušného varovného podnětu projít z jedné komory do druhé skrz otvor, a tím se vyhnout trestnému (nepodmíněnému podnětu). Varovný (podmíněný) podnět byl generován v komoře, kde se nacházela zvířata. Podmíněný podnět (CS) bylo kmitající (1 Hz) bílé světlo po dobu 15 sekund. Nepodmíněný podnět (US) byl náhodný elektrický šok vycházející z podlahy o intenzitě 0,6 mA, který byl generován posledních 5 sekund podmíněného podnětu. Průchod z jedné komory do druhé během podmíněného podnětu byl považován za úhybný reflex ("avoiding response"), zatímco průchod z jedné komory do druhé během nepodmíněného podnětu byl považován za únikový reflex ("escaping response"). Obě odezvy zastavovaly aktuální podnět a pokus byl ukončen. Doba mezi pokusy (ITI) byla 15 sekund. Denně bylo provedeno 80 pokusů. Proces učení byl měřen jako poměr počtu úspěšných úhybných reflexů ku celkovému množství pokusů v procentech. Účinek neuroleptik byl stanoven na zvířatech vykazujících alespoň ze 75% proces učení po stabilizaci podmíněného reflexu. Testované sloučeniny byly podávány krysám jednou týdně, 1 hodinu před sériemi experimentu. Pokud se provádělo stanovení účinku neuroleptik v každé skupině, byl pro kontrolní skupinu použit proces učení z předešlého dne. Ze získaných dat byla stanovena 50% inhibiční dávky (ID<sub>50</sub>). Tyto hodnoty jsou uvedeny v tabulce I. Jako referenční látka byl použit chlorpromazin [2-chlor-10-(3-dimethylaminopropyl)fenothiazin] a clozapin [8-chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin].

**Tabulka 1**

## Inhibice podmíněného úhybného reflexu

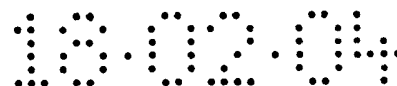
Sloučenina (příklad č.)	podmíněný reflex, ID <sub>50</sub> v mg/kg
1	0,7
2	5,8
4	0,3 - 0,5
5	≤ 3,0
chlorpromazin	13,2
clozapin	21,3

Výsledky uvedené v tabulce 1 ukazují, že každá z testovaných sloučenin podle předloženého vynálezu účinně inhibovala podmíněný úhybný reflex. Jejich účinnost byla alespoň o řád vyšší než u referenčních sloučenin.

## 1.2 Inhibice apomorfínové stereotypie a sledování pohybu myši

V experimentech byly použity samčí NMRI myši vážící 20 až 24 g. Zvířata byla ošetřována nosičem, resp. testovanou látkou (20 ml/kg tělesné hmotnosti), pak po 30 minutách kvůli návyku byla umístěna do drátěných klecí o rozměrech 12 x 12 x 12 cm, která mohla být potažena destičkami z plexiskla. Po 30 minutách bylo myším subkutánně podáno 1 ml/kg apomorfín-hydrochloridu v objemu 10 ml/kg. Měření stereotypního chování bylo započato ihned po ošetření apomorfínem a pokračovalo po dobu 25 minut. Při tomto měření byla použita stupnice o pěti stupních:

- 0 stupeň: normální chování odpovídající kontrolním zvířatům
- 1 stupeň: permanentní explorační aktivita, čichání nebo občasný pohyb s hlavou
- 2 stupeň: intenzivní souvislá hýbání s hlavou nebo čichání, periodická explorační aktivita
- 3 stupeň: občasné lízání, kousání nebo hlodání, alternující s intenzivním čicháním nebo hýbáním s hlavou, lokomotorická aktivita po velmi krátkou dobu
- 4 stupeň: souvislá intenzivní lízání a/nebo hlodání na jednom místě bez jakékoliv lokomotorické nebo explorační aktivity.



Poloha, při které myš stoupá po vertikální stěně se zapojenýma alespoň třema končetinama, byla považována za lezení. Vyhodnocení bylo provedeno v posledních 10 minutách pozorování systémem ano/ne (+/-).

Vyhodnocení stereotypie: v případě konkrétního zvířete byla vybrána nejvyšší hodnota dosažená během pozorování a zaznamenána. K vypočtení účinku v procentech byla z maximální hodnoty vypočtena střední hodnota pro každou skupinu, která se porovnávala se střední hodnotou kontrolní skupiny. Z posledních hodnot na základě vztahu dávky a účinku byla lineární regresí vypočtena hodnota ID<sub>50</sub> (dávka vyvolávající 50% inhibici).

Vyhodnocení testu (lezení): pro hodnocení inhibičního účinku byla vybrána zvířata, která prováděla lezení. V každé skupině byla vypočtena frekvence a následně se stanovil účinek v procentech podle výsledků dosažených pro kontrolní skupinu (100%). Z účinků vyjádřených v procentech byly na základě vztahu dávky a účinku podle Litchfielda a Wilcoxonova [*J. Pharmacol., Exp. Ther.*, 96, 99 (1949)] vypočteny hodnoty ED<sub>50</sub> (dávka vyvolávající u 50% zvířat inhibici).

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 2. V tomto případě byl opět použit chlorpromazin a clozapin jako referenční látky.

**Tabulka 2**

Inhibice apomorfinem indukované stereotypie a lezení

Sloučenina (příklad č.)	Inhibice stereotypie, ID <sub>50</sub> v mg/kg po.	Inhibice lezení, ED <sub>50</sub> v mg/kg po.
1	0,4	0,3
2	2,0	0,6
3	1,2	0,8
4	0,2	0,06
5	2,0	0,6
chlorpromazin	6,8	6,1
clozapin	35,4	11,8

Z dat uvedených v tabulce 2 je vidět, že sloučeniny podle předloženého vynálezu antagonizují chování (odezvy) indukované apomorfinem v dávkách, které jsou nižší o jeden nebo více řádů než u referenčních látek. Podobně jako atypický clozapin inhibovaly zkoumané nové sloučeniny lezení (odezvy) mnohem účinněji než stereotypie.

## 2. Testy modelující negativní symptomy

### 2.1 Inhibice hypermotility indukované fencyklidinem (PCP)

Experimenty byly prováděny s "10-ti kanálovým digitálním motimetrem", přičemž jedno zvíře se použilo na jeden kanál. Na každém z měřících míst (box o rozměrech 44 x 8 x 10 cm) bylo indikováno přerušeni tří paralelních infračervených paprsků, které byly spojeny s přístrojem. Po 60 minutách od perorálního podání (20 ml/kg) testované sloučeniny, resp. nosiče, byl zvířatům intraperitoneálně v dávce 10 ml/kg podán fencyklidin [1-(1-fenylcyklohexyl)piperidin]. Po 15 minutách byla ošetřovaná zvířata umístěna do přístroje, a po 45 minutách byla v každém z kanálů měřena přerušeni infračerveného paprsku. Během testů byl v každé z testovaných skupin vypočten průměr, pak byl stanoven účinek v procentech v porovnání s kontrolní skupinou jako 100%. Z účinků v procentech byly na základě vztahu dávky proti účinku vypočteny hodnoty ID<sub>50</sub> pomocí lineární regrese. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 3. Jako referenční látka byl použit haloperidol [4-(4-chlorfenyl-4-hydroxy-1-piperidinyl)-1-(4-fluorfenyl)-1-butanon] a clozapin.

**Tabulka 3**

Inhibice hypermotility indukované fencyklidinem

Sloučenina (příklad č.)	ID <sub>50</sub> v mg/kg se
1	0,4
4	0,07
5	0,46
6	0,9
7	0,4
8	0,2

9	1,4
haloperidol	1,2
clozapin	2,9

Z tabulky 3 vyplývá, že zkoumané sloučeniny podle předloženého vynálezu inhibovaly přírůstek motorické aktivity indukované fencyklidinem mnohem účinněji než referenční látky.

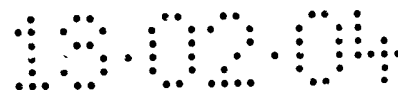
### 3. Kataleptický účinek

Podle Morpurgo [Morpurgo, C., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 137, 84 (1962)] byl studován kataleptický účinek. Při testech byly používány samčí krysy kmene Wistar vážící 220 až 240 g. Přední tlapy krys, jedna krysa po druhé, byly umístěny na gumovou zarážku, přičemž bylo zkoumáno jak zvířata tolerují tento neobvyklý postoj. Během měření odtáhla normální (nekataleptická) zvířata tlapy ze zarážky do 10 sekund. Pokud zvířata nechala během měření své tlapy na zarážce, byl tento fixní stav doprovázený myotonií považován za katalepsii. U každé z testovaných sloučenin byla stanovena minimální účinná dávka (MED). Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce IV. Jako referenční látka byl použit haloperidol a risperidon [3-{2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-piperidinyl]ethyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on]. V tabulce 4 je rovněž uveden poměr dávky, která indukovala katalepsii, a hodnoty ID<sub>50</sub> charakterizující inhibici podmíněného úhybného reflexu ("conditioned avoiding reflex").

**Tabulka 4**

#### Kataleptický účinek

Sloučenina (příklad č.)	MED v mg/kg perorálně	Poměr Cat/CAR (MED/ID <sub>50</sub> )
4	3	asi 6
5	10	> 3
6	> 30	
7	~ 30	
8	~ 10	



9	> 10	
haloperidol	1	1,6
risperidon	1	2

Z dat uvedených v tabulce 4 je vidět, že sloučeniny podle předloženého vynálezu indukují katalepsii ve výrazně vyšším rozmezí dávky (rozdíl je nejméně trojnásobný) než referenční látky. Srovnání terapeutické rozmezí dávky a dávek indukujících katalepsii ukazuje, že sloučeniny obecného vzorce I mají mnohem příznivější profil vedlejších účinků než referenční látky.

#### 4. Vymizení kardiotoxického účinku

Kardiotoxický účinek byl stanoven *in vitro* na izolovaném pravém ventrikulárním papilárním svalu králíka.

##### Způsob provedení

Byla použita modifikovaná metoda podle Hacketta a spol., 1990 (Hackett, A. M., Mc Donald S. J., P., Schweingruber, F. and Gartwaite, S. M.: Simple *in vitro* method to characterize antiarrhythmic agents, *J. Pharmacol. Methods* 23, 107 - 116, 1990). Účinná refrakterní fáze (ERP) byla měřena *in vitro* na izolovaném pravém ventrikulárním papilárním svalu králíka. Na preparátech papilárního svalstva získaných z králíků z Nového Zélandu vážících 2,5 - 3,2 kg byly stanoveny kontrakce, které byly (izometricky vyvolávané při 1 Hz) zaznamenávány 4-kanálovým přístrojem Hugo Sachs. Účinky testovaných sloučenin nebo referenčních látek byly měřeny v 1  $\mu\text{M}$  koncentraci.

Pokud sloučenina výrazně ( $p < 0,01$  nebo  $p < 0,001$ ) prodlužovala ERP, byl účinek považován za kardiotoxický.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

**Tabulka 5**

Testovaná sloučenina	% změna ERP (1 $\mu\text{M}$ )
Sloučenina podle př. 4	11,1 $\pm$ 1,7
Sloučenina podle př. 5	5,3 $\pm$ 0,4
Sloučenina podle př. 6	6,1 $\pm$ 1,9

Sloučenina podle př. 8	1,5 ± 1,5
Sloučenina podle př. 9	0,4 ± 1,1
risperidon	34,8 ± 4,8***
iloperidon	31,9 ± 7,8**

\*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$  vyneseno proti základní čáře

Sloučeniny podle předloženého vynálezu překvapivě nevykazovaly v koncentracích 1  $\mu\text{M}$  kardiotoxický účinek i přes fakt, že obsahovaly benzisoxazolovou strukturní část. Strukturně podobný, referenční risperidon a iloperidon vykazovaly velký a signifikantní kardiotoxický potenciál.

Na závěr lze konstatovat, že sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou účinné při ošetření onemocnění doprovázených poruchami psychického a emocionálního života. Sloučeniny mají signifikantní terapeutický účinek na pozitivní i negativní syndromy schizofrenie, což je podloženo výsledky získanými při testech zaměřených na pozorování podmíněného úhybného reflexu, na testy interakcí indukovaných apomorfinem, jakož i na měření inhibice účinku fencyklidinu. Fencyklidin je totiž schopný indukovat psychotické symptomy u lidí, které jsou velmi podobné deficitním symptomům schizofrenie. Proto model PCP využívaný v testech je zejména vhodný pro stanovení účinku na negativní symptomy [Steinpreis, R. E., *Behav. Brain Res.*, 74, 1 - 2, 45 (1995)]. Zajímavé je zejména to, že zkoumané nové sloučeniny inhibují lezení (odpověď) indukované apomorfinem při mnohem nižší rozmezí dávky než stereotypní chování. Toto zjištění je velmi důležité, jelikož podle literatury souvisí inhibice apomorfinové stereotypie s blokadou striálních receptorů dopaminu, zatímco inhibice lezení souvisí s blokadou receptorů dopaminu *nucleus accumbens* [Costall *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 50, 39 (1978)]. Tudíž lze očekávat, že sloučeniny podle předloženého vynálezu nebudou indukovat extrapyramidální vedlejší účinky při terapeutickém rozmezí dávek.

Překvapivě bylo zjištěno, že sloučeniny podle předloženého vynálezu nevykazují kardiotoxický účinek, ačkoliv nesou benzisoxazolový strukturní prvek.

Na základě shora provedených testů mohou být sloučeniny podle předloženého vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou používány jako aktivní složky ve farmaceutických přípravcích.

Dále se předložený vynález týká farmaceutického přípravku obsahujícího derivát 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou a jeden nebo více standardních nosičů.

Farmaceutický přípravek podle předloženého vynálezu obecně obsahuje 0,1 až 95 hmotn.%, výhodně 1 až 50 hmotn. %, výhodně 5 až 30 hmotn.% aktivní složky.

Farmaceutický přípravek podle předloženého vynálezu je vhodný pro perorální, parenterální, rektální nebo transdermální podání nebo pro lokální ošetření a může být pevný nebo tekutý.

Pevné farmaceutické přípravky vhodné pro perorální podání mohou být prášky, kapsle, tablety, tablety potažené filmem, mikrokapsle, atd. a mohou obsahovat pojiva, např. želatinu, sorbitol, poly(vinyl-pyrrolidon) atd.; plnidla, např. laktózu, glukózu, škrob, fosforečnan vápenatý, atd.; pomocné látky pro tabletaci, např. stearát hořečnatý, talek, poly(ethylenglykol), oxid křemičitý, atd.; detergenty, např. laurylsulfát sodný, atd. jako nosič.

Tekuté farmaceutické přípravky vhodné pro perorální podání mohou být roztoky, suspenze nebo emulze a mohou obsahovat např. suspenzační prostředky, např. želatinu, karboxymethylcelulózu, atd.; emulgátory, např. monooleát sorbituanu; rozpouštědla, např. vodu, oleje, glycerol, propylenglykol, ethanol, atd.; konzervační látky, např. methyl-*p*-hydroxybenzoát, atd. jako nosič.

Farmaceutické přípravky vhodné pro parenterální podání se obecně sestávají ze sterilních roztoků aktivní složky.

Shora uvedené formy dávky, jakož i jiné formy dávek jsou obecně známy, viz např. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Edition, Mack Publishing Co., Easton, USA (1990).

Farmaceutický přípravek obecně obsahuje jednotkovou dávku. Typická dávka pro dospělé pacienty činí 0,1 až 1000 mg sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou denně vztažené na 1 kg tělesné hmotnosti. Denní dávku lze podávat najednou nebo po částech. Skutečná dávka bude záviset na mnoha faktorech a bude stanovena doktorem.

Farmaceutický přípravek se připraví smícháním sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou s jedním nebo více nosiči a převedením získané směsi na farmaceutický přípravek standardním způsobem. Použitelné metody jsou známy z literatury, např. shora uvedený Remington's Pharmaceutical Sciences.

Jedna podskupina farmaceutických přípravků podle předloženého vynálezu obsahuje derivát 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I, kde X reprezentuje skupinu obecného vzorce II, Y znamená atom vodíku nebo atom halogenu, R a n mají význam uvedený v souvislosti s obecným vzorcem I, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou jako aktivní složku.

V rámci této podskupiny obsahuje výhodný farmaceutický přípravek derivát 2*H*-pyridazin-3-onu, kde R znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, Y znamená atom vodíku nebo atom chloru, X a n mají shora uvedený význam, nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou jako aktivní složka.

Další podskupina farmaceutických přípravků podle předloženého vynálezu obsahuje derivát 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I, kde X znamená atom vodíku nebo atom halogenu, Y reprezentuje skupinu obecného vzorce II, R a n mají význam uvedený v souvislosti s obecným vzorcem I, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou jako aktivní složku.

V rámci této podskupiny obsahuje výhodný farmaceutický přípravek derivát 2*H*-pyridazin-3-onu, kde R znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, X znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, X a n mají shora uvedený význam, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou jako aktivní složku.

Obzvláště výhodný farmaceutický přípravek obsahuje 4-chlor-5-{2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethylamino}-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-on, 4-chlor-5-{3-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]-propylamino}-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-on nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou jako aktivní složku.

Předložený vynález se také týká použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou pro přípravu farmaceutického přípravku majícího neuroleptický účinek.

Dále se předložený vynález týká způsobu léčení, při kterém je podáno netoxické množství derivátu 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou pacientovi, který trpí onemocněním doprovázeným poruchami psychického nebo emocionálního života, zejména pak schizofrenie.

Nyní bude předložený vynález popsán detailněji na následující příkladech provedení.

### **Příklady provedení vynálezu**

#### **Příklad 1**

Příprava 4-{2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl-amino}-5-chlor-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-onu

Směs 1,5 g (5,7 mmol) 2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]-ethylaminu, 50 cm<sup>3</sup> dioxanu, 0,93 g (5,2 mmol) 4,5-dichlor-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-onu a 1,38 g uhličitanu draselného se vaří za míchání po dobu 24 hodin, pak se reakční směs filtruje, odpařuje a surový produkt se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu směsí 3:1 hexanu a acetonu jako eluentu. Frakce obsahující produkt se spojí, odpařují a zbytek se

suspenduje v diethyletheru a suší, čímž se získá 0,74 g (35,4 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 108-109°C.

Analýza pro C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (405,86)

Vypočteno: C 61,15 %, H 5,13 %, N 13,58 %, S 7,77 %;

Naměřeno: C 60,99 %, H 5,26 %, N 13,28 %, S 7,80 %.

IR (KBr): 3290, 1630, 1607, 1554.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, i400): 7,76 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (dd, J<sub>1</sub> = 1,7 Hz, J<sub>2</sub> = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (~dt, J<sub>d</sub> = 1,8 Hz, J<sub>t</sub> = 8,8 Hz, 1H), 6,47 (b, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,08 (m, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,03 (m, 4H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, i400): 164,07 (d, J = 251,0 Hz), 163,81, 160,83, 156,37, 139,79, 139,07, 122,81, 117,15, 112,37 (d, J = 25,6 Hz), 97,38 (d, J = 26,7 Hz), 57,44, 53,06, 40,53, 39,93, 34,34, 30,31.

## Příklad 2

Příprava 4-{3-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]propyl-amino}-5-chlor-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-onu

Směs 1,12 g (4 mmol) 4-(3-brompropylamino)-5-chlor-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-onu, 20 cm<sup>3</sup> acetonitrilu, 1,05 g (4,8 mmol) 6-fluor-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazolu a 0,87 cm<sup>3</sup> triethylaminu se vaří za míchání po dobu 2 hodin, pak se reakční směs odpařuje a k surovému produktu se přidá 30 cm<sup>3</sup> vody. Vodná vrstva se extrahuje 3 x 30 cm<sup>3</sup> ethylacetátu, spojené organické fáze se promyjí 2 x 30 cm<sup>3</sup> vody a suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Po filtraci se organická fáze odpařuje a získaný surový produkt se rekrystalizuje z 2-propanolu, čímž se získá 1,1 g (65,8 %) požadovaného produktu. Teplota tání: 117-119°C.

Analýza pro C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (419,89)

Vypočteno: C 57,21 %, H 5,52 %, N 16,68 %, Cl 8,44 %;

Naměřeno: C 56,94 %, H 5,50 %, N 16,57 %, Cl 8,43 %.

IR (KBr): 3200, 1611, 1493,

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $i400$ ): 8,16 (bdd,  $J_1 = 5,3$  Hz,  $J_2 = 8,3$  Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,04 (~td,  $J_d = 2,1$  Hz,  $J_t = 8,9$  Hz, 1H), 3,92 (~q,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,14 (m, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $i400$ ): 164,11 (d,  $J = 250,6$  Hz), 164,02 (d,  $J = 13,4$  Hz), 161,23, 156,48, 139,92, 139,45, 123,70 (d,  $J = 10,7$  Hz), 117,15, 112,15 (d,  $J = 24,8$  Hz), 105,82, 97,21 (d,  $J = 26,7$  Hz), 57,28, 53,73, 44,06, 39,88, 34,73, 30,01, 26,49.

### Příklad 3

Příprava 4-{3-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]propyl-amino}-5-chlor-2*H*-pyridazin-3-onu

Směs 4,32 g (16 mmol) 4-(3-brompropylamino)-5-chlor-2*H*-pyridazin-3-onu, 80  $\text{cm}^3$  acetonu, 4,11 g (168 mmol) 6-fluor-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazolu, 4,48 g (32 mmol) uhličitanu draselného a 0,27 g (1,6 mmol) jodidu draselného se vaří za míchání po dobu 24 hodin, pak se reakční směs odpařuje a surový produkt se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu směsí (1:1:0,2) hexanu, ethylacetátu a methanolu jako eluentu. Frakce obsahující produkt se spojí, odpařují a zbytek se suspenduje v diethyletheru, filtruje a suší, čímž se získá 1,94 g (30,0 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 198-200°C.

Analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_2$ :

Vypočteno: C 56,23 %, H 5,22 %, N 17,26 %, Cl 8,74 %;

Naměřeno: C 55,80 %, H 5,17 %, N 16,99 %, Cl 8,52 %.

IR (KBr): 3348, 1615, 1494.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $i400$ ): 12,82 (s, 1H), 8,22 (bdd,  $J_1 = 5,6$  Hz,  $J_2 = 8,2$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,32 (m, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,4-3,0 (m, 5H), 2,4-2,0 (m, 6H), 1,84 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $i400$ ): 166,05 (d,  $J = 250,3$  Hz), 163,15 (d,  $J = 14,5$  Hz), 161,22, 156,94, 140,03, 139,53, 124,05 (d,  $J = 11,1$  Hz), 117,19, 112,55 (d,  $J = 25,3$  Hz), 105,43, 97,20 (d,  $J = 27,5$  Hz), 56,06, 52,95, 42,74, 33,51, 29,53, 26,73.

### Příklad 4

Příprava 4-chlor-5-{2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl-amino}-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-onu

Směs 1,9 g (8,6 mmol) 4-chlor-5-(2-chlorethylamino)-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-*onu*, 40 cm<sup>3</sup> acetonitrilu, 2,07 g (9,4 mmol) 6-fluor-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazolu, 2,36 g (32 mmol) uhličitanu draselného a 0,17 g (1,6 mmol) jodidu draselného se vaří za míchání po dobu 24 hodin, pak se reakční směs filtruje přes vrstvu uhlí se síranem hořečnatým. Organická vrstva se odpaří. Surový produkt se rozpustí v ethylacetátu, promyje vodou a organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným. Po filtraci se organická fáze odpaří a získaný surový produkt se rekrystalizuje z ethylacetátu, čímž se získá 2,8 g (80,5 %) požadovaného produktu. Teplota tání: 145 – 147°C.

Analyticky vypočteno pro C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (405,86)

Vypočteno: C 56,23 %, H 5,22 %, N 17,26 %, Cl 8,74 %;

Naměřeno: C 55,73 %, H 5,26 %, N 16,98 %, Cl 8,98 %.

IR (KBr): 3278,1635, 1616.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, i400): 7,66 (dd, J<sub>1</sub> = 5,1 Hz, J<sub>2</sub> = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25 (dd, J<sub>1</sub> = 2,1 Hz, J<sub>2</sub> = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (-td, J<sub>d</sub> = 2,1 Hz, J<sub>t</sub> = 8,8 Hz, 1H), 5,62 (bt, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,40 (~q, J = 5,6 Hz, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,75 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,10 (m, 4H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, i400): 164,03 (d, J = 250,6 Hz), 163,81 (d, J = 13,4 Hz), 160,71, 157,75, 144,04, 125,62, 122,35 (d, J = 11,1 Hz), 117,13, 112,39 (d, J = 25,6 Hz), 107,40, 97,40 (d, J = 27,1 Hz), 56,02, 52,92, 40,11, 39,23, 34,20, 30,48.

### Příklad 5

Příprava 4-chlor-5-{3-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]propylamino}-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-*onu*

Směs 2,4 g (10 mmol) 4-chlor-5-(2-chlorpropylamino)-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-*onu*, 40 cm<sup>3</sup> acetonitrilu, 2,46 g (11 mmol) 6-fluor-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazolu, 2,8 g uhličitanu draselného a 0,18 g jodidu draselného se vaří za míchání po dobu 24 hodin, pak se reakční směs ochladí na pokojovou teplotu a filtruje. Zfiltrovaná látka se suspenduje ve 100 cm<sup>3</sup> vody za míchání a znovu filtruje. Zfiltrovaný surový produkt se rekrystalizuje z acetonitrilu, čímž se získá 2,4 g (57,3 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 200-202°C.

Analyticky vypočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (419,89)

Vypočteno: C 57,21 %, H 5,52 %, N 16,68 %, Cl 8,44 %;

Naměřeno: C 56,78 %, H 5,48 %, N 16,38 %, Cl 8,44 %.

iR (KBr): 3348, 1606.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , i400): 8,00 (dd,  $J_1 = 5,3$  Hz,  $J_2 = 8,7$  Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (dd,  $J_1 = 2,1$  Hz,  $J_2 = 9,1$  Hz, 1H), 7,28 (~dtm,  $J_d = 2,1$  Hz,  $J_t = 9,0$  Hz, 1H), 6,94 (bt,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,42 (~q,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,43 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 2,07 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 1,74 (~qn,  $J = 6,4$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , i400): 163,81 (d,  $J = 248,0$  Hz), 163,15 (d,  $J = 14,1$  Hz), 161,56, 156,92, 144,84, 126,58, 123,89 (d,  $J = 11,1$  Hz), 117,44, 112,65 (d,  $J = 25,2$  Hz), 104,34, 97,27 (d,  $J = 27,5$  Hz), 56,07, 53,18, 41,66, 39,59, 33,52, 30,20, 26,08.

### Příklad 6

Příprava 5-{2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl-amino}-2-methyl-2H-pyridazin-3-onu

Směs 3,67 g (16,4 mmol) 5-(2-chlorethylamino)-2-methyl-2H-pyridazin-3-onu, 90 cm<sup>3</sup> acetonitrilu, 4,05 g (18,4 mmol) 6-fluor-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazolu, 6,84 g uhličitanu draselného a 0,37 g jodidu draselného se vaří za míchání po dobu 24 hodin, pak se reakční směs ochladí na pokojovou teplotu a filtruje. Ke zfiltrované látce se přidá 100 cm<sup>3</sup> vody a vodná fáze se extrahuje pokaždé 5 x 50 cm<sup>3</sup> dichlormethanu. Spojené organické fáze se promyjí vodou, suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtrují a odpařují za sníženého tlaku. Zbytek se suspenduje v diethyletheru a filtruje. Získaný surový produkt se rekrystalizuje z acetonitrilu, čímž se získá 3,4 g (55,9 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 200-202°C.

Analyticky vypočteno pro C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (371,42)

Vypočteno: C 61,44 %, H 5,97 %, N 18,86 %;

Naměřeno: C 62,00, H 5,98 %, N 18,84 %.

IR (KBr): 3261,1620, 1571,1114.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, i400): 8,01 (dd,  $J_1 = 5,4$  Hz,  $J_2 = 8,6$  Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J_1 = 2,1$  Hz,  $J_2 = 9,1$  Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28 (dd,  $J_1 = 2,1$  Hz,  $J_2 = 8,5$  Hz, 1H), 6,80 (bt,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,84 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , i400): 163,80 (d,  $J = 247,6$  Hz), 163,16 (d,  $J = 14,1$  Hz), 161,52, 161,03, 149,17, 131,01, 123,95 (d,  $J = 11,4$  Hz), 117,44, 112,65 (d,  $J = 25,2$  Hz), 97,50 (d,  $J = 27,5$  Hz), 94,40, 56,11, 53,16, 39,49, 38,29, 33,54, 30,22.

### Příklad 7

Příprava 5-{3-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]propyl-amino}-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-onu

Směs 4,12 g (17,3 mmol) hydrochloridu 5-(3-chlorpropylamino)-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-onu, 100 cm<sup>3</sup> acetonitrilu, 4,29 g (19,5 mmol) 6-fluor-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazolu, 7,24 g uhličitanu draselného a 0,39 g jodidu draselného se vaří za míchání po dobu 24 hodin, pak se reakční směs ochladí na pokojovou teplotu a filtruje. Ke zfiltrované látce se přidá 150 cm<sup>3</sup> vody a vodná vrstva se extrahuje pokaždé 5 x 90 cm<sup>3</sup> dichlormethanu. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší síranem sodným a filtrují přes aktivní uhlí. Organická vrstva se odpařuje za sníženého tlaku, zbytek se suspenduje v diethyletheru, pak filtruje. Surový produkt se rekrystalizuje z acetonitrilu, čímž se získá 4,14 g (62,2 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 163-165°C.

Analyticky vypočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (385,44)

Vypočteno: C 62,32 %, H 6,28 %, N 18,17 %;

Naměřeno: C 62,18 %, H 6,27 %, N 18,09 %.

IR (KBr): 3264, 1624, 1591, 1119.

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, i400): 7,71 (dd,  $J_1 = 5,0$  Hz,  $J_2 = 8,7$  Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (dd,  $J_1 = 2,1$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz, 1H), 7,10 (dt,  $J_d = 2,1$  Hz,  $J_t = 8,8$  Hz, 1H), 6,48 (b, 1H), 5,65 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,22 (m, 5H), 2,72 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 1,93 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , i400): 164,26 (d,  $J = 251,8$  Hz), 164,00 (d,  $J = 13,7$  Hz), 162,23, 160,42, 148,81, 130,69, 122,29 (d,  $J = 11,1$  Hz), 117,22, 112,61 (d,  $J = 25,2$  Hz), 97,52 (d,  $J = 26,7$  Hz), 96,38, 57,21, 53,22, 42,31, 38,94, 33,70, 30,16, 23,92.

**Příklad 8**

Příprava 5-{2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl-amino}-4-chlor-2*H*-pyridazin-3-onu

Směs 5,6 g (22,2 mmol) 5-(3-bromethylamino)-4-chlor-2*H*-pyridazin-3-onu, 16 cm<sup>3</sup> absolutního dimethylformamidu, 5,62 g (25,5 mmol) 6-fluor-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazolu, 8,85 cm<sup>3</sup> triethylaminu a 0,44 g jodidu draselného se míchá při teplotě 60°C po dobu 2 hodin, pak se reakční směs ochladí na pokojovou teplotu a po kapkách se přidá roztok 5,46 g uhličitanu sodného v 50 cm<sup>3</sup> vody. Směs se míchá po dobu 1,5 hodiny, vzniklá suspenze se filtruje a látka separovaná filtrací se promyje pokaždé 3 x 20 cm<sup>3</sup> vody. Vzniklý surový produkt se za varu rozpustí ve směsi acetonitrilu a vody (9:1), za horka filtruje a matečný roztok se odpařuje na jednu třetinu původního objemu. Pak se matečný louh ochladí ledovou vodou a míchá po dobu 2 hodin, vzniklé krystaly se filtrují, čímž se získá 6,75 g (77,6 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 229-231°C.

Analyticky vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (391,84)

Vypočteno: C 55,18 %, H 4,89 %, Cl 9,05 %, N 17,87 %;

Naměřeno: C 54,79 %, H 4,94 %, Cl 8,75 %, N 17,56 %.

IR (KBr): 3305, 3141, 1641, 1607.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, i400): 12,58 (bs, 1H), 7,96 (dd, J<sub>1</sub> = 5,3 Hz, J<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (dd, J<sub>1</sub> = 2,1 Hz, J<sub>2</sub> = 9,1 Hz, 1H), 7,30 (~td, J<sub>d</sub> = 2,1 Hz, J<sub>t</sub> = 9,1 Hz, 1H), 6,42 (bt, J = 5,9 Hz, 1H), 3,47 (~q, J = 6,1 Hz, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,57 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, i400): 163,79 (d, J = 248,0 Hz), 163,18 (d, J = 14,1 Hz), 161,46, 157,98, 145,28, 128,09, 127,96, 123,90 (d, J = 11,0 Hz), 123,80 (d, J = 8,7 Hz), 117,37 (d, J = 0,8 Hz), 112,72 (d, J = 24,0 Hz), 112,66 (d, J = 24,8 Hz), 104,40, 97,61 (d, J = 27,1 Hz), 97,45 (d, J = 27,5 Hz), 57,23, 57,40, 53,12, 39,70, 33,54, 33,44, 30,40.

**Příklad 9**

Příprava 5-{2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl-amino}-2*H*-pyridazin-3-onu

Směs 2,72 g (12,9 mmol) hydrochloridu 5-(2-chlorethylamino)-2*H*-pyridazin-3-onu, 11 cm<sup>3</sup> absolutního dimethylformamidu, 5,0 g (22,7 mmol) 6-fluor-3-piperidin-4-yl-

1,2-benzisoxazolu, 6,3 cm<sup>3</sup> triethylaminu a 0,21 g jodidu draselného se míchá při refluxu po dobu 8 hodin, pak se reakční směs ochladí na pokojovou teplotu a filtruje. Do matečného louhu se po kapkách přidá roztok 2,6 g hydrogenuhličitanu sodného v 40 cm<sup>3</sup> vody, vzniklý precipitát se filtruje, suspenduje v 100 ml dichlormethanu, míchá po dobu 30 minut, pak znovu filtruje. Získaný surový produkt se rekrystalizuje ze směsi vody a acetonitrilu (4:1), vzniklé krystaly se filtrují, čímž se získá 2,98 g (64,6 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 97-99°C.

Analyticky vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (357,39)

Vypočteno: C 60,49 %, H 5,64 %, N 19,60 %;

Naměřeno: C 59,97 %, H 5,74 %, N 19,28 %.

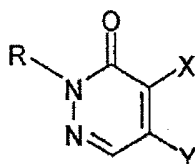
IR (KBr): 3261, 1616, 1272, 1176.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, i400): 11,92 (bs, 1H), 8,00 (dd, J<sub>1</sub> = 5,0 Hz, J<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J<sub>1</sub> = 2,2 Hz, J<sub>2</sub> = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,28 (td, J<sub>d</sub> = 2,2 Hz, J<sub>t</sub> = 9,0 Hz, 1 H), 6,84 (bt, J = 5,2 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,56 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, i400): 163,80 (d, J = 248,0 Hz), 163,16 (d, J = 14,1 Hz), 162,34, 161,5, 149,43, 131,67, 123,93 (d, J = 11,4 Hz), 117,42, 112,64 (d, J = 25,2 Hz), 97,49 (d, J = 27,1 Hz), 94,36, 56,10, 57,40, 53,16, 39,37, 33,56, 30,22.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Derivát 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce

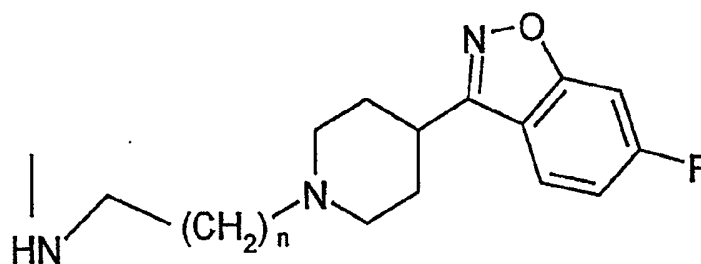


(I)

kde

substituent R znamená atom vodíku nebo C<sub>1-4</sub>alkylovou skupinu,

X a Y reprezentuje, nezávisle, atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu vzorce



(II)

s výhradou spočívající v tom, že jedno X a Y znamená vždy skupinu obecného vzorce II a druhé znamená atom vodíku nebo atom halogenu, kde v obecném vzorci II má n význam 1 nebo 2,

a jeho farmaceuticky výhodné adiční soli s kyselinou.

2. Derivát 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I podle nároku 1, kde

R znamená atom vodíku nebo C<sub>1-4</sub> alkyl;

X znamená atom vodíku nebo halogen;

Y znamená skupinu obecného vzorce II a

n je 1 nebo 2,

a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

3. Sloučeniny podle nároku 2, kde

R znamená methyl;

X znamená chlor;

Y znamená skupinu obecného vzorce II a n je 1 nebo 2,

a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

4. Sloučenina podle nároku 3, 4-chlor-5-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethylamino]-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-on a její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

5. Sloučenina podle nároku 3, 4-chlor-5-[3-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-propylamino]-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-on a její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

6. Deriváty 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I podle nároku 1, kde

R je atom vodíku nebo C<sub>1-4</sub> alkyl;

X znamená skupinu obecného vzorce II;

Y znamená atom vodíku nebo chloru a

n je 1 nebo 2

a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

7. Deriváty 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I podle nároku 6, kde

R znamená atom vodíku nebo methyl;

X znamená skupinu obecného vzorce II

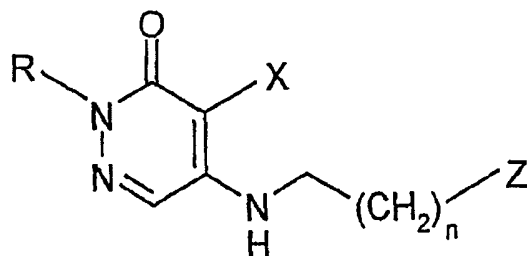
Y znamená chlor a

n je 1 nebo 2

a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

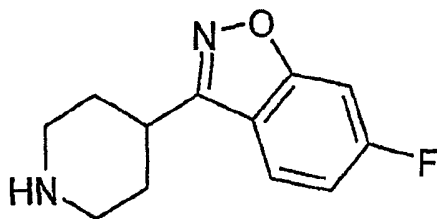
8. Způsob přípravy derivátu 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I, kde R, X a Y jsou definovány v nároku 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou, vyznačující se tím, že

a) k přípravě 2*H*-pyridazin-3-onového derivátu obecného vzorce I, kde Y reprezentuje skupinu obecného vzorce II, X, R a n jsou definovány v souvislosti s obecným vzorcem I, se derivát alkylaminopyridazin-3-onu obecného vzorce



(III)

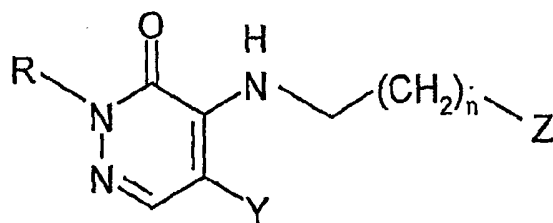
kde Z znamená odstupující skupinu, R, X a n mají význam definovaný výše, nechá reagovat s 6-fluor-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazolem vzorce



(IV)

nebo

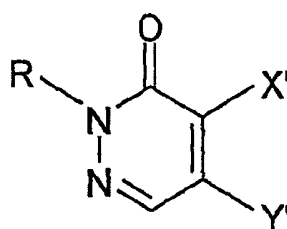
b) k přípravě derivátu 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I, kde X reprezentuje skupinu obecného vzorce II, Y, R a n mají shora definovaný význam v souvislosti s obecným vzorcem I, se derivát alkylaminopyridazin-3-onu obecného vzorce



(V)

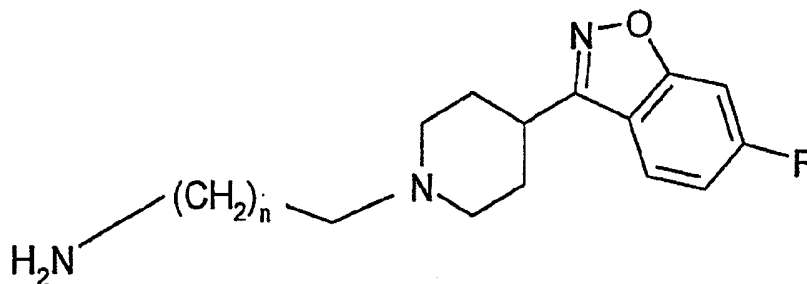
kde Z znamená odstupující skupinu, R, Y a n mají shora definovaný význam, nechá reagovat s 6-fluor-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazolem obecného vzorce IV; nebo

c) k přípravě derivátu 2H-pyridazin-3-onu obecného vzorce I, kde X znamená atom halogenu, Y reprezentuje skupinu obecného vzorce II a/nebo Y znamená atom halogenu, X reprezentuje skupinu obecného vzorce II, R a n mají význam uvedený v souvislosti s obecným vzorcem I, se derivát dihalogen-pyridazin-3-onu obecného vzorce



(VI)

kde X' a Y' znamená atom halogenu, R má shora uvedený význam, nechá reagovat s derivátem benzisoxazolu obecného vzorce



(VII)

kde n má shora uvedený význam;

a, pokud je třeba, tak se získaný derivát 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I konvertuje na svojí farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou nebo uvolní ze své adiční soli s kyselinou.

9. Farmaceutický přípravek, vyznačující se tím, že kromě konvenčního nosiče(ů)zahrnuje derivát 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I, kde n, R, X a Y jsou definovány v nároku 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou.

10. Farmaceutický přípravek podle nároku 9, vyznačující se tím, že zahrnuje derivát 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I, kde n, R, X a Y jsou definovány v nároku 2, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl jako aktivní složku.

11. Farmaceutický přípravek podle nároku 10, vyznačující se tím, že zahrnuje derivát 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I, kde n, R, X a Y jsou definovány v nároku 3, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl jako aktivní složku.

12. Farmaceutický přípravek podle nároku 9, vyznačující se tím, že zahrnuje 4-chlor-5-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethylamino]-2-methyl-2*H*-pyridazin-3-on nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou jako aktivní složku.

13. Farmaceutický přípravek podle nároku 9, vyznačující se tím, že zahrnuje 4-chlor-5-[3-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]-propylamino]-2-methyl-2*H*-pyridazin-on nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou jako aktivní složku.

14. Způsob léčení, vyznačující se tím, že zahrnuje podání netoxického množství derivátu 2*H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I, kde n, R, X a Y jsou definovány v nároku 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou pacientovi, který trpí onemocněním souvisejícím s poruchami duševního a emocionálního života.

15. Použití derivátu *2H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I, kde *n*, *R*, *X* a *Y* jsou definovány v nároku 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou pro přípravu farmaceutického přípravku majícího neuroleptický účinek.
16. Použití derivátu *2H*-pyridazin-3-onu obecného vzorce I, kde *n*, *R*, *X* a *Y* jsou definovány v nároku 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou jako farmaceuticky aktivní složky.
17. Použití podle nároku 16 jako neuroleptické farmaceutické aktivní složky.