



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236683

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 237/22

(22) Přihlášeno 17 12 81

(21) (PV 6947-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 22 12 80
(P 30 48 487.8)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 17 09 84

(45) Vydáno 15 02 87

(72)

Autor vynálezu

RAABE THOMAS dr., RODENBACH, BOHN HELMUT dr., SCHÖNECK,
MARTORANA PIERO A. dr., BAD HOMBURG, NITZ ROLF-EBERHARD dr.,
FRANKFURT/MAIN (NSR)

(73)

Majitel patentu

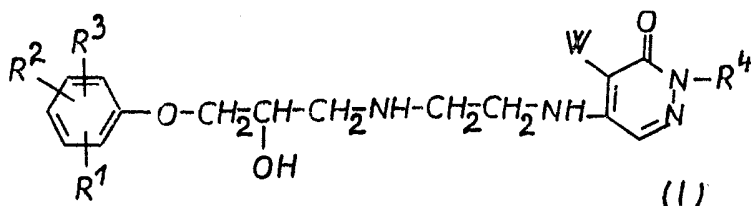
CASELLA AKTIENGESELLSCHAFT, FRANKFURT/MAIN (NSR)

[54] Způsob výroby bazicky substituoaných pyridazinů

1

2

Předložený vynález se týká způsobu výroby farmakologicky cenných, bazicky substituoaných pyridazinů obecného vzorce I



v němž

R¹, R² a R³ znamenají nezávisle na sobě vodík, fluor, chlór, brom, hydroxyskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku v kruhu, cykloalkenylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku v kruhu, fenylovou skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyalkoxyskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkoxyskupinu s celkem až 8 atomy uhlíku, alkenyloxyskupinu s až 6 atomy uhlíku, alkinyloxyskupinu s až 6 atomy uhlíku, cykloalkoxyskupinu s 5 až 8

atomy uhlíku v kruhu, benzyloxyskupinu, fenethyloxyskupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, acylaminoskupinu s až 11 atomy uhlíku v acylovém zbytku, skupinu —NH—CO—R⁹, ve které

R⁹ znamená morfolinoskupinu, piperidinokupinu nebo 1-pyrrolidinyllovou skupinu, dále znamenají ureidoskupinu, ureidoskupinu, která je v poloze 3 monosubstituována cykloalkylovou skupinou s 5 nebo 6 atomy uhlíku, nebo ureidoskupinu, která je v poloze 3 mono- nebo disubstituována alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo/ a alkenylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku,

R⁴ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

W znamená vodíku, chlór nebo brom, jakož i jejich adičních solí s kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I mají v alkanolaminovém postranním řetězci asymetrický atom uhlíku, mohou tudíž existovat v racemických a opticky aktivních formách. V rámci předloženého vynálezu se sloučeninami obecného vzorce I rozumí také možné stereoisomery a opticky aktivní sloučeniny a jejich směsi, zejména racemát.

Substituenty uvedené pro symboly R^1 , R^2 a R^3 mají vedle vodíku, fluoru, chlóru a bromu, hydroxyskupiny, nitroskupiny, trifluormethylové skupiny a fenylové skupiny zejména následující významy:

alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, výhodně s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina, terc.butylová skupina, sek.butylová skupina, n-pentylová skupina, isopentylová skupina, neopentylová skupina, terc.pentylová skupina, n-hexylová skupina, iso-hexylová skupina, n-heptylová skupina a n-oktylová skupina;

alkenylová skupina s až 6 atomy uhlíku, výhodně se 3 nebo 4 atomy uhlíku, například vinylová skupina, allylová skupina, 1-propenylová skupina, isopropenylová skupina, methallylová skupina, krotýlová skupina, 2-pentenylová skupina, 2-hexenylová skupina;

alkinylová skupina s až 6 atomy uhlíku, výhodně se 3 nebo 4 atomy uhlíku, například propargylová skupina;

cykloalkylová skupina s 5 až 8 členy v kruhu, výhodně s 5 nebo 6 atomy uhlíku v kruhu, například cyklopentylová skupina a cyklohexylová skupina;

cykloalkenylová skupina s 5 až 8 členy v kruhu, výhodně s 5 nebo 6 atomy uhlíku v kruhu, například cyklopentenylová skupina;

alkoxyskupina s 1 až 8 atomy uhlíku, například methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, butoxyskupina, isopropoxyskupina, isoheptyloxyskupina, n-heptyloxy-skupina, n-oktyloxyskupina, pentyloxyskupina;

cykloalkoxyskupina s 5 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, výhodně cyklopentyloxyskupina a cyklohexyloxyskupina;

alkenyloxyskupina s až 6 atomy uhlíku, výhodně se 3 nebo 4 atomy uhlíku, například allyloxyskupina, methallyloxyskupina, krotýloxyskupina, 2-hexenyloxyskupina,

alkinyloxyskupina s až 6 atomy uhlíku, výhodně se 3 nebo 4 atomy uhlíku, například propargyloxyskupina;

alkanoylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, například formylová skupina, acetylová skupina, propionyllová skupina, butyrylová skupina, isobutyrylová skupina, valerylová skupina, isovalerylová skupina, pivaloylová skupina;

alkoxyalkoxyskupina s celkem až 8 ato-

my uhlíku, přičemž alkoxyalkoxylová část odpovídá vzorci R^6O-R^5O a R^5 znamená alkylenovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, R^6 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a zbytky R^5 nebo/a R^6 se 3 a více atomy uhlíku mohou být také rozvětveny. Jako příklady vhodných alkoxyalkoxyskupin lze uvést:

2-methoxyethoxyskupinu,
2-ethoxyethoxyskupinu,
3-methoxy-n-propoxyskupinu,
2-methoxy-n-propoxyskupinu,
4-methoxy-n-butoxyskupinu,
3-ethoxy-n-propoxyskupinu,
2-ethoxy-n-propoxyskupinu,
4-ethoxy-n-butoxyskupinu,
3-ethoxy-n-butoxyskupinu,
2-ethoxy-n-butoxyskupinu,
2,2-dimethyl-2-ethoxyethoxyskupinu,
3-(n-propoxy)-n-propoxyskupinu,
2-(n-propoxy)-n-propoxyskupinu,
3-(isopropoxy)-n-propoxyskupinu,
2-(isopropoxy)-n-propoxyskupinu,
2-(n-propoxy)ethoxyskupinu,
2-(isopropoxy)ethoxyskupinu,
4-(n-propoxy)-n-butoxyskupinu,
3-(n-propoxy)-n-butoxyskupinu,
2-(n-butoxy)ethoxyskupinu,
2-(sek.butoxy)ethoxyskupinu,
2-(terc.butoxy)ethoxyskupinu,
3-(n-butoxy)-n-propoxyskupinu,
2-(n-butoxy)-n-propoxyskupinu,
3-(isobutoxy)-n-propoxyskupinu,
3-(sek.butoxy)-n-propoxyskupinu,
3-(terc.butoxy)-n-propoxyskupinu,
4-(n-butoxy)-n-butoxyskupinu,
3-(n-butoxy)-n-butoxyskupinu,
2-(n-butoxy)-n-butoxyskupinu,
4-(isobutoxy)-n-butoxyskupinu,
3-(isobutoxy)-n-butoxyskupinu,
2-(sek.butoxy)-n-butoxyskupinu,
2,2-dimethyl-2-(n-butoxy)ethoxyskupinu,
2-(n-butoxy)-1-methylethoxyskupinu,
2-(isobutoxy)-2-methylethoxyskupinu,
5-methoxy-n-pentyloxyskupinu,
4-methoxy-n-pentyloxyskupinu,
3-methoxy-n-pentyloxyskupinu,
5-ethoxy-n-pentyloxyskupinu,
4-ethoxy-n-pentyloxyskupinu,
3-ethoxy-n-pentyloxyskupinu,
5-(n-propoxy)-n-pentyloxyskupinu,
5-(isopropoxy)-n-pentyloxyskupinu,
6-methoxy-n-hexyloxyskupinu,
5-methoxy-n-hexyloxyskupinu,
4-methoxy-n-hexyloxyskupinu,
6-ethoxy-n-hexyloxyskupinu,
3-ethoxy-n-hexyloxyskupinu,
7-methoxy-n-heptyloxyskupinu;

alkoxyalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, přičemž alkoxyalkylová skupina odpovídá vzorci R^8O-R^7 a R^8 znamená alkylovou skupinu a R^7 znamená alkylenovou skupinu, přičemž zbytky R^8 nebo/a R^7 , pokud obsahují více než 3 atomy uhlíku, mohou být také rozvětveny, jako například

methoxymethylová skupina,
ethoxymethylová skupina,
n-propoxymethylová skupina,
isopropoxymethylová skupina,
n-butoxymethylová skupina,
n-pentyloxymethylová skupina,
2-methoxyethylová skupina,
2-ethoxyethylová skupina,
2-n-propoxyethylová skupina,
2-isopropoxyethylová skupina,
2-n-butoxyethylová skupina,
3-methoxy-n-propylová skupina,
3-ethoxy-n-propylová skupina,
3-n-propoxy-n-propylová skupina,
2-methyloxy-2-methylethylová skupina,
2-ethoxy-1-methylethylová skupina,
2-n-propoxy-2-methylethylová skupina,
2-isopropoxy-1-methylethylová skupina,
4-methoxy-n-butylová skupina,
4-ethoxy-n-butylová skupina,
5-methoxy-n-pentylová skupina;

hydroxyalkyloxyskupina se 2 až 6 atomy uhlíku, například

2-hydroxyethoxyskupina,
3-hydroxy-n-propoxyskupina,
4-hydroxy-n-butoxyskupina,
3-hydroxy-n-butoxyskupina,
5-hydroxy-n-pentyloxyskupina,
4-hydroxy-n-hexyloxyskupina,
2-hydroxy-n-hexyloxyskupina,
2-hydroxy-n-propoxyskupina;

fenalkyloxyskupina, například fenethyl-oxyskupina, zejména však benzyloxyskupina;

ureidoskupina nebo ureidoskupina, která je substituována v poloze 3 alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodně s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinou s 5 nebo 6 atomy uhlíku, přičemž u alkylových nebo/a alkenylových skupin jako substituentů je možná také disubstituce. Jako příklady vhodných ureidoskupin lze uvést:

ureidoskupinu,
3-methylureidoskupinu,
3-ethylureidoskupinu,
3-propylureidoskupinu,
3-isopropylureidoskupinu,
3-allylureidoskupinu,
3-cyklopentylureidoskupinu,
3-cyklohexylureidoskupinu,
3,3-dimethylureidoskupinu,
3,3-diethylureidoskupinu.

Dále nutno uvést skupinu —NH—CO—R^9 , přičemž R^9 znamená morfolinoskupinu, piperidinoskupinu nebo 1-pyrrolidinylou skupinu.

U acylaminoskupiny ve významu symbolu R^1 nebo/a R^2 nebo/a R^3 se výrazem „acyl“ rozumí aryl-, arylalkyl- nebo alkylsubstituovaný karbonylový zbytek s až 11 atomy uhlíku, který se odvozuje od aromatické, aromaticko-alifatické nebo alifatické karboxylové kyseliny. Vhodnými acylaminoskupi-

nami jsou například acetaminoskupina, propionylaminoskupina, butyrylaminoskupina, benzoylaminoskupina, α - a β -naftoylaminoskupina, fenylacetylaminoskupina, výhodně acetaminoskupina a benzoylaminoskupina.

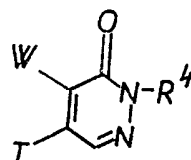
Substituent R^4 může vedle atomu vodíku znamenat zejména alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu a isobutylovou skupinu.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, popřípadě jejich adiční soli s kyselinami, ve kterých R^4 znamená vodík nebo ve kterých pouze jeden ze substituentů R^1 , R^2 nebo R^3 má jiný význam než vodík nebo R^1 , R^2 nebo R^3 znamenají hydroxyskupinu, alkoxyalkoxyskupinu, alkoxyskupinu, alkoxyalkylovou skupinu nebo hydroxyalkoxyskupinu nebo halogen.

Zvláště výhodné jsou takové sloučeniny, které mají dvě nebo více ze shora uvedených výhodných vlastností, tj. takové sloučeniny, ve kterých R^4 znamená vodík a jeden ze substituentů R^1 , R^2 nebo R^3 znamená hydroxyskupinu, alkoxyalkylovou skupinu, alkoxyalkoxyskupinu, alkoxyskupinu nebo hydroxyalkoxyskupinu nebo halogen a oba další znamenají vodík. Pro symboly R^1 , R^2 a R^3 jsou obvykle výhodné takové zbytky, které neobsahují žádná centra asymetrie.

Pro přípravu adičních solí sloučenin obecného vzorce I s kyselinami jsou vhodné anorganické a organické kyseliny. Vhodnými kyselinami jsou například chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, 1,5-naf-talendisulfonová kyselina, fosforečná kyselina, dusičná kyselina, sírová kyselina, šťavelová kyselina, mléčná kyselina, vinná kyselina, octová kyselina, salicylová kyselina, benzoová kyselina, mravenčí kyselina, propionová kyselina, pivalová kyselina, diethyloctová kyselina, malonová kyselina, jantarová kyselina, pimelová kyselina, fumarová kyselina, maleinová kyselina, jablčná kyselina, sulfamová kyselina, fenylpropionová kyselina, glukonová kyselina, askorbová kyselina, isonikotinová kyselina, methansulfonová kyselina, p-toluensulfonová kyselina, citrónová kyselina nebo adipová kyselina. Výhodné jsou farmaceuticky použitelné adiční soli těchto sloučenin s kyselinami. Adiční soli s kyselinami se získají obvyklým způsobem smísením složek, účelně ve vhodném ředidle, popřípadě v dispergačním prostředku.

Za účelem výroby sloučenin obecného vzorce I lze nechat reagovat pyridaziny obecného vzorce VI

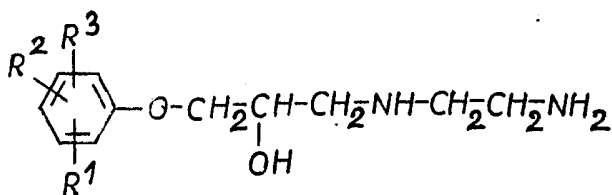


(VI)

v němž

W a R⁴ mají shora uvedený význam,

T znamená chlór nebo brom,
s diamínem obecného vzorce IX



(IX)

v němž

R¹, R² a R³ mají shora uvedené významy, a získaná sloučenina se popřípadě převede působením kyseliny na adiční sůl s kyselinou.

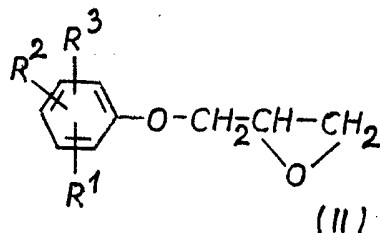
Tato reakce sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce IX se provádí obvykle ve vhodném rozpouštědle nebo dispergačním prostředku, ve kterém jsou reakční složky rozpuštěny, popřípadě suspendovány, jako například v benzenu, toluenu, xylenu, chloroformu, methylenchloridu, tetrachlormethanu, chlorbenzenu, dioxanu, etheru, tetrahydrofuranu, vodě, dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu, N-methylpyrrolidonu atd.

Reakce se může provádět při teplotě místnosti, nebo se může urychlit použitím tepla nebo se může dokončit použitím tepla, například zahříváním na teplotu mezi 80 a 120 °C. Molární poměr mezi sloučeninami obecných vzorců VI a IX může činit 1 : 1 až 1 : 10 a popřípadě ještě více. Používá-li se ekvimolárního množství sloučenin obecných vzorců VI a IX, pak se doporučuje pracovat v přítomnosti alespoň ekvimolárního množství činidla vázajícího kyselinu, jako například uhličitanu draselného, uhličitanu sodného, trimethylaminu atd. Bez činidel vázajících kyselinu se pak získají obvykle hydrohalogenidy sloučenin obecného vzorce I.

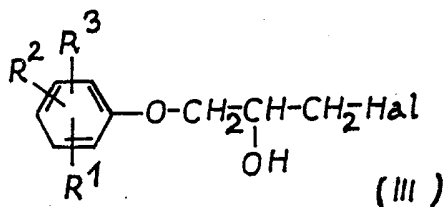
Také reakce halogenpyridazinů se sloučeninami obsahujícími aminoskupiny a účelně reakční podmínky jsou rovněž samy o sobě známé. Přehled a četné odkazy na literaturu se nacházejí v publikaci R. Elderfield, Heterocyclic Compounds (1957) sv. 6, str. 130. Další publikace týkající se této reakce jsou uvedeny například v německém patentovém spisu 579 391 [CA 27, 4631 (1933)] a Meier, Ringier Druey, Helv. Chim. Acta, sv. 37, str. 510 a 523 (1954).

Za účelem výroby diaminů obecného vzorce IX, které se používají jako výchozí látky, je možno nechat reagovat sloučeninu obecného vzorce II nebo III nebo směs sloučenin

ny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III



(II)



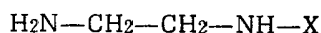
(III)

v nichž

R¹, R² a R³ mají shora uvedené významy, Hal znamená atom halogenu, zejména chlór nebo brom,

přičemž v případě směsi sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III je sloučenina obecného vzorce III ve fenylovém jádře substituována stejným způsobem,

se sloučeninou obecného vzorce VII



(VII)

přičemž

X znamená vodík nebo hydrolyticky odštěpitelnou chránicí skupinu, jako acetylovou skupinu nebo jinou acylovou skupinu.

Tato reakce se obvykle provádí ve vhodném rozpouštědle nebo dispergačním prostředku tím, že se reakční složky rozpustí, popřípadě suspendují.

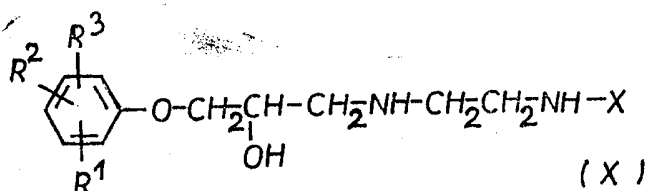
Takovými rozpouštědly nebo dispergačními prostředky jsou například voda, aromatické uhlovodíky, jako například benzen, toluen, xylén; ketony, jako například aceton, methylethylketon; halogenované uhlovodíky, jako například chloroform, tetrachlormethan, chlorbenzen, methylenchlorid; ethery, jako například tetrahydrofuran a diolan; sulfoxidy, jako například dimethylsulfoxid; terciární amidy kyselin, jako například dimethylformamid a N-methylpyrrolidon.

Jako rozpouštědla se používají zejména polární rozpouštědla jako například alkoholy. Vhodnými alkoholy jsou například methanol, ethanol, isopropanol, terc.butanol atd.

Reakce se provádí při teplotách od 20 °C až do teploty varu použitého rozpouštědla nebo dispergačního prostředku pod zpětným chladičem. Reakce proběhne často při teplotách od 60 do 100 °C. Může být účelné

používat výchozí sloučeniny obecných vzorců VII v 1- až 10násobném nebo popřípadě ještě vyšším molárním nadbytku nebo/a přidávat reakční složky obecného vzorce II a III v rozpuštěném, popřípadě suspendovaném stavu k rozpuštění, popřípadě suspendované reakční složce obecného vzorce VII. Molární poměr mezi sloučeninami obecných vzorců II, popřípadě III a VII může činit 1:1 až 1:10 a popřípadě ještě více. Za přítomnosti sloučeniny obecného vzorce III se může reakce provádět také v přítomnosti činidel vázajících kyseliny, jako například uhličitanu draselného, uhličitanu sodného atd. Bez činidel vázajících kyselinu se pak získají obvykle hydrohalogenidy sloučenin obecného vzorce IX.

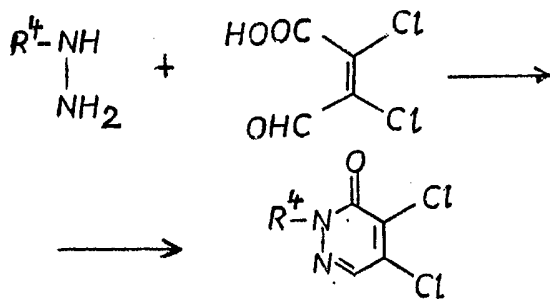
Znamená-li při reakci sloučenin obecného vzorce II nebo III se sloučeninou obecného vzorce VII X chránicí skupinu, pak vznikne nejprve sloučenina obecného vzorce X



v němž

R^1 , R^2 , R^3 a X mají shora uvedené významy, ze které se odštěpením chránicí skupiny X obvyklými metodami, například když X znamená acylovou skupinu, hydrolýzou, dospěje ke sloučenině obecného vzorce IX.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce VI jsou zčásti známé nebo se mohou vyrábět o sobě známým způsobem. Tak se dají vyrábět výchozí látky, v nichž W a T znamenají chlór nebo brom, snadno z derivátů hydrazinu reakcí s mukochlorovou kyselinou, mukobromovou kyselinou nebo s odpovídajícím chlór-brom-derivátem (srov. Katritzky, Boulton, Advances in Heterocyclic Chemistry (1968, sv. 9, str. 235 až 236). Na příkladu mukochlorové kyseliny lze průběh reakce ilustrovat následujícím reakčním schématem:



Výchozí sloučeniny vzorce VI, v němž W znamená vodík, se mohou vyrábět například podle reakčního schématu uvedeného v pub-

likaci R. Elderfielda, Heterocyclic Compounds (1957), sv. 6, str. 130 za použití 4,5-dibrompyridazin-3-onu jako výchozí látky.

Sloučeniny obecných vzorců II a III se mohou vyrábět podle známých metod, například reakcí příslušného fenolu s epichlorhydrinem.

Opticky aktivní formy alkylendiaminů obecného vzorce I se mohou získávat dělením odpovídajících racemických alkylendiaminů obecného vzorce I obvyklými metodami, například tím, že se na racemát sloučeniny obecného vzorce I působí opticky aktivní kyselinou, načež se provede frakční krystalizace takto získané diastereomerní směsi solí z vhodného ředidla nebo rozpouštědla, jako například z ethanolu, konečně se ze soli zvolní pomocí báze opticky aktivní alkylendiamin. Opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I se mohou získat také tím, že se používají opticky aktivní výchozí sloučeniny vzorce III nebo IX. Tyto opticky aktivní výchozí sloučeniny se získají známým způsobem štěpením racemátu z opticky inaktivních sloučenin vzorce III nebo IX.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami, které se vyrábějí postupem podle vynálezu, mají cenné farmaceutické vlastnosti. Zejména mají silně výrazný β -adrenalytický účinek, který je navíc kardi selektivní, tzn. že sloučeniny mají vyšší stupeň specifity při blokování kardiálních β -receptorů než periferních β -receptorů, například β -receptorů bronchiál-

ního svalů. Kromě toho mají tyto sloučeniny zčásti silné α -lytické účinky, antiarytmické účinky a mají schopnost snižovat krevní tlak. Hodí se tudíž například k léčbě nebo k profylaxi srdečních potíží a srdečních chorob, jako angíny srdeční (Angina pectoris) a srdečních arytmií, dále k léčbě vysokého krevního tlaku, aniž by při tom u citlivých pacientů byly napadány plíce.

Sloučeniny obecného vzorce I vyráběné postupem podle vynálezu mají co do svého farmaceutického účinku překvapujícím způsobem zřetelnou převahu nad sloučeninami, které jsou známé z DOS č. 19 629 a které mají podobnou strukturu.

Pyridaziny vyráběné postupem podle vynálezu se mohou tudíž aplikovat lidem samotné, ve vzájemných směsích nebo ve formě farmaceutických přípravků, které jako účinnou složku obsahují účinnou dávku alespoň jednoho pyridazinu podle vynálezu nebo jeho adiční soli s kyselinou vedle obvyklých farmaceuticky nezávadných nosných látek a přísad.

Vhodnými nosnými látkami jsou například: voda, rostlinné oleje, škrob, želatina, laktóza, hořečnatá sůl kyseliny stearové, vosky, vazelína atd. Jako přísady se mohou používat například smáčedla, prostředky umožňující rozpad, konzervační prostředky atd.

Farmaceutické přípravky mohou být například ve formě tablet, kapslí, vodných nebo olejovitých roztoků nebo suspenzí, emulzí, injekčně aplikovatelných vodných nebo

olejovitých roztoků nebo suspenzí, dispergovatelných prášků nebo aerosolových směsí. Farmaceutické přípravky mohou vedle sloučenin obecného vzorce I obsahovat také ještě jednu nebo několik dalších farmaceuticky účinných látek, například uklidňující prostředky, jako například Luminal, Meprobamat, Chlorpromazine a benzodiazepinová sedativa, jako například Diazepam nebo Chlordiazepoxid;

vasodilátory, jako například glycerinitrát, pentaerythrittetranitrát a Carbochromy;

diuretika, jako například Chlorothiazid;

prostředky k tonizaci srdce, jako například digitalové přípravky;

hypotensiva, jako například alkaloidy z rauwolfie a Guanethidin;

bronchodilátory a sympatomimetické prostředky, jako například Isoprenalin, Osciprenalin, adrenalin a efedrin;

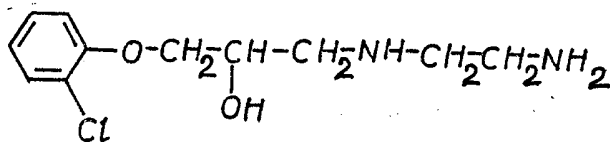
α -adrenergní blokátory, jako například Phentolamin;

prostředky stabilizující srdeční membránu (antiarytmika), jako například Chinidin a katecholaminy, jako noradrenalin.

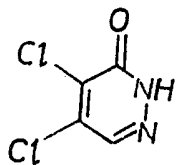
Výrobu sloučenin obecného vzorce I blíže objasňují následující příklady.

Příklad 11

4,9 g N-[3-(o-chlorfenoxy)-2-hydroxypropyl]ethylendiaminu vzorce

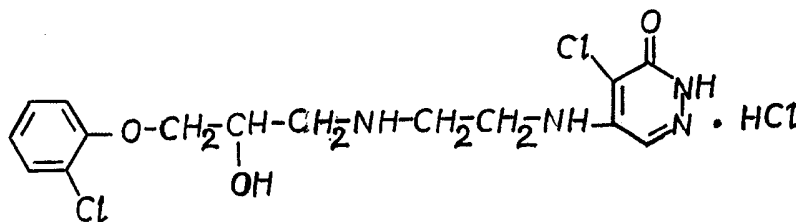


se rozpustí v 50 ml ethanolu. K získanému roztoku se potom přidá roztok 3,3 g 4,5-dichlorpyridazin-3-onu vzorce



v 50 ml ethanolu a směs se potom zahřívá

12 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs zahustí ve vakuu, zbytek se digeruje s malým množstvím ethylacetátu, ethylacetát se oddělí dekantací a zbytek se konečně překrystaluje z ethanolu. Takto se získá N-[3-(o-chlorfenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[4-chlor-3-oxo-5-pyridazyl]-ethylendiaminhydrochlorid vzorce



Teplota tání: 219 °C.

Analýza pro $C_{15}H_{19}Cl_3N_4O_3$:

vypočteno:

44,0 % C, 4,6 % H, 26,0 % Cl, 13,7 % N,
11,7 % O,

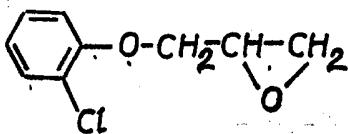
nalezeno:

44,4 % C, 4,8 % H, 27,7 % Cl, 13,5 % N,
12,2 % O.

Výtěžek: 78 % teorie.

N-[3-(o-chlorfenoxi)-2-hydroxypropyl]-ethylendiamin, který se používá jako výchozí látka, se může vyrobit následujícím způsobem:

120 g ethylendiaminu se rozpustí ve 150 mililitrech ethanolu. K tomuto roztoku se přidá roztok 20 g o-chlorfenylglycidyletheru vzorce



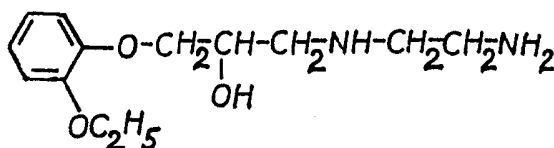
ve 40 ml ethanolu a směs se zahřívá 20 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se ve vakuu oddestiluje nadbytečný ethylendiamin a ethanol a zbytek se potom destiluje ve vakuu.

Takto se získá N-[3-(o-chlorfenoxi)-2-hydroxypropyl]ethylendiamin ve formě oleje, který lze destilovat při teplotě varu 190 °C/53,3 Pa. 4,5-dichlorpyridazin-3-on, který se používá jako výchozí látka, se může vyrobit reakcí mukochlorové kyseliny s hydrazinem známým způsobem [například

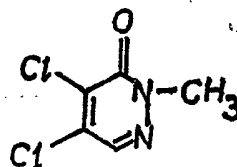
podle K. Dury, Angew. Chemie 77, str. 282, [1965]].

Příklad 2

5,1 g N-[3-(o-ethoxyfenoxi)-2-hydroxypropyl]ethylendiaminu vzorce

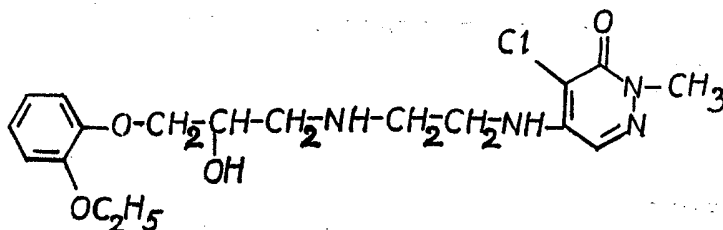


se rozpustí v 50 ml toluenu a k roztoku se přidají 3 g uhlíčitanu draselného. Potom se za míchání při teplotě místnosti přidá roztok 3,6 g 2-methyl-4,5-dichlorpyridazin-3-onu vzorce



v 50 ml toluenu a potom se směs zahřívá 17 hodin za míchání k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs nechá ochladit na teplotu místnosti, anorganický zbytek se odfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Zbýlý olej, který po krátké době ztuhne, se překrystaluje z ethylacetátu.

Takto se získá N-[3-(o-ethoxyfenoxi)-2-hydroxypropyl]-N'-[2-methyl-3-oxo-4-chlorpyridazin-5-yl]ethylendiamin vzorce



Teplota tání: 120 °C.

Analýza: pro $C_{18}H_{25}ClN_4O_4$

vypočteno:

54,5 % C, 6,3 % H, 9,0 % Cl, 14,1 % N,
16,1 % O,

nalezeno:

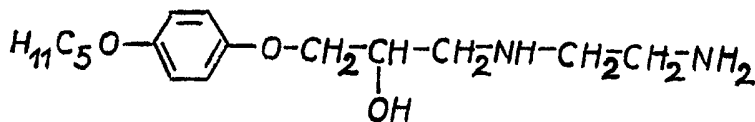
54,7 % C, 6,3 % H, 9,1 % Cl, 13,8 % N,
16,4 % O.

Výtěžek: 84 % teorie.

Výchozí látky se mohou vyrobit analogicky jako podle postupů, které jsou popsány v příkladu 1.

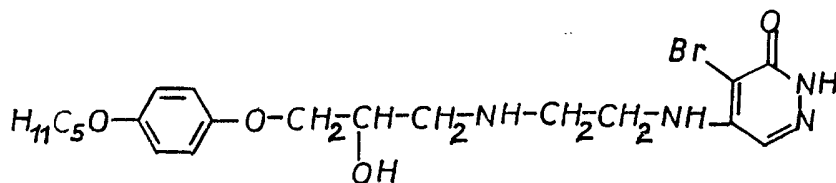
Příklad 3

5,85 g N-[3-(p-pentyloxyfenoxi)-2-hydroxypropyl]ethylendiaminu vzorce



a 5,0 g 4,5-dibrompyridazin-3-onu se vaří v 60 ml ethanolu 10 hodin za varu pod zpětným chladičem. Potom se získaný roztok zfiltruje a filtrát se zahustí, přičemž zbude viskózní olej. Tento olejovitý zbytek se rozmíchá se 100 ml vody a 5 až 10 ml ethylacetátu a vodným 2 N roztokem uhličitany

sodného se upraví na pH 9,0. Tento roztok se míchá až olej zcela prokřystaluje a získaný pevný produkt se odfiltruje. Zbytek (5,4 g, tj. 58 % teorie) se překřystaluje z ethanolu. Získá se 4,2 g N-[3-(o-pentyloxy-fenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[3-oxo-4-brompyridaz-5-yl]ethylendiaminu vzorce



o teplotě tání 173 až 175 °C.

Analýza: pro $C_{20}H_{29}BrN_4O_4$

vypočteno:

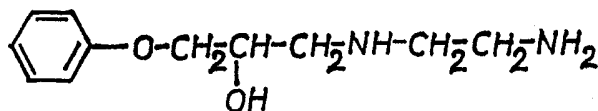
51,14 % C, 6,2 % H, 11,9 % N, 13,6 % O,
17,0 % Br,

nalezeno:

51,0 % C, 6,3 % H, 11,5 % N, 13,9 % O,
16,8 % Br.

Příklad 4

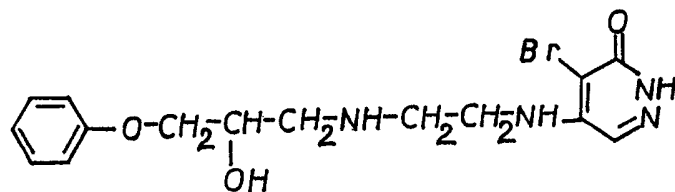
4,13 g N-[3-fenoxy-2-hydroxypropyl]-ethylendiaminu vzorce



a 5,0 g 4,5-dibrompyrazin-3-onu se vaří v 80 ml bezvodého ethanolu 30 hodin pod zpětným chladičem. Získaný roztok se zfiltruje a filtrát se odpaří. Zbude polopevný zbytek, který se rozmíchá se 100 ml vody a 10 ml ethylacetátu. Tato směs se nyní upraví přidáním vodného 2 N roztoku uhli-

čitanu sodného na pH 9,0, přičemž reakční produkt pozvolna ztuhne.

Pevný produkt se odfiltruje a překřystaluje se z ethanolu. Tak se získá N-[3-fenoxy-2-hydroxypropyl]-N'-[3-oxo-4-brompyridaz-5-yl]ethylendiamin vzorce



o teplotě tání 165 °C ve výtěžku 3,9 g (52 % teorie).

Analýza: pro $C_{15}H_{19}BrN_4O_3$

vypočteno:

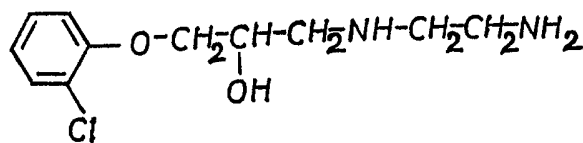
47,0 % C, 5,0 % H, 14,6 % N, 12,5 % O,
20,9 % Br,

nalezeno:

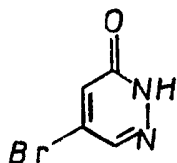
46,8 % C, 4,7 % H, 14,6 % N, 12,9 % O,
20,8 % Br.

Příklad 5

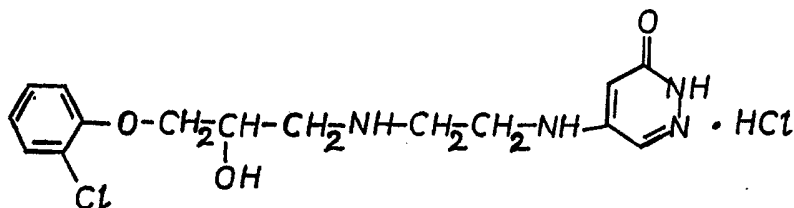
4,9 g N-[3-(o-chlorfenoxy)-2-hydroxypropyl]ethylendiaminu vzorce



se rozpustí v 50 ml ethanolu. K tomuto roztoku se přidá roztok 3,5 g 5-brompyridazin-3-onu vzorce



v 50 ml ethanolu a reakční směs se zahřívá ještě 12 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se směs zahustí ve vakuu, zbytek se digeruje s malým množstvím ethylacetátu, potom se směs zfiltruje a zbytek na filtru se znovu promyje malým množstvím čerstvého ethylacetátu. Krystalický produkt se za účelem dalšího čištění roztírá



Teplota tání: 219 °C.

Analýza: pro $C_{15}H_{20}Cl_2N_4O_3$

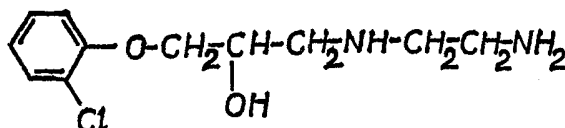
vypočteno:

48,0 % C, 5,4 % H, 18,9 % Cl, 14,9 % N,
12,8 % O,

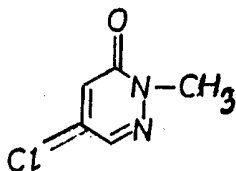
nalezeno:

48,3 % C, 5,6 % H, 18,5 % Cl, 14,5 % N,
12,5 % O.

Výtěžek: 70 % teorie.



se rozpustí v 50 ml ethanolu. K získanému roztoku se přidá roztok 2,9 g 2-methyl-5-chlorpyridazin-3-onu vzorce



v 50 ml ethanolu a reakční směs se potom

v mozdíři s 25 ml 2 N roztoku uhličitanu sodného a potom se digeruje 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se suspenze míchá s 50 ml ethylacetátu 10 minut za použití rychlootáčkového míchadla, nechá se usadit a organická fáze se oddělí. Získaný ethylacetátový roztok se dvakrát promyje destilovanou vodou a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Přikapáním alkoholického chlorovodíku k vysušenému ethylacetátovému roztoku se reakční produkt vyloučí ve formě hydrochloridu. Získaná sraženina se odfiltruje, promyje se malým množstvím ethylacetátu a dvakrát se překrystaluje z ethanolu.

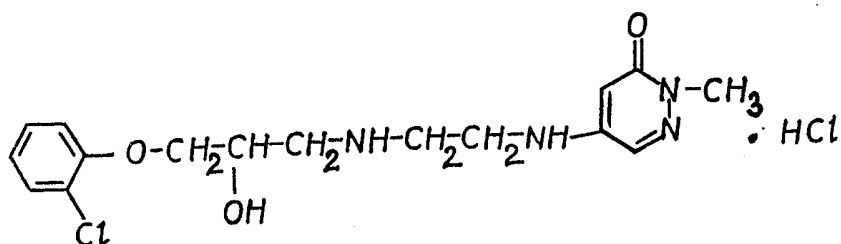
Takto se získá 5,3 g N-[3-(o-chlorphenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[3-oxopyridazin-5-yl]ethylenediamine hydrochloridu vzorce

5-brompyridazin-3-on, který se shora používá jako výchozí látka, se může vyrobit podle údajů obsažených v příkladu 5 španělského patentového spisu 454 136 reakcí hydrazinhydrátu s methylesterem β -brom- β -formylakrylové kyseliny v ledové kyselině octové jako rozpouštědle při teplotě místnosti.

Příklad 6

4,9 g N-[3-(o-chlorphenoxy)-2-hydroxypropyl]ethylenediaminu vzorce

zahřívá 12 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se směs zahustí ve vakuu, zbytek se digeruje s malým množstvím ethylacetátu, ethylacetát se odfiltruje a zbytek na filtru se znovu promyje malým množstvím čerstvého ethylacetátu. Krystalický produkt se za účelem dalšího čištění dvakrát překrystaluje z ethanolu. Takto se získá 5,7 g N-[3-(o-chlorphenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[2-methyl-3-oxopyridazin-5-yl]ethylenediamine hydrochloridu vzorce



Teplota tání 200 až 205 °C (rozklad).

Analýza: pro $C_{16}H_{22}Cl_2N_4O_3$

vypočteno:

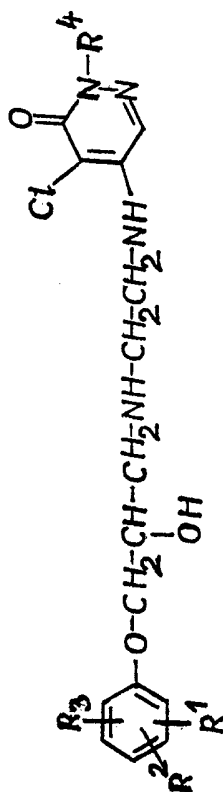
49,3 % C, 5,70 % H, 18,2 % Cl, 14,4 % N,
12,3 % O,

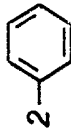
nalezeno:

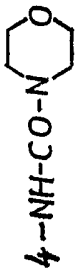
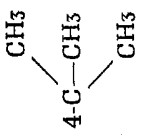
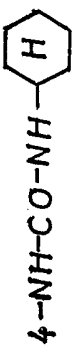
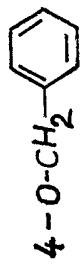
49,5 % C, 5,5 % H, 18,5 % Cl, 14,0 % N,
12,1 % O.

2-methyl-5-chlorpyridazin-3-on, který se používá jako výchozí látka, se může vyrobit podle údajů uvedených v Torizo Takahashi a další, Yakugaku Zasshi **86** (12), str. 1168 až 1172 (1966).

Odpovídajícím postupem jako je popsán v příkladech 1 až 6 se vyrobí sloučeniny, které jsou uvedeny v následující tabulce:



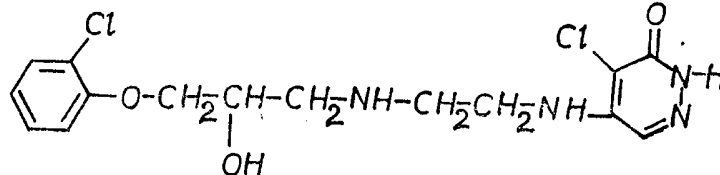
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Teplota tání
4-OC ₄ H ₉	H	H	-CH ₃	92 °C
2-OC ₂ H ₅	H	H	H	185 °C
2-OC ₂ H ₅	H	H	-C ₂ H ₅	83 °C
4-OC ₂ H ₅	H	H	H	213 °C
4-OC ₅ H ₁₁	H	H	H	223 °C
2-CH ₃	H	H	H	228 °C
H	H	H	H	198 °C
4-OC ₄ H ₉	H	H	H	210 °C
3-OC ₂ H ₅	H	H	H	213 °C
3-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	5-OC ₂ H ₅	-CH ₃	69 °C
2-OC ₂ H ₅	3-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	199 °C
	H	H	H	224 °C
2-OC ₂ H ₅ -CH=CH ₂	H	H	-CH ₃	111 °C
	H	H	-C ₂ H ₅	109 °C
2-OC ₂ H ₅	6-OC ₂ H ₅	H	H	218 °C
4-NH-CO-CH ₃	H	H	-C ₃ H ₇	197 °C
2-O-CH ₂ -C≡CH	H	H	-CH ₃	121 °C
4-NH-CO-NH ₂	H	H	H	113 °C
	H	H	H	68 °C

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Teplota tání
	H	H	-C ₂ H ₅	219 °C hydrochlorid
4-CH ₂ -O-CH ₃	H	H	H	117 °C
	H	H	-C ₄ H ₉	71 °C
2-CO-CH ₃	H	H	H	193 °C hydrochlorid
2-CH ₂ -OC ₂ H ₅	H	H	-CH ₃	211 °C hydrochlorid
4-NH-CO-NH-C ₂ H ₅	H	H	H	217 °C hydrochlorid
	H	H	H	119 °C
4-NH-CO-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	-C ₃ H ₇	231 °C hydrochlorid
2-Cl	6-Cl	H	-C ₃ H ₇	101 °C
2-CH ₃	4-CH ₃	H	-CH ₃	74 °C
2-CH ₃	6-CH ₃	H	H	198 °C hydrochlorid
4-OC ₂ H ₄ -OC ₂ H ₅	H	H	-C ₂ H ₅	206 °C hydrochlorid
4-OCH ₂ -CH ₂ -OH	H	H	-CH ₃	89 °C
4-C ₂ H ₅	H	H	-C ₂ H ₅	102 °C
2-OCH ₃	4-CH ₂ -CH=CH ₂	H	-CH ₃	107 °C
3-CF ₃	H	H	H	216 °C hydrochlorid
4-OH	H	H	-C ₂ H ₅	122 °C
2-Cl	4-Cl	H	H	199 °C hydrochlorid
	H	H	-C ₂ H ₅	204 °C hydrochlorid
4-NO ₂	H	H	H	57 °C
2-Cl	H-Cl	H	-CH ₃	87 °C
4-Br	H	H	-C ₂ H ₅	223 °C hydrochlorid

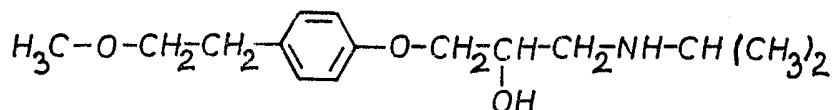
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Teplota tání
	H	H	H	196 °C hydrochlorid
2-CH ₃	4-NO ₂	H	H	112 °C
3-CH ₃	4-Cl	H	H	208 °C hydrochlorid
2-CH ₂ -C≡CH	H	H	-C ₄ H ₉	74 °C
2-CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	-C ₂ H ₅	121 °C
2-CH ₃	4-CH ₃	5-Cl	-C ₃ H ₇	182 °C hydrochlorid
2-CH ₃	6-CH ₃	4-NO ₂	-CH ₃	208 °C hydrochlorid
2-OCH ₃	4-Cl	5-NO ₂	H	178 °C hydrochlorid
2-Cl	4-Cl	5-OCH ₃	H	172 °C hydrochlorid
4-NH-CO-NH-CH ₃	2-CH ₃	H	-CH ₃	210 °C hydrochlorid
4-NH-CO-NH-CH ₃	H	H	H	225 °C hydrochlorid
4-NH-CO-NH-C ₆ H ₁₃	H	H	H	202 °C hydrochlorid
4-NH-CO-NH-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	H	H	H	210 °C hydrochlorid
3-NH-CO-NH- 	H	H	H	191 °C hydrochlorid
4-O- 	H	H	H	192 °C hydrochlorid
4-O- 	2-CH ₃	H	H	179 °C hydrochlorid
4-O- 	H	H	-C ₂ H ₅	166 °C hydrochlorid
4-Cl	3-O- 	H	-CH ₃	182 °C hydrochlorid
4-Cl	5-O- 	2-Cl	H	198 °C hydrochlorid

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Teplota tání
4-Cl	2-CH ₃	5-O- 	H	211 °C hydrochlorid
	H	H	H	186 °C hydrochlorid

Podstatná technická převaha sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu ve srovnání s typickým zástupcem známých produktů běžných na trhu se stejným typem účinku a s podobnou chemickou strukturou,



2. Metoprolol



1. Účinek na krevní oběh narkotizovaného psa

1.1 Blokáda β -receptorů

Na psu narkotizovaném pentobarbitalem potlačuje sloučenina podle vynálezu vzestup kontraktility a vzestup srdeční frekvence podmíněný isoprenalinem pomocí ED₅₀ 0,003 mg/kg i. v., zatímco odpovídající hodnota pro Metoprolol činí 0,14 mg/kg. Sloučenina podle vynálezu je tudíž na srdce asi čtyřicetkrát účinnější než Metoprolol (a jedenáctkrát silnější než Propranolol).

Srovnání potlačení kardiálních β -receptorů s potlačením β -receptorů krevních cév ED₅₀ (srdce) ku ED₅₀ (céva), na které lze pohlížet jako na míru kardioselektivity, skýlá pro sloučeninu podle vynálezu poměr 1 : 76 a pro Metoprolol 1 : 18. Sloučenina podle vynálezu působí tudíž zřetelně kardioselektivněji.

1.2 Hemodynamika

Hemodynamický účinek sloučeniny podle vynálezu na psa narkotizovaného pentobarbitalem je charakterizován zřetelným poklesem krevního tlaku (−4665,5 Pa při 0,05 mg/kg i. v., Metoprolol −666,5 Pa), poklesem tlaku v levé komoře diastoly (LVEDP −266,6 Pa), Metoprolol −266,6 Pa) a poklesem celkového periferního odporu (TPR

tj. Metoprololem, je patrná z následujících farmakologických srovnávacích testů.

Vzorce srovnávaných sloučenin:

1. Sloučenina podle vynálezu

−1191 dyn. s. cm^{−5}, Metoprolol −135 dyn. s. cm^{−5}), aniž by byl doprovázen zmenšením kontraktility srdce, která se u Metoprololu zvláště ve vyšších dávkách výrazně vyskytuje.

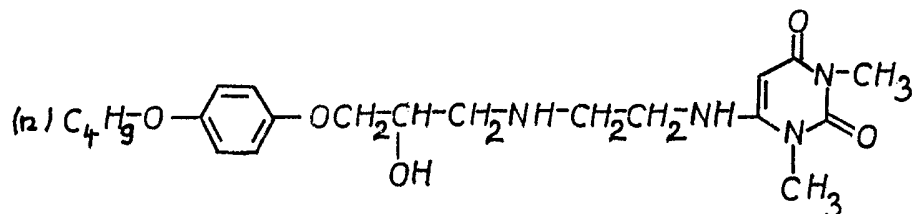
Poklesu kontraktility a srdečního výkonu se zabraňuje v případě sloučeniny podle vynálezu vlastním mírným sympatomimetickým účinkem (ISA), který představuje asi 1/3 hodnoty Pindololu.

Sloučenina podle vynálezu má tudíž příznivější hemodynamický účinek než Metoprolol, vzhledem k tomu, že přes pokles hodnoty TPR snižuje jednak následné zatížení a na straně druhé také předběžné zatížení srdce, aniž by působila negativním inotropním účinkem.

2. Účinek na bdícího psa s renální hypertonií

Metoprolol v dávce 3,0 mg/kg p. o. nemá prakticky žádnou schopnost akutně snížit krevní tlak u bdícího psa s renální hypertonií (Δ BD_s −800 Pa, Δ BD_d −400 Pa), zatímco sloučenina podle vynálezu již v dávce 0,2 mg/kg p. o. snižuje systolický krevní tlak o −3733 Pa a diastolický krevní tlak o −2000 Pa.

Zkoušením, které bylo prováděno analogickým způsobem, se získají pro další sloučeniny podle vynálezu a pro strukturně srovnatelnou sloučeninu vzorce



známou z DOS 2 819 629 hodnoty farmakologických účinků, které jsou patrné z následující tabulky.

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	W	Blokáda β_1 receptorů		Kardioselektivita		LVEDP dávka mg/kg/ Δ p [Pa]	TPR	
					ED ₅₀	mg/kg	ED ₅₀	srdce		dávka	[dyn. cm] sec ⁵
							ED ₅₀	céva			
2-Cl	H	H	H	Cl	0,05 i. d. 0,003 i. d.		1 76		0,05 i. v. -270	0,05	-1191
2-OC ₄ H ₉	H	H	H	Cl	0,008 i. v.		1 30		0,05 i. v. -130	0,05	-530
2-OC ₄ H ₉	H	H	-CH ₃	Cl	0,007 i. v.		1 30		0,05 i. v. -200	0,05	-620
2-Cl	H	H	H	Br	0,0008 i. v.		1 81				
					0,0023 i. v.		1 127				
2-OC ₂ H ₅	H	H	H	Br	0,0049 i. v.		1 20				
H	H	H	H	Br	0,0009 i. v.		1 743		0,05 -533		
H	H	H	H	H	0,009 i. v.		1 4				
Metoprolol					0,3 i. d. 0,14 i. d.		1 18		+270	0,05	-135
Sloučenina známá z DOS 28 19 629					0,0096 i. v.				4,0 i. v. 0	0,05	0

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	W	Dávka mg/kg	Krevní tlak ΔP_s [Pa]	ΔP_d [Pa]	ISA	Potlačení k-strofantinových arytmií
2-Cl	H	H	H	Cl	0,2 p. o.	- 3 700	-2000	$\frac{1}{3}$	+
2-OC ₄ H ₉	H	H	H	Cl	1 p. o.	- 5 300	-4000		+
2-OC ₄ H ₉	H	H	-CH ₃	Cl	0,1 p. o.	- 3 330	-2670		+
2-Cl	H	H	H	Br	0,01 i. v.	- 2 000	-2000		
2-OC ₂ H ₅	H	H	H	Br	0,001 i. v.	- 4 000	- 670		
H	H	H	H	Br	0,5 i. v.	-10 000	-6670		
					0,025 i. v.	- 4 000	-3330		
					0,064 i. v.	- 5 330	-4000		
H	H	H	H	H	0,04 i. v.	- 3 330	-2000	$\frac{1}{3}$	
								$\frac{1}{3}$	
					0,01 i. v.	- 2 670	-2000	$\frac{1}{3}$	
					0,004 i. v.	- 3 330	-2670	$\frac{1}{3}$	
					3,0	0	0	0	0
					4,0 i. v.	0	0	0	0

Metoprolol

Sloučenina známá
z DOS 28 19 629

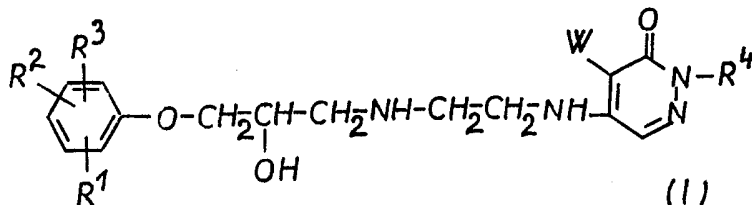
Vysvětlivky: i. v. = intravenózně
p. o. = orálně
i. d. = intraduodenálně
ED = účinná dávka

Hodnoty vlastní sympatomimetické aktivity (ISA) uváděné ve shora uvedené tabulce jsou udávány jako relativní k Pindololu, který slouží jako standard.

Farmakologické hodnoty ukazují, že sloučeniny podle vynálezu se oproti nejbližše srovnatelným známým sloučeninám vyznačují obzvláště vyváženým spektrem účinku. Kromě zlepšené účinnosti týkající se blokády β_1 -receptorů, která je oproti sloučeninám známým z DOS 2 819 629 vyšší nejméně o 100 %, mají tyto sloučeniny příznivý účinek na akutní snížení krevního tlaku a zejména mají velmi vyváženou vlastní sympatomimetickou aktivitu (ISA), která jednak brání poklesu kontraktility, na druhé straně však ještě nevede k nežádoucímu vzrůstu srdeční frekvence, kteréžto vlastnosti činí použití sloučenin podle vynálezu zvláště výhodným.

PREDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby bazicky substituovaných pyridazinů obecného vzorce I



v němž

R^1 , R^2 a R^3 znamenají nezávisle na sobě vodík, fluor, chlór, brom, hydroxyskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku v kruhu, cykloalkenylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku v kruhu, fenylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyalkoxykupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkoxykupinu s celkem až 8 atomy uhlíku, alkenyloxykupinu s až 6 atomy uhlíku, alkinyloxykupinu s až 6 atomy uhlíku, cykloalkoxykupinu s 5 až 8 atomy uhlíku v kruhu, benzyloxykupinu, fenethyloxykupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, acylaminoskupinu s až 11 atomy uhlíku v acylovém zbytku, skupinu —NH—CO—R^9 ,

kde

R^9 znamená morfolinoskupinu, piperidinokupinu nebo 1-pyrrolidinylovou skupinu, dále znamenají ureidoskupinu, ureidoskupi-

Další výhodou sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu, zejména ve srovnání se sloučeninami známými z DOS číslo 2 819 629, je jejich lepší snášitelnost tkání. Tím se dá například při intravenózní aplikaci velkou měrou zabránit místnímu podráždění.

Na základě shora uvedených výhodných kombinovaných účinků jsou sloučeniny podle vynálezu zvláště vhodné k léčení a k profylaxi infarktu myokardu.

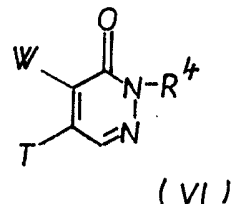
Denní dávka pro dospělé pacienty se pohybuje v rozmezích od 5 do 30 mg jako jednotlivá dávka, nebo může být tato dávka rozdělena také na 2 až 3 dílčí dávky.

Aplikace sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu se provádějí výhodně perorálně nebo intravenózně.

nu, která je v poloze 3 monosubstituována cykloalkylovou skupinou s 5 nebo 6 atomy uhlíku nebo ureidoskupinu, která je v poloze 3 mono- nebo disubstituována alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo/a alkenylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku,

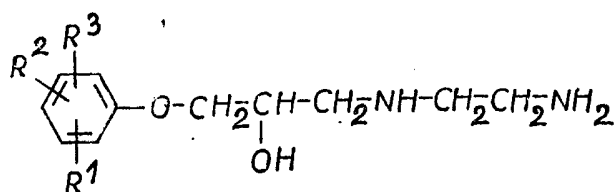
R^4 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

W znamená vodík, chlór nebo brom, jakož i jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce VI



v němž

R^4 a W mají shora uvedené významy a T znamená chlór nebo brom, působí sloučeninou obecného vzorce IX



(IX)

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedené významy, a získaná sloučenina se popřípadě převede působením kyseliny na adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce IX, v němž pouze jeden ze substituentů R^1 , R^2 nebo R^3 má jiný, v bodě 1 definovaný význam, než vodík.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce VI, v němž R^4 znamená vodík a T a W mají významy uvedené v bodě 1.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce IX, v němž jeden ze substituentů R^1 , R^2 nebo R^3 znamená fluor, chlór nebo brom a oba zbývající znamenají vodík.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce IX, v němž R^1 znamená 2-chlór, R^2 znamená vodík a R^3 znamená vodík, a sloučeniny obecného vzorce VI, v němž R^4 znamená vodík a T a W mají význam uvedený v bodě 1.

6. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají významy uvedené v bodě 1, W znamená chlór, jakož i jejich adičních solí s

kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce VI, v němž R^4 a W mají shora uvedené významy a T znamená chlór, působí sloučeninou obecného vzorce IX, v němž R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedené významy, a získaná sloučenina se popřípadě převede působením kyseliny na adiční sůl s kyselinou.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce IX, v němž pouze jeden ze substituentů R^1 , R^2 nebo R^3 má jiný význam než vodík, přičemž význam tohoto symbolu je uveden v bodě 1.

8. Způsob podle bodů 6 a 7, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce VI, v němž R^4 znamená vodík a T a W mají význam uvedený v bodě 6.

9. Způsob podle bodů 6 až 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce IX, v němž jeden ze substituentů R^1 , R^2 nebo R^3 znamená fluor, chlór nebo brom a oba zbývající znamenají vodík.

10. Způsob podle bodů 6 až 9, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce IX, v němž R^1 znamená 2-chlór, R^2 znamená vodík a R^3 znamená vodík, a sloučeniny obecného vzorce VI, v němž R^4 znamená vodík a T a W mají významy uvedené v bodě 6.