



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236665  
(11) (B2)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 237/22

237/22

(22) Přihlášeno 17 12 81  
(21) (PV 9455-81)  
(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

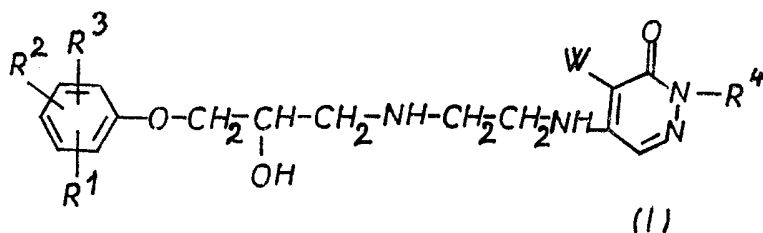
CASELLA AKTIENGESSELLSCHAFT, FRANKFURT/MAIN (NSR)

## (54) Způsob výroby bazicky substituovaných pyridazinů

1

2

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



v němž

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> znamenají nezávisle na sobě vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyskupinu, nitro skupinu, 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, alkinylou 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, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyalkoxy skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkoxy skupinu s celkem až 8 atomy uhlíku, alkenyloxy skupinu s až 6 atomy uhlíku, alkinyloxy skupinu s až 6 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku v kruhu, benzyloxy skupinu, fe-

nethyloxy skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, acylaminoskupinu s až 11 atomy uhlíku v acylovém zbytku, skupinu —NH—CO—R<sup>9</sup>, kde

R<sup>9</sup> znamená morfolinoskupinu, piperidinoskupinu nebo 1-pyrrolidinylovou skupinu, dále znamenají ureidoskupinu, ureidoskupinu, která je v poloze 3 monosubstituována cykloalkylovou skupinou s 5 až 6 atomy uhlíku nebo ureidoskupinu, která je v poloze 3 monosubstituována nebo disubstituována alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo/a alkenylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku,

R<sup>4</sup> znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

W znamená vodík, chlor nebo brom, jakož i jejich adičních solí s kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I mají v al-

kanolaminovém postranním řetězci asymetrický atom uhlíku a 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, halogenu, 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 metylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina, terc.butylová skupina, sek.butylová skupina, n-pentylová skupina, terc.pentylová skupina, n-hexylová skupina, isohexylová 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-pentenyllová skupina, 2-hexenyllová 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 cyklopentenyllová skupina;

alkoxyskupina s 1 až 8 atomy uhlíku, například methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, butoxyskupina, isopropoxyskupina, isohexyloxyskupina, n-heptyloxyskupina, n-oktyloxyskupina, pentyloxyskupina;

cykloalkoxyskupina s 5 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, výhodně cyklopentylloxyskupina 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, propionylová skupina, butyrylová skupina, isobutyrylová skupina, valerylová skupina, isovalerylová skupina, pivaloylová skupina;

alkoxyalkoxyskupina s celkem až 8 atomy 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;

hydroxyalkoxy skupina se 2 až 6 atomy uhlíku, například

2-hydroxyethoxy skupina,  
3-hydroxy-n-propoxy skupina,  
4-hydroxy-n-butoxy skupina,  
3-hydroxy-n-butoxy skupina,  
5-hydroxy-n-pentyloxy skupina,  
4-hydroxy-n-hexyloxy skupina,  
2-hydroxy-n-hexyloxy skupina,  
2-hydroxy-n-propoxy skupina;

fenalkyloxy skupina, například fenethyloxy skupina, zejména však benzyloxy skupina;

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 jakožto 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;

Jako halogen přichází v úvahu například fluor, chlor nebo brom;

dále nutno uvést skupinu  $\text{—NH—CO—R}^9$ , přičemž  $\text{R}^9$  znamená morfolinoskupinu, piperidinoskupinu nebo 1-pyrrolidinylovou skupinu.

U acylaminoskupiny ve významu symbolu  $\text{R}^1$  nebo/a  $\text{R}^2$  nebo/a  $\text{R}^3$  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 acylaminoskupinami jsou například acetaminoskupina, propionylaminoskupina, butyrylaminoskupina,

benzoylaminoskupina,  $\alpha$ - a  $\beta$ -naftoylaminoskupina, fenylacetaminoskupina, výhodně acetaminoskupina a benzoylaminoskupina.

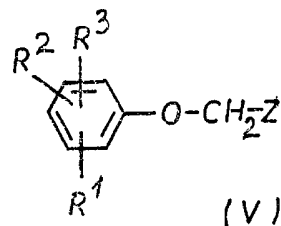
Substituent  $\text{R}^4$  může vedle atomu vodíku znamenat zejména alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu a isobutylovou skupinu.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I popřípadě jejich adiční soli s kyselinami, ve kterých  $\text{R}^4$  znamená vodík nebo ve kterých pouze jeden ze substituentů  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  nebo  $\text{R}^3$  má jiný význam než vodík nebo  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  nebo  $\text{R}^3$  znamenají hydroxyskupinu, alkoxyalkoxy skupinu, alkoxy skupinu, alkoxyalkylovou skupinu nebo hydroxyalkoxy skupinu nebo halogen.

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

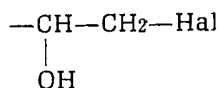
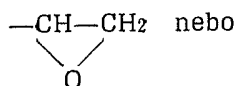
Pro přípravu adičních solí sloučenin obecného vzorce I s kyselinami jsou vhodné anorganické a organické kyseliny. Vhodnými kyselinami jsou například chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, 1,5-naftalendisulfonová kyselina, fosforečná kyselina, dusičná kyselina, sírová kyselina, šťavelová kyselina, mléčná kyselina, vinná kyselina, octová kyselina, salicylová kyselina, benzoová kyselina, mravenčí kyselina, propionová kyselina, pivalová kyselina, diethyl-octová kyselina, malonová kyselina, jantarová kyselina, pimelová kyselina, fumarová kyselina, maleinová kyselina, jablečná 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 prostředí.

Za účelem výroby sloučenin obecného vzorce I se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V

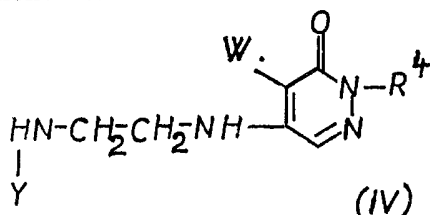


v němž

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají shora uvedené významy,  
a  
Z znamená skupinu



přičemž Hal znamená atom halogenu, zejména chloru nebo bromu, se sloučeninou obecného vzorce IV



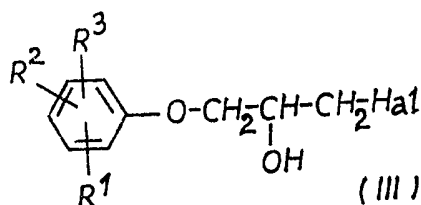
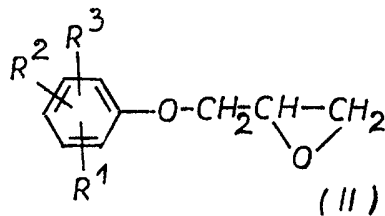
v němž

$R^4$  a W mají shora uvedené významy a Y znamená vodík nebo hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek, a ze získané sloučeniny se potom hydrogenolýzou odštěpí přítomný hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek a získaná sloučenina se popřípadě převede působením kyseliny na adiční sůl s kyselinou.

Četné hydrogenolyticky odštěpitelné zbytky jsou již dlouhou dobu známé a velmi dobře slouží například v oblasti syntézy peptidů. Velmi instruktivní práce a přehledy zveřejnili zejména R. A. Boissonnas a G. Preitner, *Helvetica Chimica Acta*, sv. 36, str. 875 (1953) a R. A. Boissonnas, *Advances in Organic Chemistry* sv. 3, str. 159 a další (1963) s četnými odkazy na původní literaturu.

Jako příklady hydrogenolyticky odštěpitelných zbytků lze uvést zejména ve fenylovém jádře methylovou skupinou, methoxy-skupinou, chlorem nebo fenylazoskupinou substituovanou benzylovou skupinu.

Místo jednotné sloučeniny obecného vzorce V je možno používat také směs sloučenin obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III



přičemž sloučenina obecného vzorce III je ve fenylovém jádře substituována stejnými substituenty jako sloučenina obecného vzorce II, a

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají shora uvedené významy a Hal znamená atom halogenu, zejména chloru nebo bromu.

Reakce sloučenin obecných vzorců IV a V se obvykle provádí ve vhodném rozpouštědle nebo dispergačním prostředku, ve kterém se reakční složky rozpouštějí, popřípadě suspendují. Takovými rozpouštědly nebo dispergačními prostředky jsou například voda, aromatické uhlovodíky, jako například benzen, toluen, xylen; ketony, jako například aceton, methylethylketon; halogenované uhlovodíky, jako například chloroform, tetrachlormethan, chlorbenzen, methylenchlorid, ethery, jako například tetrahydrofuran a dioxan; sulfoxidy, jako například dimethylsulfoxid; terciární amidy kyseliny, 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. Výhodné jsou alkoholy s 1 až 4 atomy uhlíku. Reakce se provádí při teplotách od 20 °C až do teploty varu použitého rozpouštědla nebo dispergačního prostředku pod zpětným chladičem. Reakce probíhá často při teplotách od 60 do 100 °C.

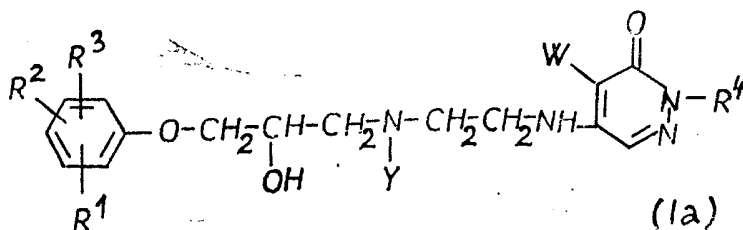
Může být účelné používat výchozí sloučeninu obecného vzorce IV v až desetinásobku nebo popřípadě v ještě vyšším molárním nadbytku nebo/a přidávat reakční složky obecného vzorce II a III v rozpuštěném nebo suspendovaném stavu k rozpuštěné popřípadě k suspendované reakční složce obecného vzorce IV.

Molární poměr mezi sloučeninami obecného vzorce II popřípadě III a IV může tudíž činit 1 : 1 až 1 : 10 a popřípadě ještě více. Za přítomnosti sloučeniny obecného vzorce III lze reakci provádět také v přítomnosti činidel vázajících kyselinu, jako uhličitanu draselného, uhličitanu sodného, triethylaminu a podobně.

Bez činidel vázajících kyselinu se pak získávají obvykle hydrohalogenidy v případě, že Y = vodík, sloučenin obecného vzorce I.

Reakce epoxidů popřípadě halogenhydridů se sloučeninami, které obsahují aminoskupiny a podmínky, za kterých se tato reakce účelně provádí, jsou o sobě známé. Souborné údaje se nachází v publikaci Houben-Weyl, 4. vydání (1965), sv. XI/1, str. 24 až 74, jakož i 314 až 324.

Při reakci sloučenin obecného vzorce IV a V se získají v případě, že v obecném vzorci IV znamená Y hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek, například benzylový zbytek, nejprve sloučeniny obecného vzorce Ia



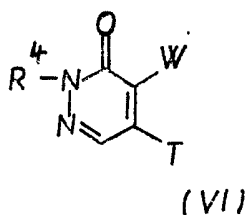
v němž

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $W$  mají shora uvedené významy a

$Y$  znamená hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek.

Hydrohalogenidy sloučenin obecného vzorce Ia se získají při použití sloučenin obecného vzorce III a v nepřítomnosti činidel vázajících kyseliny. Převodění sloučenin obecného vzorce Ia popřípadě jejich hydrohalogenidů na sloučeniny obecného vzorce I se provádí hydrogenolytickým odštěpením zbytku  $Y$  podle obvyklých postupů. Přitom se sloučenina obecného vzorce Ia popřípadě její hydrohalogenidy rozpustí nebo suspendují ve vhodném rozpouštědle, jako například v alkanolu, etheru nebo uhlovodíku, jako ethanolu, dioxanu, toluenu, xylenu atd., a v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako například paládia na uhlí se při teplotách od teploty místnosti ( $20^\circ\text{C}$ ) až do teploty varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem působí vodíkem. Po odfiltrování katalyzátoru je možno izolovat sloučeninu obecného vzorce I. Hydrogenolytické odštěpení zbytku  $Y$  se provádí většinou již při teplotě místnosti ( $20^\circ\text{C}$ ).

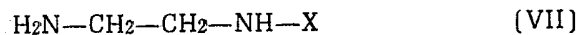
Výchozí látky obecného vzorce IV lze vyrábět reakcí sloučenin obecného vzorce VI



v němž

$R^4$  a  $W$  mají shora uvedený význam, a

$T$  znamená chlor nebo brom, se sloučeninou obecného vzorce VII



v němž

$X$  znamená hydrolyticky odštěpitelný zbytek chránicí skupiny nebo zbytek  $Y$  (= vodík nebo hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek).

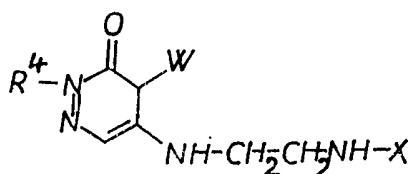
Hydrolyticky odštěpitelným zbytkem je například acetylový zbytek nebo jiný acylový zbytek, tj. zbytek odvozuující se od alifatické, aromatické nebo aralifatické karboxylové kyseliny odštěpením hydroxylové skupiny.

Hydrogenolyticky odštěpitelným zbytkem je, jak již bylo uvedeno, například benzylový zbytek nebo benzoxykarbonylový zbytek.

Reakce sloučenin obecného vzorce VI se sloučeninami obecného vzorce VII se provádí obvykle ve vhodném rozpouštědle nebo dispergátoru, ve kterém jsou reakční složky rozpouštěny nebo suspendovány, jako například v benzenu, toluenu, xylenu, chloroformu, methylenchloridu, tetrachlormethanu, diethyletheru, dioxanu, tetrahydrofuranu, dimethylsulfoxidu, acetonu, methylethylketonu, dimethylformamidu,  $N$ -methylpyrrolidonu atd. Molární poměr mezi sloučeninami obecných vzorců VI a VII může činit 1 : 1 až 1 : 10 a popřípadě ještě více. Reakce se může provádět při teplotě místnosti nebo se může urychlit použitím tepla nebo se použitím tepla může ukončit, například zahříváním na teplotu od  $80$  do  $110^\circ\text{C}$ .

Znamená-li při reakci sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VII symbol  $X$  vodík, pak se sloučenina obecného vzorce VII používá účelně v nadbytku, v některých případech také jako rozpouštědlo. Znamená-li při reakci sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VII symbol  $X$  hydrolyticky nebo hydrogenolyticky odštěpitelnou chránicí skupinu a používají-li se obě reakční složky v ekvimolárním množství, pak se reakce provádí účelně v přítomnosti činidel vázajících kyselinu, jako například uhličitanu draselného, uhličitanu sodného, triethylaminu atd.

Znamená-li při reakci sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VII symbol  $X$  chránicí skupinu, pak vznikne nejprve sloučenina obecného vzorce VIII

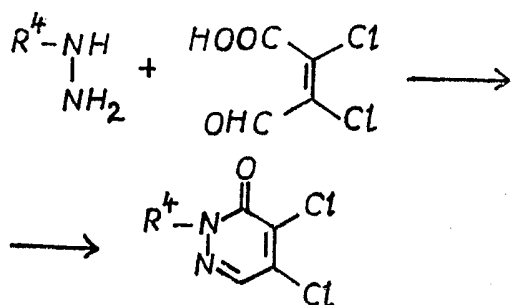


(VIII)

v němž

$R^4$ ,  $X$  a  $W$  mají shora uvedené významy, ze které se odštěpením chránicí skupiny  $X$  obvyklými metodami, například když  $X$  znamená acylovou skupinu, hydrolýzou nebo když  $X$  znamená hydrogenolyticky odštěpitelnou skupinu, hydrogenolýzou, získá sloučenina obecného vzorce IV, v němž  $Y$  znamená vodík.

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 chlor nebo brom, snadno z derivátů hydrazinu reakcí s mukochlorovou kyselinou, mukobromovou kyselinou nebo s odpovídajícím chlor-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 publikaci 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 alkyldiaminů obecného vzorce I se mohou získávat dělením odpovídajících racemických alkyldiaminů 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, a konečně se ze solí uvolní pomocí báze opticky aktivní alkyldiamin. Opticky aktivní sloučeniny obecné-

ho vzorce I se mohou získat také tím, že se používají opticky aktivní výchozí sloučeniny vzorce III. Tyto opticky aktivní výchozí sloučeniny se získají známým způsobem štěpením racemátu z opticky inaktivních sloučenin vzorce III.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami, které se vyrábějí postupem podle vynálezu, mají cenné farmaceutické vlastnosti. Zejména mají silně výrazný  $\beta$ -adrenalytický účinek, který je navíc kardioselektivní, tzn., že sloučeniny mají vyšší stupeň specifity při blokování kardiálních  $\beta$ -receptorů než periferních  $\beta$ -receptorů, například  $\beta$ -receptorů bronchiálního svalu. Kromě toho mají tyto sloučeniny zčásti silné  $\alpha$ -lytické účinky, antiarytmické účinky a mají schopnost snižovat krevní tlak. Hodí se tudíž například k léčení nebo k profylaxi srdečních potíží a srdečních chorob, jako angíny srdeční (*Angina pectoris*) a srdečních arytmí, dále k léčení vysokého krevního tlaku, aniž by přitom 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 28 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, vazelina atd. Jako přísady se mohou používat například smáčedla, prostředky umožňující rozpad, konzervační prostředky atd.

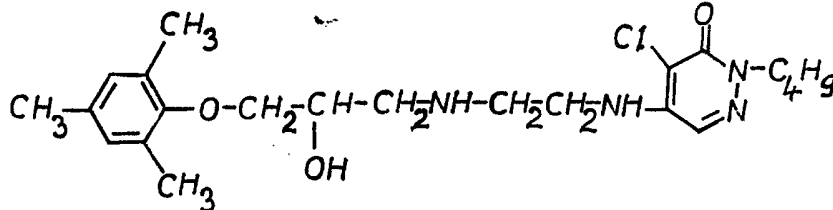
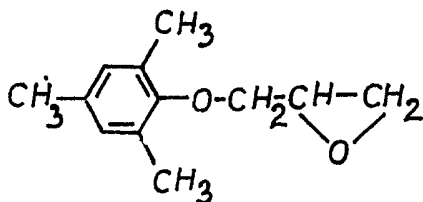
Farmaceutické přípravky mohou být například ve formě tablet, kapslí, vodných nebo olejovitých roztoků nebo suspenzí, emulzí, injekčně aplikovatelných vodných nebo olejovitých roztoků nebo suspenzí, dispergovatelných prášků nebo aerosolových směsí. Farmaceutické přípravky mohou vedle sloučenin obecného vzorce I obsahovat také ještě jednu nebo několik dalších farmaceuticky účinných látek, například uklidňující prostředky, jako například Luminal, Meprobat, Chlorpromazin a benzodiazepinová sedativa, jako například Diazepam nebo Chlordiazepoxid; vasodilatátory, jako například glycerintrinitrát, pentaerythritetranitrat a Carbochromy; diuretika, jako například Chlorothiazid; prostředky k tonisaci srdce, jako například digitalové přípravky; hypotensiva, jako například alkaloidy z *rauwolfie* a Guanethidin; bronchodilatátory a sympatomimetické prostředky, jako napří-

klad Isoprenalin, Osciprenalin, adrenalin a efedrin;  $\alpha$ -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 1

3,8 g 2',4',6'-trimethylfenylglycidetheru vzorce



Teplota tání: 137 °C.

Analýza: pro  $C_{22}H_{33}ClN_4O_3$

vypočteno:

60,5 % C, 7,6 % H, 8,1 % Cl, 12,8 % N,  
11,0 % O;

nalezeno:

60,2 % C, 7,4 % H, 8,3 % Cl, 12,7 % N,  
11,3 % O.

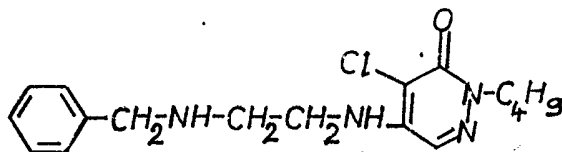
Výtěžek: 68 % teorie.

N-benzyl-N'-[2-butyl-3-oxo-4-chlor-5-pyridazyl]ethylenediamin, který se používá jako výchozí látka, se může získat reakcí 2-butyl-4,5-dichlorpyridazin-3-onu s benzylethylenediaminem v přítomnosti 1 mol uhlíčitanu draselného ve vroucím toluenu.

#### Příklad 2

2 g N-[4-chlor-3-oxopyridaz-5-yl]ethylenediaminu vzorce

se společně se 7 g N-benzyl-N'-[2-butyl-3-oxo-4-chlor-5-pyridazyl]ethylenediaminu vzorce

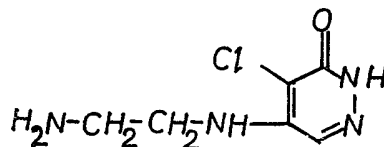


zahřívá 1 hodinu v 80 ml ethanolu k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs ochladí a roztok se zahustí ve vakuu.

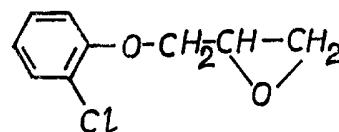
Zbytek se bez čištění rozpustí ve 120 ml dioxanu a potom se provádí hydrogenace vodíkem v přítomnosti paládia na uhlí při teplotě místnosti.

Potom se směs zfiltruje, filtrát se zahustí ve vakuu a zbytek se překrystaluje z ethanolu.

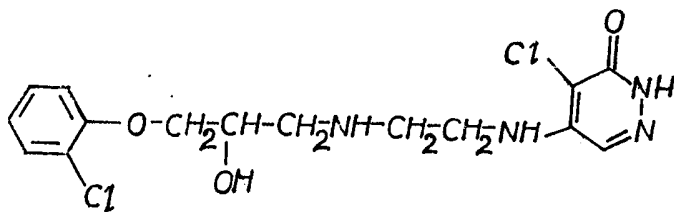
Takto se získá N-[3-(2',4',6'-trimethylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[2-butyl-3-oxo-4-chlor-5-pyridazyl]ethylenediamin vzorce



a 1,95 g o-chlorfenylglycidetheru vzorce



se míchá ve 20 ml bezvodého ethanolu nejdříve 24 hodin při teplotě místnosti a potom ještě 40 hodin za varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs ochladí a vyloučená sraženina se odfiltruje. Zbytek na filtru se znovu překrystaluje z ethanolu. Získá se 3,1 g (asi 78,3 % teorie) N-[3-(o-chlorfenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[4-chlor-3-oxopyridaz-5-yl]ethylenediaminu vzorce



o teplotě tání 170 až 172 °C.

Analýza: pro  $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O_3$

vypočteno:

48,24 % C, 4,86 % H, 19,02 % Cl,  
15,01 % N, 12,86 % O;

nalezeno:

48,3 % C, 4,8 % H, 19,2 % Cl,  
15,5 % N, 12,6 % O.

N-[4-chlor-3-oxopyridaz-5-yl]ethylendiamin, který se používá ve shora uvedeném příkladu jako výchozí látka, se vyrobí následujícím způsobem:

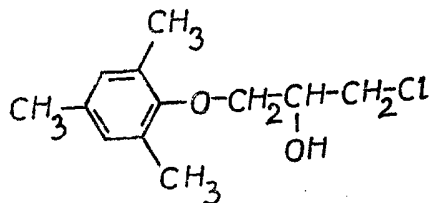
K roztoku 400 g ethylenaminu ve 100 ml absolutního ethanolu se přidá 11 g 4,5-dichlorpyridazin-3-onu a směs se zahřívá v autoklávu 12 hodin na 120 °C.

Po ochlazení se získaný roztok odpaří k suchu a zbytek se překrystaluje ze směsi ethanolu a vody.

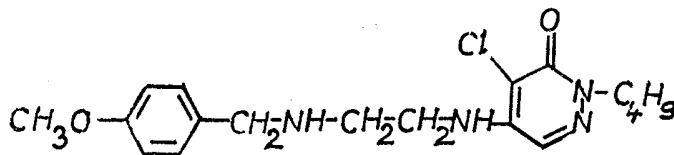
Výtěžek: 9 g (asi 71,6 % teorie).

Příklad 3

4,5 g 1-(2,4,6-trimethylfenoxy)-3-chlorpropan-2-olu vzorce



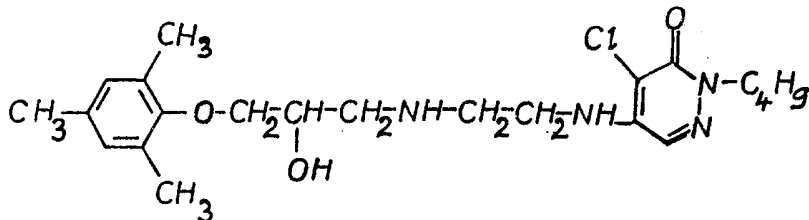
se zahřívá společně s 7,6 g N-(p-methoxybenzyl)-N'-[2-butyl-3-oxo-4-chlorpyridaz-5-yl]ethylendiaminu vzorce



a 2,7 g uhličitanu draselného k varu pod zpětným chladičem v 80 ml ethanolu po dobu 1 hodiny. Reakční směs se potom ochladí a roztok se zahustí ve vakuu. Zbytek se digeruje 3krát vždy s 20 ml studené vody, vysuší se ve vakuu a bez čištění se rozpustí ve 120 ml dioxanu a potom se hydrogenuje

při teplotě místnosti vodíkem v přítomnosti paládia na aktivním uhlí. Směs se potom odsaje na filtru, filtrát se zahustí ve vakuu a zbytek se překrystaluje z ethanolu.

Získá se N-[3-(2',4',6'-trimethylfenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[2-butyl-3-oxo-4-chlorpyridaz-5-yl]ethylendiamin vzorce



Teplota tání: 137 °C.

Analýza: pro  $C_{22}H_{33}ClN_4O_3$

vypočteno:

60,5 % C, 7,6 % H, 8,1 % Cl, 12,8 % N,  
11,0 % O;

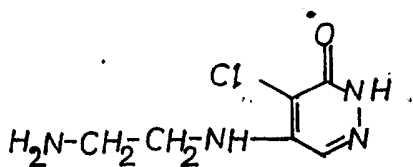
nalezeno:

60,3 % C, 7,5 % H, 8,3 % Cl, 12,6 % N,  
11,2 % O.

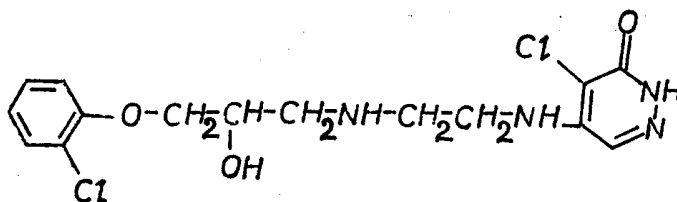
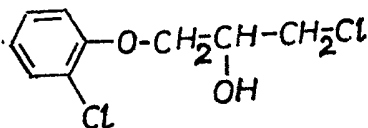
Výtěžek: 71 % teorie.

Příklad 4

2 g N-[4-chlor-3-oxopyridaz-5-yl]ethylendiaminu vzorce



a 2,34 g 1-[o-chlorfenyl]-3-chlorpropan-2-olu vzorce



o teplotě tání 171 až 172 °C.

Analýza: pro  $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O_3$

vypočteno:

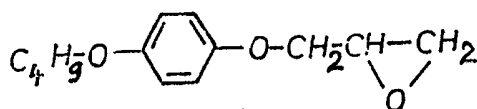
48,24 % C, 4,86 % H, 19,02 % Cl,  
15,01 % N, 12,86 % O;

nalezeno:

48,4 % C, 4,9 % H, 19,0 % Cl,  
15,2 % N, 12,6 % O.

#### Příklad 5

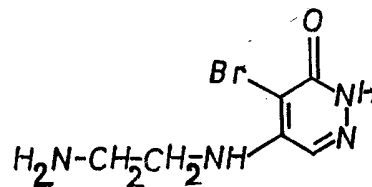
4,4 g 4-n-butoxyfenylglycidetheru vzorce



a 5,6 g N-[3-oxo-4-bromopyridaz-5-yl]ethylenediaminu vzorce

a 0,72 g ethoxidu sodného se míchá ve 20 mililitrech bezvodého ethanolu, na začátku po dobu 24 hodin při teplotě místnosti a potom za varu pod zpětným chladičem dalších 40 hodin. Potom se reakční směs ochladí a sraženina se odfiltruje za odsávání. Zbytek na filtru se dvakrát digeruje vždy s 10 ml vody, odsaje se a vysuší se. Potom se překrystaluje z ethanolu.

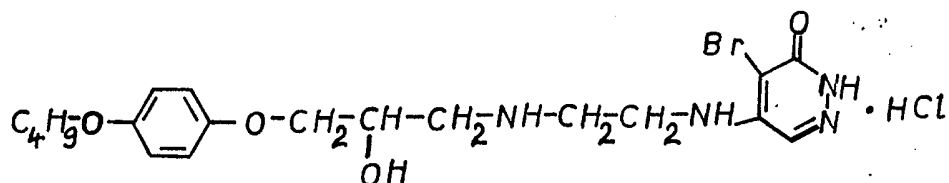
Získá se 2,9 g (tj. asi 73,2 % teorie) N-[3-(o-chlorfenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[4-chlor-3-oxopyridaz-5-yl]ethylenediaminu vzorce



se zahřívá v 80 ml ethanolu 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom ochladí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získaný zbytek se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu, ethylacetátový roztok se promyje vodou a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Přikapáním alkoholického chlorovodíku k vysušenému ethylacetátovému roztoku se ve formě hydrochloridu vysráží reakční produkt. Získaná sraženina se odsaje, promyje se malým množstvím ethylacetátu a dvakrát se překrystaluje z ethanolu.

Výtěžek:

7,0 g (tj. asi 71 % teorie) N-[3-(4-butoxyfenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[3-oxo-4-bromopyridaz-5-yl]ethylenediaminhydrochloridu vzorce



Teplota tání: 221 °C.

Analýza: pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{ClBr}$

vypočteno:

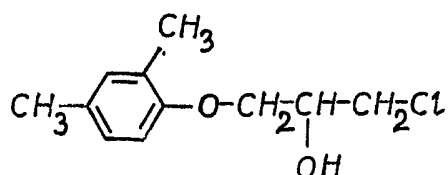
46,4 % C, 5,74 % H, 11,4 % N, 13,02 % O,  
23,5 % celkového halogenu;

nalezeno:

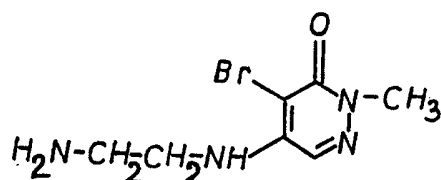
46,5 % C, 5,70 % H, 11,5 % N, 12,2 % O,  
23,4 % celkového halogenu.

#### Příklad 6

4,3 g 1-(2,4-dimethylfenoxy)-3-chlorpropan-2-olu vzorce



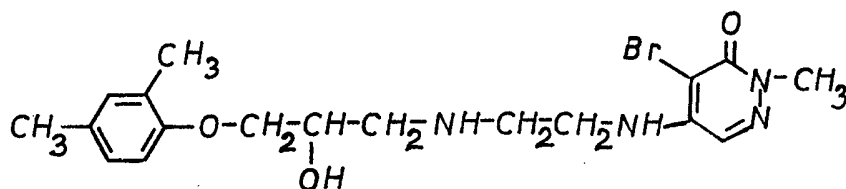
5,9 g N-[2-methyl-3-oxo-4-brompyridaz-5-yl]ethyldiaminu vzorce



2,1 g uhličitanu draselného a 100 ml ethanolu se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 35 až 40 °C, potom se směs během jedné hodiny zahřeje na teplotu varu a poté se vaří ještě 1 hodinu pod zpětným chladičem. Reakční směs se za horka zfiltruje, potom se ochladí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získaný zbytek se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu, roztok se promyje vodou a vysuší se síranem hořečnatým (bezvodým). Přikapáním alkoholického roztoku chlorovodíkové kyseliny k vysušenému ethylacetátovému roztoku se vysráží reakční produkt ve formě hydrochloridu. Získaná sraženina se odfiltruje, promyje se malým množstvím ethylacetátu a dvakrát se překrystaluje z ethanolu.

Získaný hydrochlorid se roztírá v moždíři s 25 ml 2N roztoku uhličitanu sodného a digeruje se 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se suspenze zfiltruje, promyje se vodou (destilovanou) do neutrální reakce a zbytek na filtru se vysuší.

Získá se 5,3 g (asi 57 % teorie) N-[3-(2,4-dimethylfenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[2-methyl-3-oxo-4-brompyridaz-5-yl]ethyldiaminu vzorce



Teplota tání: 87 °C.

Analýza: pro  $C_{18}H_{25}N_4O_3Br$

vypočteno:

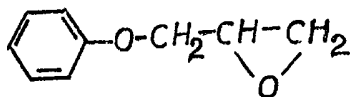
50,8 % C, 5,9 % H, 13,2 % N, 11,3 % O,  
18,8 % Br;

nalezeno:

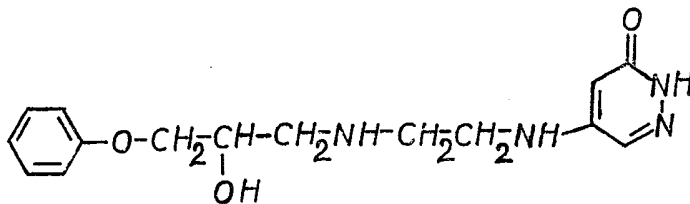
51,0 % C, 6,0 % H, 13,0 % N, 11,1 % O,  
18,5 % Br.

#### Příklad 7

3,0 g fenylglycidetheru vzorce



a 3,7 g N-[3-oxopyridaz-5-yl]ethylendiaminu vzorce



o teplotě tání 151 až 153 °C.

Analýza: pro  $C_{15}H_{20}N_4O_3$

vypočteno:

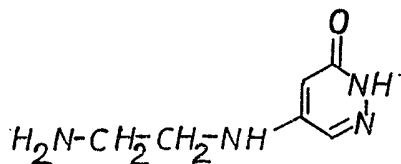
59,2 % C, 6,6 % H, 18,4 % N, 15,8 % O;

nalezeno:

59,5 % C, 6,7 % H, 18,1 % N, 15,5 % O.

N-[3-oxopyridaz-5-yl]ethylendiamin, který se používá při tomto postupu jako výchozí látka, se může vyrobit následujícím způsobem:

15 g N-[3-oxo-4-chlorpyridaz-5-yl]ethylendiaminu se rozpustí ve 400 ml methanolu, k roztoku se přidá 1,5 g paládium na uhlí (10%) a provádí se hydrogenace při teplotě místnosti v třepací aparatuře působením vodíku za atmosférického tlaku. Když již nedochází k další spotřebě vodíku, přidá se k reakční směsi tolik vody, až se reakční produkt zcela rozpustí. Potom se od reakční směsi odfiltruje katalyzátor a čirý filtrát se dále zahustí. Získaný pevný produkt se znovu odfiltruje a překrystaluje se ze směsi ethanolu a vody 50 : 50.

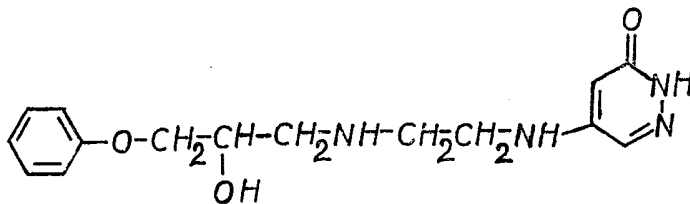


se zahřívá v 80 ml ethanolu 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom ochladí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získaný zbytek se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu, roztok se promyje vodou a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým.

Přikapáním alkoholického roztoku chlorovodíkové kyseliny 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.

Získaný hydrochlorid se roztírá v moždíři s 25 ml 2N roztoku uhličitany sodného a digeruje se 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se suspenze zfiltruje, promyje se destilovanou vodou do neutrální reakce a zbytek na filtru se vysuší.

Získá se 3,7 g (tj. asi 61 % teorie) N-[3-fenoxy-2-hydroxypropyl]-N'-[3-oxopyridaz-5-yl]ethylendiaminu vzorce



Výtěžek:

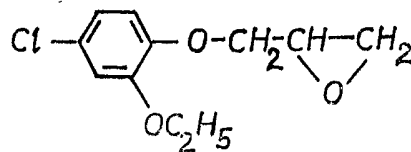
11,4 g (tj. asi 75 % teorie) N-[3-oxo-4-chlorpyridaz-5-yl]ethylendiamin-hydrochloridu.

Teplota tání: 335 °C.

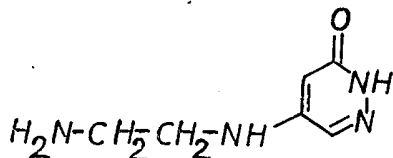
Volnou bázi lze z hydrochloridu získat reakcí se zředěným roztokem uhličitany sodného při teplotě místnosti.

#### Příklad 8

4,6 g 4-chlor-2-ethoxyfenylglycidetheru vzorce



a 3,7 g N-[3-oxopyridaz-5-yl]ethylendiaminu  
vzorce

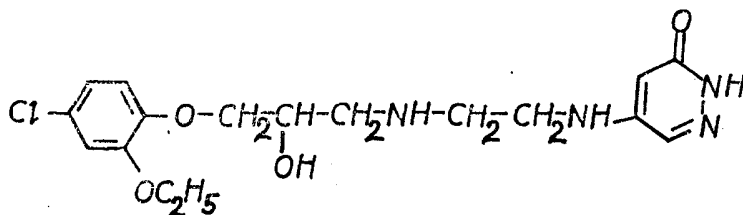


se zahřívá v 80 ml ethanolu 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom ochladí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získaný zbytek se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu, ethylacetátový roztok se promyje vodou a vysuší se bezvodým síranem

hořečnatým. Přikapáním alkoholického roztoku chlorovodíkové kyseliny 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. Získaný hydrochlorid se roztírá v moždíři s 25 ml 2N roztoku uhličitanu sodného a digeruje se 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se suspenze zfiltruje, zbytek na filtru se promyje vodou do neutrální reakce a potom se zbytek na filtru vysuší.

Získá se 4,8 g (tj. asi 65 % teorie) N-[3-(4-chlor-2-ethoxyfenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[3-oxopyridaz-5-yl]ethylendiaminu vzorce



o teplotě tání 168 °C.

Analýza: pro C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl

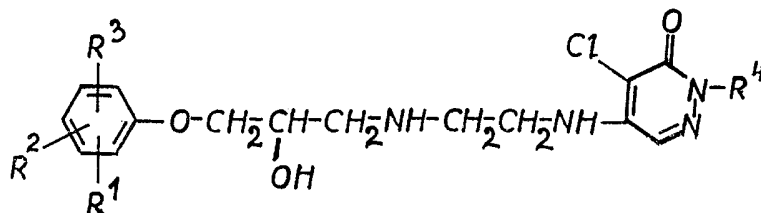
vypočteno:

55,63 % C, 6,32 % H, 15,27 % N,  
13,09 % O, 9,68 % Cl;

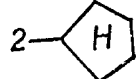
nalezeno:

55,7 % C, 6,4 % H, 15,2 % N,  
13,0 % O, 9,5 % Cl.

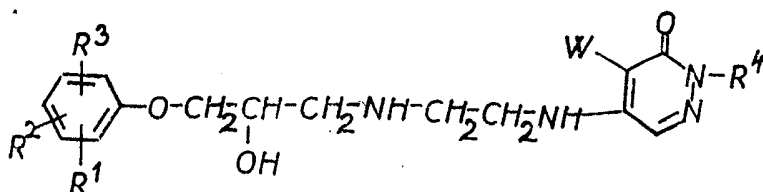
Odpovídajícím způsobem jako je popsán v příkladech 1 až 8 se vyrobí sloučeniny, které jsou uvedeny v následující tabulce:



| R <sup>1</sup>                    | R <sup>2</sup>     | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup>                 | teplota tání |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|--------------|
| 4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H                  | H                  | -CH <sub>3</sub>               | 92 °C        |
| 2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H                  | H                  | H                              | 185 °C       |
|                                   |                    |                    |                                | hydrochlorid |
| 2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H                  | H                  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 83 °C        |
| 4-OCH <sub>3</sub>                | H                  | H                  | H                              | 213 °C       |
|                                   |                    |                    |                                | hydrochlorid |
| 4-OC <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | H                  | H                  | H                              | 223 °C       |
|                                   |                    |                    |                                | hydrochlorid |
| 2-CH <sub>3</sub>                 | H                  | H                  | H                              | 228 °C       |
|                                   |                    |                    |                                | hydrochlorid |
| H                                 | H                  | H                  | H                              | 198 °C       |
|                                   |                    |                    |                                | hydrochlorid |
| 4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H                  | H                  | H                              | 210 °C       |
|                                   |                    |                    |                                | hydrochlorid |
| 3-OCH <sub>3</sub>                | H                  | H                  | H                              | 213 °C       |
|                                   |                    |                    |                                | hydrochlorid |
| 3-OCH <sub>3</sub>                | 4-OCH <sub>3</sub> | 5-OCH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub>               | 69 °C        |
| 2-OCH <sub>3</sub>                | 3-OCH <sub>3</sub> | 4-OCH <sub>3</sub> | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 199 °C       |
|                                   |                    |                    |                                | hydrochlorid |

| R <sup>1</sup>                                                                                            | R <sup>2</sup>                        | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>                 | teplota tání           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------|--------------------------------|------------------------|
| 2-                       | H                                     | H              | H                              | 224 °C                 |
| 2-OCH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                                                                    | H                                     | H              | -CH <sub>3</sub>               | hydrochlorid<br>111 °C |
| 2-                       | H                                     | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 109 °C                 |
| 2-OCH <sub>3</sub>                                                                                        | 6-OCH <sub>3</sub>                    | H              | H                              | 218 °C                 |
| 4-NH-CO-CH <sub>3</sub>                                                                                   | H                                     | H              | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | hydrochlorid<br>197 °C |
| 2-O-CH <sub>2</sub> -C≡CH                                                                                 | H                                     | H              | -CH <sub>3</sub>               | hydrochlorid<br>121 °C |
| 4-NH-CO-NH <sub>2</sub>                                                                                   | H                                     | H              | H                              | 113 °C                 |
| 2-                       | H                                     | H              | H                              | 68 °C                  |
| 4-NH-CO-N                | H                                     | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 219 °C                 |
| 4-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>                                                                      | H                                     | H              | H                              | hydrochlorid<br>117 °C |
| 4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                                                        | H                                     | H              | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 71 °C                  |
| 2-CO-CH <sub>3</sub>                                                                                      | H                                     | H              | H                              | 193 °C                 |
| 2-CH <sub>2</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                         | H                                     | H              | -CH <sub>3</sub>               | hydrochlorid<br>211 °C |
| 4-NH-CO-NH-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                                  | H                                     | H              | H                              | hydrochlorid<br>217 °C |
| 4-NH-CO-NH-            | H                                     | H              | H                              | 119 °C                 |
| 4-NH-CO-NH-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                                                            | H                                     | H              | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 231 °C                 |
| 2-Cl                                                                                                      | 6-Cl                                  | H              | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | hydrochlorid<br>101 °C |
| 2-CH <sub>3</sub>                                                                                         | 4-CH <sub>3</sub>                     | H              | -CH <sub>3</sub>               | 74 °C                  |
| 2-CH <sub>3</sub>                                                                                         | 6-CH <sub>3</sub>                     | H              | H                              | 198 °C                 |
| 4-OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                          | H                                     | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | hydrochlorid<br>206 °C |
| 4-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH                                                                   | H                                     | H              | -CH <sub>3</sub>               | 89 °C                  |
| 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                                           | H                                     | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 102 °C                 |
| 2-OCH <sub>3</sub>                                                                                        | 4-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> | H              | -CH <sub>3</sub>               | 107 °C                 |
| 3-CF <sub>3</sub>                                                                                         | H                                     | H              | H                              | 216 °C                 |
| 4-OH                                                                                                      | H                                     | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | hydrochlorid<br>122 °C |
| 2-Cl                                                                                                      | H-Cl                                  | H              | H                              | 199 °C                 |
| 4-O-CH <sub>2</sub> -  | H                                     | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | hydrochlorid<br>204 °C |
| 4-NO <sub>2</sub>                                                                                         | H                                     | H              | H                              | 57 °C                  |
| 2-Cl                                                                                                      | 4-Cl                                  | H              | -CH <sub>3</sub>               | 87 °C                  |
| 4-Br                                                                                                      | H                                     | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 223 °C                 |
| 2-                     | H                                     | H              | H                              | hydrochlorid<br>196 °C |
| 2-CH <sub>3</sub>                                                                                         | 4-NO <sub>2</sub>                     | H              | H                              | 112 °C                 |

| R <sup>1</sup>                                                                                | R <sup>2</sup>                                                                           | R <sup>3</sup>                                                                           | R <sup>4</sup>                 | teplota tání           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| 3-CH <sub>3</sub>                                                                             | 4-Cl                                                                                     | H                                                                                        | —C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 208 °C<br>hydrochlorid |
| 2-CH <sub>2</sub> —C≡CH                                                                       | H                                                                                        | H                                                                                        | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 74 °C                  |
| 2-CH <sub>3</sub>                                                                             | 3-CH <sub>3</sub>                                                                        | 5-CH <sub>3</sub>                                                                        | —C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 121 °C                 |
| 2-CH <sub>3</sub>                                                                             | 4-CH <sub>3</sub>                                                                        | 5-Cl                                                                                     | CH <sub>3</sub>                | 182 °C<br>hydrochlorid |
| 2-CH <sub>3</sub>                                                                             | 6-CH <sub>3</sub>                                                                        | 4-NO <sub>2</sub>                                                                        | H                              | 208 °C<br>hydrochlorid |
| 2-OCH <sub>3</sub>                                                                            | 4-Cl                                                                                     | 5-NO <sub>2</sub>                                                                        | H                              | 178 °C<br>hydrochlorid |
| 2-Cl                                                                                          | 4-Cl                                                                                     | 5-OCH <sub>3</sub>                                                                       | H                              | 172 °C<br>hydrochlorid |
| 4-NH—CO—NH—CH <sub>3</sub>                                                                    | 2-CH <sub>3</sub>                                                                        | H                                                                                        | CH <sub>3</sub>                | 210 °C<br>hydrochlorid |
| 4-NH—CO—NH—CH <sub>3</sub>                                                                    | H                                                                                        | H                                                                                        | H                              | 225 °C<br>hydrochlorid |
| 4-NH—CO—NH—C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>                                                     | H                                                                                        | H                                                                                        | H                              | 202 °C<br>hydrochlorid |
| 4-NH—CO—NH—CH <sub>2</sub> —CH=CH—CH <sub>3</sub>                                             | H                                                                                        | H                                                                                        | H                              | 210 °C<br>hydrochlorid |
| 3-NH—CO—NH—  | H                                                                                        | H                                                                                        | H                              | 191 °C<br>hydrochlorid |
| 4-O—         | H                                                                                        | H                                                                                        | H                              | 192 °C<br>hydrochlorid |
| 4-O—        | 2-CH <sub>3</sub>                                                                        | H                                                                                        | H                              | 179 °C<br>hydrochlorid |
| 4-O—       | H                                                                                        | H                                                                                        | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 166 °C<br>hydrochlorid |
| 4-Cl                                                                                          | 3-O—  | H                                                                                        | —CH <sub>3</sub>               | 182 °C<br>hydrochlorid |
| 4-Cl                                                                                          | 5-O—  | 2-Cl                                                                                     | H                              | 198 °C<br>hydrochlorid |
| 4-Cl                                                                                          | 2-CH <sub>3</sub>                                                                        | 5-O—  | H                              | 211 °C<br>hydrochlorid |
| 4-O—       | H                                                                                        | H                                                                                        | H                              | 186 °C<br>hydrochlorid |



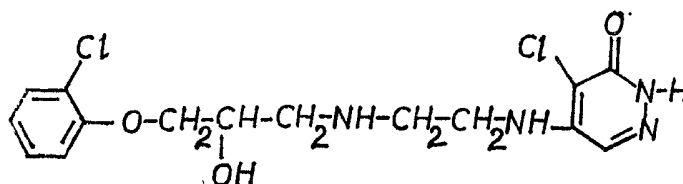
| $R^1$                                                                                                                   | $R^2$              | $R^3$ | $R^4$            | W  | teplota tání                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|------------------|----|------------------------------|
| 4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                                                                        | H                  | H     | H                | Br | 221 °C                       |
| 2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                                                                                 | H                  | H     | H                | Br | hydrochlorid<br>166 °C — HCl |
| 4-NH-CO-N                              | H                  | H     | H                | Br | 208 °C — HCl                 |
| 2-O-CH <sub>2</sub> -C≡CH                                                                                               | H                  | H     | H                | Br | 188 °C — HCl                 |
| 2-CH <sub>3</sub>                                                                                                       | 4-CH <sub>3</sub>  | H     | CH <sub>3</sub>  | Br | 87 °C                        |
| 2-Cl                                                                                                                    | H                  | H     | H                | Br | 159 °C                       |
| 3-OCH <sub>3</sub>                                                                                                      | H                  | H     | H                | Br | 162 °C                       |
| 2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | H                  | H     | H                | Br | 200 °C — HCl                 |
| 2-Cl                                                                                                                    | H                  | H     | H                | H  | 143 °C                       |
| 3-CH <sub>3</sub> O                                                                                                     | H                  | H     | H                | H  | 149 °C                       |
| 2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 4-Cl               | H     | H                | H  | 168 °C                       |
| 2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                                                                                 | 4-OCH <sub>3</sub> | H     | H                | H  | 154 °C<br>198 °C             |
| 2-F                                                                                                                     | H                  | H     | H                | Cl | hydrochlorid<br>212 °C       |
| 4-F                                                                                                                     | H                  | H     | -CH <sub>3</sub> | Br | hydrochlorid                 |
| 4-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>  | H                  | H     | H                | Cl | 231 °C<br>hydrochlorid       |
| 4-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>  | H                  | H     | H                | H  | 195 °C<br>hydrochlorid       |
| 4-NH-CO-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                                                  | H                  | H     | H                | Cl | 280 °C<br>hydrochlorid       |
| 4-NH-CO-N                            | H                  | H     | H                | Cl | 276 °C<br>hydrochlorid       |
| 4-NH-CO-N                            | H                  | H     | H                | Cl | 275 °C<br>hydrochlorid       |
| 3-OH                                                                                                                    | 4-OH               | H     | H                | Cl | 188 °C                       |

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,

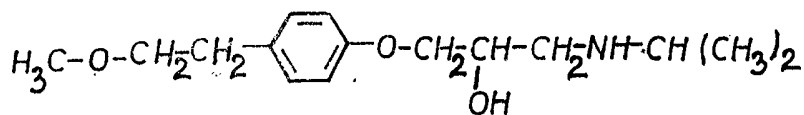
tj. Metoprololem, je patrná z následujících farmakologických srovnávacích testů.

Vzorce srovnávaných sloučenin

1. Sloučenina podle vynálezu



## 2. Metoprolol



## 1. Účinek na krevní oběh narkotizovaného psa

1.1 Blokáda  $\beta$ -receptorů

Na psu narkotizovaném pentobarbitalem potlačuje sloučenina podle vynálezu vzestup kontraktility a vzestup srdeční frekvence podmíněný isoprenalinem pomocí  $\text{ED}_{50}$  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 je denáctkrát silnější než Propanolol).

Srovnání potlačení kardiálních  $\beta$ -receptorů s potlačením  $\beta$ -receptorů krevních cév  $\text{ED}_{50}$  [srdce] ku  $\text{ED}_{50}$  [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  $-1191$  dyn. s.  $\text{cm}^{-5}$ , Metoprolol  $-135$

dyn. s.  $\text{cm}^{-5}$ ), aniž by byl doprovázen zmenšením kontraktility srdce, které se u Metoprololu zvláště ve vyšších dávkách výrazně vyskytuje.

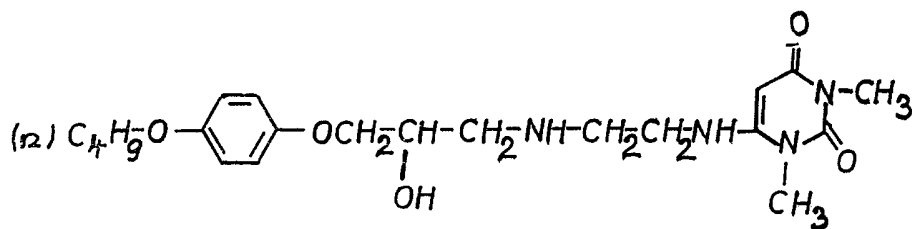
Poklesu kontraktility a srdečního výkonu se zabraňuje v případě sloučeniny podle vynálezu vlastním mírným sympatomimetickým účinkem (ISA), který představuje asi 1/3 hodnoty Pindololu.

Sloučenina podle vynálezu má tudíž příznivější hemodynamický účinek než Metoprolol, vzhledem k tomu, že přes pokles hodnoty TRP 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 ( $\Delta \text{BD}_s -800$  Pa,  $\Delta \text{BD}_d -400$  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 2819629 hodnoty farmakologických účinků, které jsou patrné z následující tabulky:

Tabulka

| R <sup>1</sup>                   | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>   | W  | Dávka mg/kg | $\Delta P_s$<br>[Pa] | Krevní tlak<br>$\Delta P_d$<br>[Pa] | ISA           | Potlačení<br>k-strofantinových<br>arytmii |
|----------------------------------|----------------|----------------|------------------|----|-------------|----------------------|-------------------------------------|---------------|-------------------------------------------|
| 2-Cl                             | H              | H              | H                | Cl | 0,2         | — 3 700              | — 2 000                             | $\frac{1}{3}$ | +                                         |
| 2-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | H              | H              | H                | Cl | 1           | — 5 300              | — 4 000                             |               | +                                         |
| 2-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | H              | H              | —CH <sub>3</sub> | Cl | 0,1         | — 3 330              | — 2 670                             |               | +                                         |
| 2-Cl                             | H              | H              | H                | Br | 0,01        | — 2 000              | — 2 000                             |               | +                                         |
| 2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H              | H              | H                | Br | 0,001       | — 4 000              | — 670                               |               |                                           |
| H                                | H              | H              | H                | Br | 0,5         | — 10 000             | — 6 670                             |               |                                           |
|                                  |                |                |                  |    | 0,025       | — 4 000              | — 3 330                             |               |                                           |
|                                  |                |                |                  |    | 0,064       | — 5 330              | — 4 000                             |               |                                           |
| H                                | H              | H              | H                | H  | 0,04        | — 3 330              | — 2 000                             | $\frac{1}{3}$ |                                           |
|                                  |                |                |                  |    |             |                      |                                     | $\frac{1}{3}$ |                                           |
|                                  |                |                |                  |    | 0,01        | — 2 670              | — 2 000                             | $\frac{1}{3}$ |                                           |
|                                  |                |                |                  |    | 0,004       | — 3 330              | — 2 670                             |               |                                           |
|                                  |                |                |                  |    | 3,0         | 0                    | 0                                   | 0             | 0                                         |
|                                  |                |                |                  |    | 4,0         | 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

| R <sup>1</sup>                   | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>   | W  | Blokáda<br>β <sub>1</sub> receptorů<br>ED <sub>50</sub><br>mg/kg | Kardiose-<br>lektivita<br>ED <sub>50</sub> srdce<br>ED <sub>50</sub> céva | LVEDP<br>dávka mg/kg/Δ<br>[Pa] | TPR<br>dávka / [dyn. cm]<br>sec <sup>5</sup> |
|----------------------------------|----------------|----------------|------------------|----|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------|
| 2-Cl                             | H              | H              | H                | Cl | 0,05<br>0,003                                                    | $\frac{1}{76}$<br>$\frac{1}{30}$                                          | 0,05<br>i. v.                  | —1191<br>—270                                |
| 2-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | H              | H              | H                | Cl | 0,008                                                            | $\frac{1}{30}$                                                            | 0,05<br>i. v.                  | —530                                         |
| 2-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | H              | H              | —CH <sub>3</sub> | Cl | 0,007                                                            | $\frac{1}{30}$                                                            | 0,05<br>i. v.                  | —620                                         |
| 2-Cl                             | H              | H              | H                | Br | 0,0008                                                           | $\frac{1}{81}$                                                            |                                |                                              |
|                                  |                |                |                  |    | 0,0023                                                           | $\frac{1}{127}$                                                           |                                |                                              |
| 2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H              | H              | H                | Br | 0,0049                                                           | $\frac{1}{20}$                                                            |                                |                                              |
| H                                | H              | H              | H                | Br | 0,0009                                                           | $\frac{1}{743}$                                                           | 0,05                           | —533                                         |
| H                                | H              | H              | H                | H  | 0,009                                                            | $\frac{1}{4}$                                                             |                                |                                              |
| Metoprolol                       |                |                |                  |    | 0,3<br>0,14                                                      | $\frac{1}{18}$                                                            |                                | —135                                         |
| Sloučenina<br>28 19 629          | známá z DOS    |                |                  |    | 0,0096                                                           |                                                                           | 4,0<br>i. v.                   | 0<br>0,05                                    |

236665

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 nejbližší srovnatelným známým sloučeninám vyznačují obzvláště vyváženým spektrem účinku. Kromě zlepšené účinnosti týkající se blokády  $\beta_1$ -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.

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

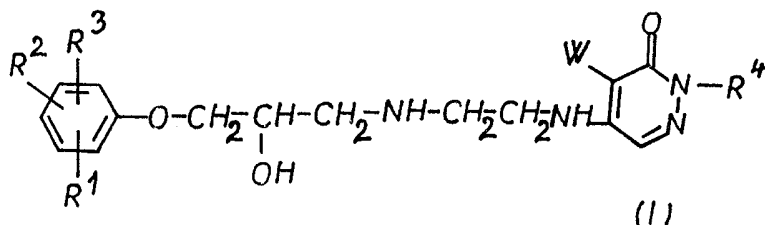
Na základě shora uvedených výhodných kombinovaných účinků jsou sloučeniny podle vynálezu zvláště vhodné k léčení a k profylaxi infarktu myokardu.

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 provádí výhodně perorálně nebo intravenózně.

#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

##### 1. Způsob výroby bazicky substituovaných pyridazinů obecného vzorce I



v němž

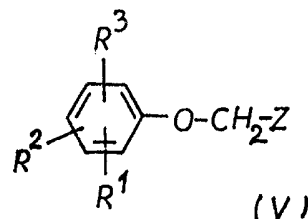
$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  znamenají nezávisle na sobě vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku v kruhu, cykloalkenylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku v kruhu, fenylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyalkoxy skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkoxy skupinu s celkem až 8 atomy uhlíku, alkenyloxy skupinu s až 6 atomy uhlíku, alkinyloxy skupinu s až 6 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku v kruhu, benzyloxy skupinu, fenethyloxy skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, acylaminoskupinu s až 11 atomy uhlíku v acylovém zbytku, skupinu  $-\text{NH}-\text{CO}-R^9$ , ve které

$R^9$  znamená morfolinoskupinu, piperidin skupinu nebo 1-pyrrolidinylovou skupinu, dále znamenají ureidoskupinu, ureidoskupinu, která je v poloze 3 monosubstituována cykloalkylovou skupinou s 5 až 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,

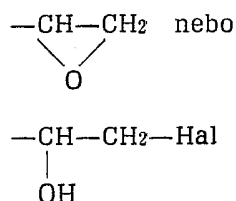
$R^4$  znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

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



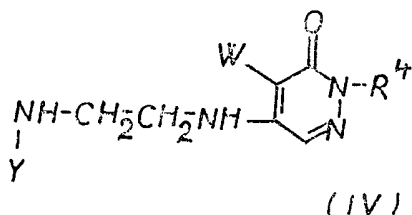
v němž

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají shora uvedené významy a Z znamená skupinu vzorce



příčemž

Hal znamená atom halogenu, působí sloučeninou obecného vzorce IV



v němž

$R^4$  a W mají shora uvedený význam a Y znamená vodík nebo hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek, a ze vzniklé sloučeniny se hydrogenolýzou odštěpí hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek Y a popřípadě se získaná sloučenina působením kyseliny převede na adiční sůl s kyselinou.

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

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce IV, v němž  $R^4$  znamená vodík a Y a W mají význam uvedený v bodě 1.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce V, v němž jeden ze substituentů  $R^1$ ,  $R^2$  nebo  $R^3$  znamená fluor, chlor nebo brom a oba zbývající znamenají vodík a Z má význam uvedený v bodě 1.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce V, v němž  $R^1$

znamená 2-chlor,  $R^2$  znamená vodík a  $R^3$  znamená vodík a Z má význam uvedený v bodě 1, a sloučeniny obecného vzorce IV, v němž  $R^4$  znamená vodík a Y 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 význam uvedený v bodě 1 a W znamená chlor, jakož i jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce V, v němž  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají shora uvedený význam a Z má význam uvedený v bodě 1, působí sloučeninou obecného vzorce IV, v němž  $R^4$  a W mají shora uvedený význam a Y má význam uvedený v bodě 1, a ze vzniklé sloučeniny se hydrogenolýzou odštěpí hydrogenolyticky odštěpitelný zbytek Y a popřípadě se získaná sloučenina 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 V, v němž pouze jeden ze substituentů  $R^1$ ,  $R^2$  nebo  $R^3$  má jiný, v bodě 6 uvedený význam, než vodík a Z má význam uvedený v bodě 6.

8. Způsob podle bodů 6 a 7, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce IV, v němž  $R^4$  znamená vodík a Y 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 V, v němž jeden ze substituentů  $R^1$ ,  $R^2$  nebo  $R^3$  znamená fluor, chlor nebo brom a oba zbývající znamenají vodík a Z má význam uvedený v bodě 6.

10. Způsob podle bodů 6 až 9, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce V, v němž  $R^1$  znamená 2-chlor,  $R^2$  znamená vodík a  $R^3$  znamená vodík a Z má význam uvedený v bodě 6, a sloučeniny obecného vzorce IV, v němž  $R^4$  znamená vodík a Y a W mají význam uvedený v bodě 6.