

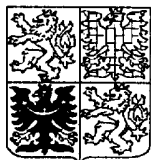
# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 286 036

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **557-90**

(22) Přihlášeno: **06. 02. 90**

(30) Právo přednosti:  
**11. 02. 89 GB 89/8903130**

(40) Zveřejněno: **13. 10. 99**  
**(Věstník č. 10/99)**

(47) Uděleno: **27. 10. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **15. 12. 99**  
**(Věstník č. 12/99)**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 237/04**  
**C 07 D 253/06**  
**C 07 D 273/04**  
**C 07 D 285/16**  
**C 07 D 285/18**  
**A 61 K 31/50**  
**A 61 K 31/53**  
**A 61 K 31/535**

(73) Majitel patentu:

ORION-YHTYMÄ OY, Espoo, FI;

(72) Původce vynálezu:

Haikala Heimo Olavi, Espoo, FI;  
Honkanen Erkki Juhani, Vantaa, FI;  
Lönnerberg Kari Kalevi, Routo, FI;  
Nore Pentti Tapio, Helsinki, FI;  
Pystynen Jarmo Johan, Espoo, FI;  
Luiro Anne Maria, Helsinki, FI;  
Pippuri Aino Kyllikki, Espoo, FI;

(74) Zástupce:

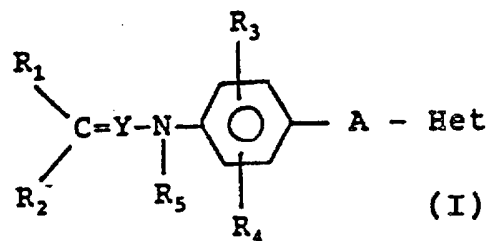
Hořejš Milan JUDr. ing., Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Pyridazinonové, dihydropyridazinonové, oxadiazinonové, thiadiazinonové nebo triazinonové sloučeniny, způsob a meziprodukty pro jejich přípravu a farmaceutické přípravky**

(57) Anotace:

Pyridazinonové, dihydropyridazinonové, oxadiazinonové, thiadiazinonové nebo triazinonové sloučeniny obecného vzorce I, kde jednotlivé substituenty mají specifický význam, způsob a meziprodukty pro jejich přípravu a farmaceutické přípravky na jejich bázi. Sloučeniny obecného vzorce I vykazují kardiotonický, antihypertenzivní a vasodilatační účinek.



**Pyridazinonové, dihydropyridazinonové, oxadiazinonové, thiadiazinonové nebo triazinonové sloučeniny, způsob a meziprodukty pro jejich přípravu a farmaceutické přípravky**

5

Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných pyridazinonových, dihydropyridazinonových, oxadiazinonových, thiadiazinonových nebo triazinonových sloučenin, způsobu a meziproduktů pro jejich přípravu a farmaceutických přípravků na jejich bázi.

10

Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné jako kardiotonická činidla, antihypertenzivní činidla a vasodilatátory pro léčení nedostatečného srdečního prokrvení.

15

Dosavadní stav techniky

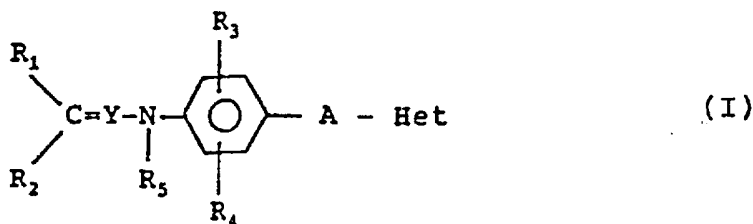
V současné době se nachází ve stadiu klinických pokusů série sloučenin určených pro léčení městnavého srdečního selhání, jejichž mechanismus působení je založen na inhibici isozymu III fosfodiesterasy (PDE III). Tyto sloučeniny zahrnují mibrinone (popsaný v US 4 303 951), pimobendan (popsaný v US 4 361 563), adibendan (popsaný v EP 145 019) a MCI-154 (popsaný v EP 161 632). Tyto sloučeniny zvyšují kontraktilitu srdečního svalu a vyvolávají vasodilataci. Dlouhodobá aplikace těchto sloučenin však může vést k přetížení srdečního svalu vápníkem, které by mohlo spustit arrhythmie. Naproti tomu sloučeniny podle vynálezu zvyšují kontraktilitu srdečního svalu zvýšením vápníkové sensitivity kontraktilních proteinů v rozsahu, který je závislý na koncentraci vápníku, a proto neindukují přetížení srdečního svalu vápníkem.

25

Podstata vynálezu

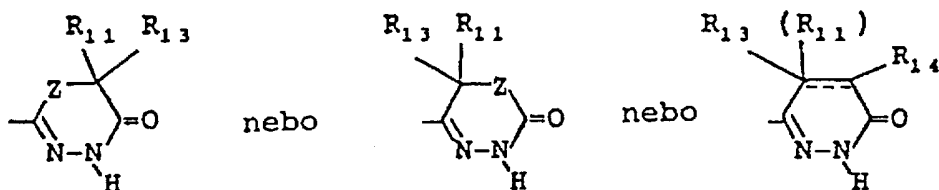
30

Předmětem vynálezu jsou pyridazinonové, dihydropyridazinonové, oxadiazinonové, thiadiazinonové nebo triazinonové sloučeniny obecného vzorce I



35

kde Het znamená jednu z následujících skupin

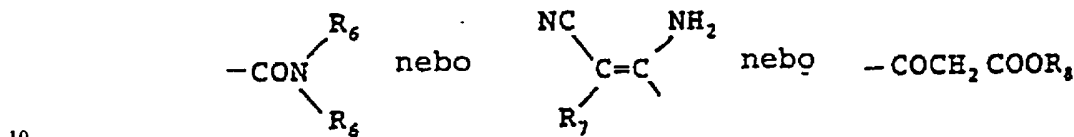


40

kde každý ze symbolů  $R_{11}$ ,  $R_{13}$  a  $R_{14}$  nezávisle představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a  $R_{13}$  navíc představuje hydroxyskupinu, Z představuje síru, kyslík nebo iminoskupinu;

A představuje vazbu nebo skupinu vzorce  $-\text{CH}=\text{CH}-$  nebo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;

každý ze symbolů  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  nezávisle představuje nitroskupinu, kyanoskupinu, halogen, aminoskupinu, karboxamid skupinu, monocyklickou nebo bicyklickou arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, monocyklickou nebo bicyklickou arylkarbonylskupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, pyridylskupinu, alkoxykarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku, alkylkarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku, alkenylkarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku nebo některou ze skupin obecného vzorce



15 kde  $\text{R}_6$  představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,  $\text{R}_8$  představuje alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,  $\text{R}_7$  představuje kyanoskupinu nebo skupinu obecného vzorce  $\text{COOR}_{10}$ , v níž  $\text{R}_{10}$  představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku;

nebo

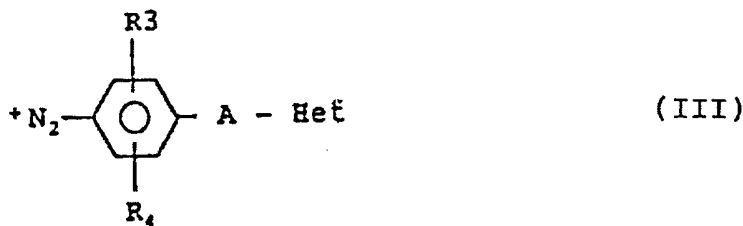
20  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  dohromady představují pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 nebo 2 dusíkové heteroatomy a který je popřípadě substituován substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen, trifluormethylskupinu, aminoskupinu, alkylskupinu s až 18 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s až 18 atomy uhlíku, monocyklickou a bicyklickou arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, alkylarylskupinu s až 18 atomy v alkylovém zbytku a 6 až 10 atomy uhlíku v monocyklickém nebo bicyklickém arylovém zbytku, monocyklickou nebo bicyklickou halogenarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu, alkylcykloalkylskupinu s až 18 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, hydroxyskupinu, alkylaminoskupinu s až 18 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinu s až 18 atomy uhlíku, arylkarbonylaminoskupinu s 6 až 10 atomy uhlíku v monocyklickém nebo bicyklickém arylovém zbytku, nitroskupinu, kyanoskupinu, merkaptoskupinu a alkylthioskupinu s až 18 atomy uhlíku;

30 každý ze symbolů  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  a  $\text{R}_5$  nezávisle představuje vodík, hydroxyskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku; a

Y představuje dusík nebo skupinu CH;

35 a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Dále je předmětem vynálezu také způsob přípravy pyridazinonových, dihydropyridazinonových, oxadiazinonových, obecného vzorce I definovaných výše, jehož podstata spočívá v tom, že se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde  $\text{R}^5$  představuje vodík, Y představuje dusík a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III

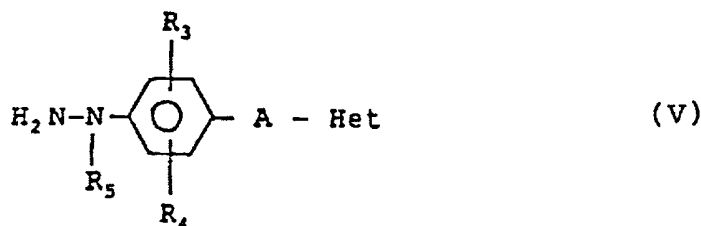


kde  $R_3$ ,  $R_4$ , A a Het mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou mající aktivovanou methylenovou skupinu obecného vzorce IV



5

kde  $R_1$  a  $R_2$  mají význam definovaný v nároku 1, za kyselých podmínek při 0 až 20, přednostně 0 až 5 °C, nebo se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde Y představuje dusík a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, kondenzuje sloučenina obecného vzorce V



10

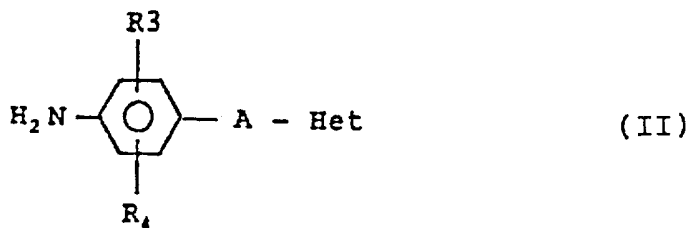
kde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , A a Het mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce VI



15

kde  $R_1$  a  $R_2$  mají význam definovaný v nároku 1, v inertním rozpouštědle při 15 až 150, přednostně 80 až 100 °C, nebo se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde  $R^5$  představuje vodík, Y představuje skupinu CH a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, nechají reagovat sloučenina obecného vzorce II

20



kde  $R_3$ ,  $R_4$ , A a Het mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce VII

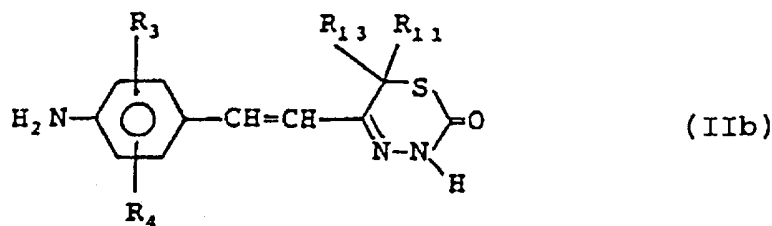


25

kde  $R_1$  a  $R_2$  mají význam definovaný v nároku 1 a  $R_{15}$  je alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku, nebo se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde  $R^5$  představuje alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_5$  je vodík a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, s alkyhalogenidem s 1 až 7 atomy uhlíku v alky skupině v inertním rozpouštědle a za přítomnosti anorganické nebo organické báze.

30

Předmětem vynálezu jsou i heterocyklické sloučeniny obecného vzorce IIb

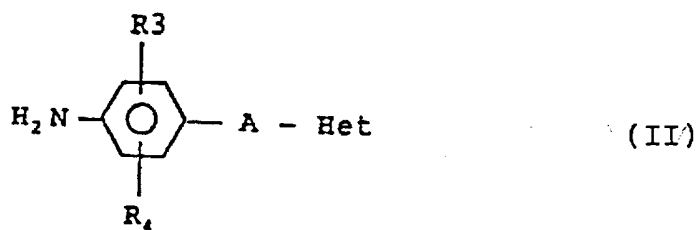


5 kde  $R_3$  a  $R_4$  nezávisle představuje vždy vodík, hydroxyskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a  $R_{11}$  a  $R_{13}$  nezávisle představuje vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, jako meziprodukty pro přípravu thiadiazinonových sloučenin obecného vzorce I definovaných výše.

10 Konečně je předmětem vynálezu také farmaceutický přípravek, jehož podstata spočívá v tom, že jako účinnou složku obsahuje pyridazinonovou, dihydropyridazinonovou, oxadiazinonovou, thiadiazinonovou nebo triazinonovou sloučeninu obecného vzorce I definovanou výše nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, v kombinaci s alespoň jedním farmaceuticky vhodným nosičem a/nebo alespoň jednou pomocnou farmaceutickou látkou.

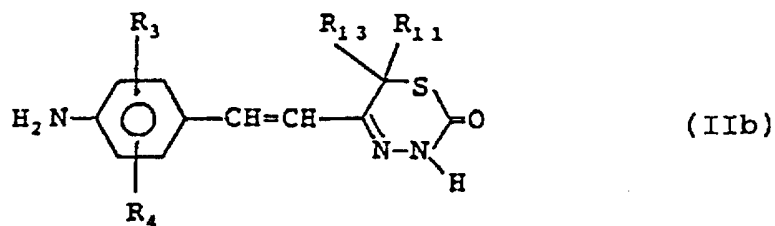
15

Meziprodukty vzorce II



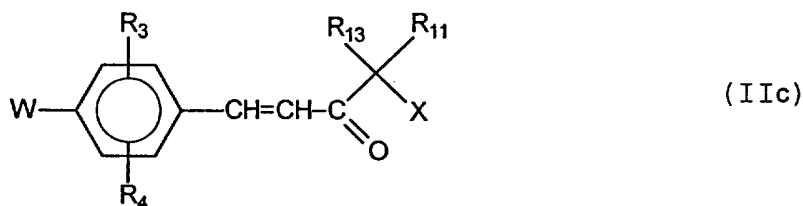
20 se mohou připravit způsoby popsány v literatuře, například způsobem popsáným v EP 52 442, US 4 656170 a v J. Med. Chem. 17, 273 až 281 (1974).

Nové meziprodukty vzorce IIb



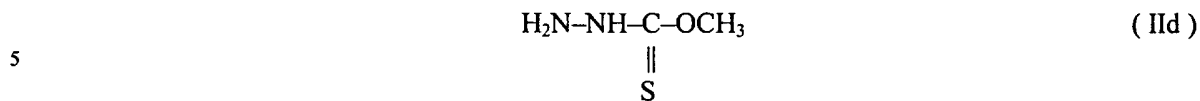
25

kde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{11}$  a  $R_{13}$  mají výše definovaný význam, se mohou připravit reakcí sloučeniny vzorce IIc /J. Org. Chem., 28, 2446–2447, 1963, Hudson, R. et al./

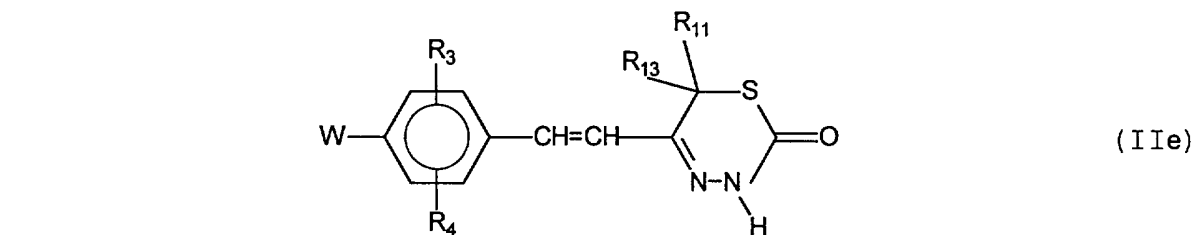


30

kde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{13}$  mají výše definovaný význam, W je nitroskupina nebo acetamidorskupina a X je halogen, se sloučeninou vzorce IIb /J. Liebigs Ann. Chem. 791–799, 1977, Ege, G. et al./



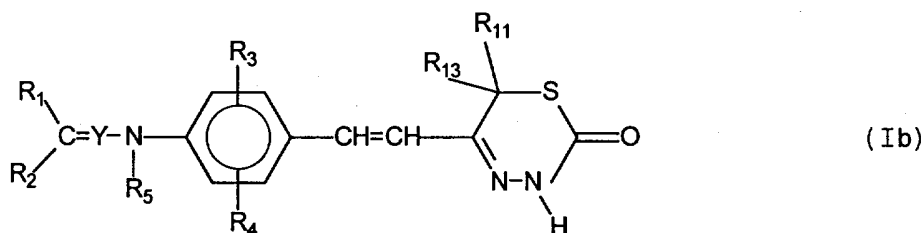
v inertním rozpouštědle při zvýšené teplotě za vzniku sloučeniny vzorce IIe



kde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{13}$  a W mají výše uvedený význam, načež se nitroskupina redukuje nebo acetamidorskupina se hydrolyzuje za vytvoření sloučeniny II b, kde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{11}$  a  $R_{13}$  mají výše uvedený význam.

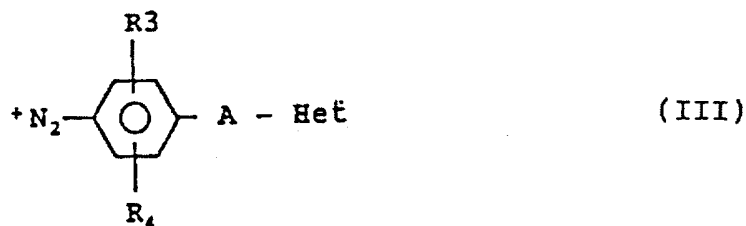
15

Sloučeniny vzorce IIb se mohou použít při přípravě sloučenin vzorce I majících strukturu Ib



20 kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{13}$  a Y mají výše uvedený význam.

Sloučenina vzorce II se nechá reagovat s kyselinou dusitou za vytvoření diazoniové sloučeniny vzorce III



25

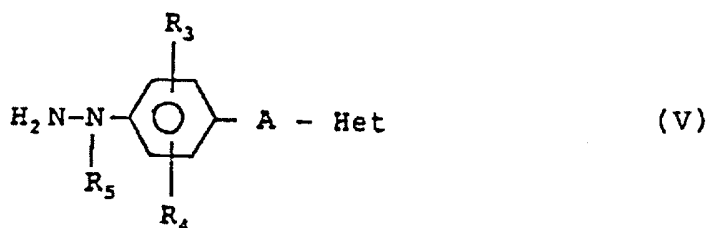
kde  $R_3$ ,  $R_4$ , A a Het mají výše uvedený význam. Diazoniová sloučenina III se nechá potom reagovat se sloučeninou mající aktivovanou methylenovou skupinu vzorce IV



30

kde  $R_1$  a  $R_2$  mají výše uvedený význam, za kyselých podmínek při nižší teplotě a získají se sloučeniny vzorce I podle vynálezu.

Nebo se mohou sloučeniny vzorce I podle vynálezu připravit kondenzací sloučeniny vzorce V



5

kde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , A a Het mají výše uvedený význam, se sloučeninou vzorce VI



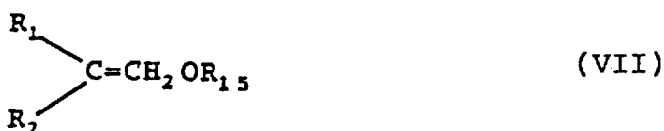
10

kde  $R_1$  a  $R_2$  mají výše uvedený význam, v inertním rozpouštědle při normální nebo zvýšené teplotě a získají se sloučeniny vzorce I podle vynálezu.

Sloučenina vzorce V se může připravit ze sloučeniny vzorce III podle metod známých v literatuře.

15

Nebo se mohou sloučeniny vzorce I podle vynálezu, kde Y je CH, připravit reakcí sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce VII



20

kde  $R_1$  a  $R_2$  mají výše uvedený význam a  $R_{15}$  je nižší alkylová skupina, v inertním rozpouštědle při normální nebo zvýšené teplotě a získají se sloučeniny vzorce I podle vynálezu.

Sloučeniny vzorce IV a VI jsou buď obchodně dostupné produkty, nebo se mohou připravit podle metod známých v literatuře.

25

Sloučeniny vzorce I podle vynálezu, kde  $R_5$  je nižší alkylová skupina, se mohou také připravit alkylací sloučenin vzorce I, kde  $R_5$  je vodík, alkyhalogenidem v inertním rozpouštědle a za přítomnosti anorganické nebo organické báze.

30

Termín „alkyl“ použitý samotný nebo jako část jiné skupiny zahrnuje přímé a rozvětvené řetězcové zbytky až do 18 atomů uhlíku, s výhodou 1 až 8 atomů uhlíku, nejvýhodněji 1 až 4 atomy uhlíku. Termín „nižší alkyl“ použitý samotný nebo jako část jiné skupiny zahrnuje přímé a rozvětvené zbytky obsahující 1 až 7, s výhodou 1 až 4, nejvýhodněji 1 nebo 2 atomy uhlíku. Specifickým příkladem alkylu a nižšího alkylu je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, terc.butyl, pentyl, hexyl, oktyl, decyl, a dodecyl včetně jejich různých rozvětvených isomerů.

35

Termín „acyl“ použitý samotný nebo jako část jiné skupiny zahrnuje alkykarbonylovou nebo alkenylkarbonylovou skupinu, přičemž alkylová a alkenylová skupina má výše uvedený význam.

40

Termín „aryl“ použitý samotný nebo jako část jiné skupiny se týká monocyklické nebo bicyklické skupiny obsahující 6 až 10 atomů uhlíku v kruhu. Specifickým příkladem arylové skupiny je fenyl, naftyl, a pod. „Aroyl“ znamená arylkarbonylovou skupinu.

- 5 Termín „alkoxy“ použitý samotný nebo jako část jiné skupiny zahrnuje alkylovou skupinu definovanou výše připojenou na atom kyslíku.

10 Termín „substituovaný“ použitý ve spojitosti s různými zbytky se týká halogenových substituentů jako fluoru, chloru, bromu, jodu nebo trifluormethylové skupiny, dále zahrnuje aminové, alkylové, alkoxy, arylové, alkyl-arylové, halogenarylové, cykloalkylové, alkylcykloalkylové, hydroxy, alkylamino, alkanoylamino, arylkarbonylamino–nitro–kyano, thiolové nebo alkylthio–substituenty.

15 „Substituované“ skupiny mohou obsahovat 1 až 3, s výhodou 1 nebo 2, nejvýhodněji jeden z výše uvedených substituentů.

Aplikovatelné soli sloučenin se mohou připravit známými metodami. Fyziologicky vhodné soli jsou použitelné jako účinné léky, avšak výhodné jsou soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin.

20 Sloučeniny podle vynálezu se formulují do dávkových forem za použití známé techniky. Sloučeniny podle vynálezu se podávají pacientům jako takové nebo v kombinaci s vhodnými farmaceutickými přísadami ve formě tablet, dražé, kapslí, čípků, emulzí, suspenzí nebo roztoků, přičemž je obsah účinné sloučeniny v přípravku 1 až 100 % hmot. Výběr vhodných složek pro  
25 přípravek je rutinní záležitost odborníka. Je jasné, že se mohou také použít vhodné nosiče, rozpouštědla, přísady vytvářející gel, přísady tvořící disperze, antioxidant, barviva, sladidla, smáčeďla a další přísady normálně používané v tomto odvětví technologie.

Přípravky se podávají enterálně nebo parenterálně, orální způsob je jednodušší a výhodnější.

30 Směsi se formulují v závislosti na účelu léčení, normálně jsou zcela dostatečné nepotažené tablety. Někdy je účelné použít potažené tablety, tj. tzv. enterotablety, k zajištění, aby lék dosáhl žádané části gastrointestinálního traktu. Také se mohou použít dražé a kapsle.

35 Běžným způsobem je možné formulovat přípravky, které uvolňují účinnou složku pomalu během prodlouženého časového úseku.

Je také možné podat žádanou dávku léku za použití čípku. Čípky se také podávají, když se  
40 požaduje žádaný systemický účinek u pacientů majících nevolnost a podobné symptomy.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat samotné nebo v kombinaci s jinými léky.

45 Nedostatečné prokrvování srdce je charakterizováno snížením srdeční činnosti a zvýšením pravého a levého ventrikulárního tlaku. Tyto hemodynamické podmínky mohou produkovat symptomy dušnosti, únavy a edemu.

Léčení nedostatečného srdečního prokrvování obvykle spočívá na třech základních faktorech stanovujících srdeční činnost: předběžném zatížení, impedanci a kontraktilitě. Vasodilatace může  
50 zlepšit srdeční činnost snížením předběžného zatížení a/nebo impedance. Srdeční výkon se může zvýšit přímo zvýšením kontraktility.

Závažnost nedostatečného srdečního prokrvení je obvykle klasifikována New York Heart Association kategoriemi:

Třída I, II, III nebo IV. Terapeutický přínos snížení předběžného zatížení a impedance nebo zvýšení kontraktility se může měnit mezi třídami a jednotlivými pacienty. Proto může být výhodné mít sloučeniny, které produkují různé stupně vasodilatace a zvýšení kontraktility.

5 Série sloučenin, jejichž mechanismus je založen na inhibici fosfodiesterázového izozymu III /PDE<sub>III</sub>/, jsou právě v klinickém zkoušení léčení nedostatečného srdečního prokrvování. Tyto sloučeniny zvyšují kontraktilitu srdečního svalu a vyvolávají vasodilataci. Avšak je možné, že dlouhodobá aplikace těchto sloučenin vede k přetížení vápníkem v srdečním svalu, což by mohlo být příčinou arytmií. Vasodilatace založená na inhibici PDE<sub>III</sub> je výhodou a proto je také  
10 žádoucí, aby přítomné sloučeniny byly PDE<sub>III</sub> inhibitory. Přesto je hlavní mechanismus ke zvýšení srdeční kontraktility mechanismem, který neprodukuje přetížení vápníkem. Zlepšení přesunu intracelulárního vápníku uvolněného z sarkoplasmického retikula a zvýšení citlivosti vápníku kontraktilních proteinů jsou mechanismy, které nevyvolávají přetížení vápníkem.

15 Kontrakce srdečního svalu a vaskulárního hladkého svalu je umožněna vázáním vápníku na troponin a calmodulin. Ke zvýšení kontrakce srdečního svalu a k odstranění vasokontrakce byl nalezen troponin jako ohnisko přítomných sloučenin. Hlavní třídící metodou bylo proto měření retenční doby sloučeniny v troponinu za použití vysokotlaké kapalinové chromatografické kolony /HPLAC/ za použití pohyblivé fáze bez vápníku /EDTA roztok v tab.1/ nebo s 30 mM  
20 vápníku /Ca<sup>2+</sup> roztok v tab.1/, aby se zjistila závislost vázání vápníku na troponin. Obchodně dostupný troponin se kopuloval na matrici HPLAC kolony /velikost 10 cm x 5 mm/ SelectiSpher – 10<sup>TM</sup> Activated Tresyl silica. Sloučeniny protékající kolonou rychlostí 1 ml/min. a detekují se ultrafialovou spektrofotometrií.

25 PDE<sub>III</sub> inhibice byla studována za použití enzymového přípravku izolovaného ze srdce psa a morčete podle Alajoutsijärvi and Nissinen /Anal. Biochem. 165, 128–132, 1987/. Výsledky jsou uvedeny v tab. 2.

Kardiotonický účinek sloučeniny byl studován na izolovaném, elektricky poháněném, pravém ventrikulárním papilárním svalu morčete. Ke srovnání kardiotonického účinku založeného na inhibici PDE<sub>III</sub> k účinku založenému na jiném mechanismu byly prováděny pokusy v normálním Tyrodově roztoku /Otani et al, Japan. J. Pharmacol. 45,425,1987/ a také v roztoku s carbocholem k eliminování kardiotonického účinku následkem inhibice PDE<sub>III</sub> /Alousi & Johnson, Circulation, 73 /suppl. III/, 10–23, 1986/. V některých pokusech byl odstraněn extracelulární vápník  
35 k demonstrování, že přítomné sloučeniny nefungují změnou vstupu vápníku do buňky a místo účinku sloučenin je skutečně umístěno uvnitř buňky a nikoliv na membráně buňky /tab. 3/. To samé bylo ověřeno za použití verapamilu jako látky blokující vstup vápníku v roztoku.

Výsledky ukazují, že sloučeniny podle vynálezu mají význačnou vazbu na tropin závislou na vápníku ve srovnání se srovnávacími sloučeninami /tab. 1/. Existence mechanismus, který je nezávislý na extracelulárním vápníku, byla potvrzena zkoumáním schopnosti sloučenin vyvolávat napjaté kontrakce na papilárním svalu morčete za nepřítomnosti extracelulárního vápníku. K potvrzení, že tento intracelulární mechanismus se nevztahuje k inhibici PDE<sub>III</sub>, byl  
45 zkoušen carbachol k posunu křivky sloučenin s odezvou na dávku. Přítomné sloučeniny mají alespoň jeden kardiotonický mechanismus účinku, který se nevztahuje k inhibici PDE<sub>III</sub> enzymu, protože křivky s odezvou na dávku některých sloučenin nebyly posunuty doprava za přítomnosti carbacholu /tab. 3/. Schopnost přítomných sloučenin vyvolat napjatou kontrakci za nepřítomnosti extracelulárního vápníku /tab. 3/ ukazuje, že mechanismus nezávislý na PDE je zlepšením přesunu vápníku uvolněného z sarkoplasmického retikula a/nebo zvýšením citlivosti vápníku  
50 kontraktilních proteinů. Kromě toho jsou přítomné sloučeniny také účinnější inhibitory PDE<sub>III</sub> u srdečního svalu psa a morčete než srovnávací sloučeniny /tab. 2/.

Tabulka 1.

Doba zadržení sloučenin v troponin – HPLAC koloně

Sloučenina	Ca <sup>2+</sup> + roztoku	EDTA roztok	Poměr Ca <sup>2+</sup> /EDTA
Příklad 6	4,8 min.	2,7 min	1,78
Příklad 1	3,5 min.	2,2 min	1,59
Příklad 7	5,4 min	4,2 min	1,29
Příklad 33	6,6 min	3,9 min	1,69
Příklad 41	10,5 min	4,8 min	2,19
Příklad 43	2,4 min	1,2 min	2,00
Příklad 45	2,1 min	0,9 min	2,33
Příklad 49	18,4 min	8,0 min	2,30
milrinone	1,2 min	1,2 min	1,00
adibendan	14,8 min	15,0 min	0,99
pimobendan	70,4 min	79,6 min	0,88
MCI-154	6,4 min	12,4 min	0,52

5

Tabulka 2

Inhibice srdeční fosfodiesterázy III

10

Sloučenina	Pes	IC <sub>50</sub> -hodnota / $\mu$ M/ morče
příklad 6		0,062
příklad 7		0,23
příklad 1		0,27
příklad 33		0,006
příklad 41		0,024
příklad 43		0,017
příklad 49		0,024
příklad 44		0,051
MCI-154	0,42	
milrinone	0,58	0,44
adibendan	1,00	
pimobendan	1,75	

Tabulka 3

15 Kardiotonické účinky sloučenin na papilárním svalu u morčete

Sloučenina	A EC <sub>50</sub> , $\mu$ M	B EC <sub>50</sub> , $\mu$ M	Poměr B/A	C
příklad 6	0,17	0,16	0,94	ano
příklad 7	0,74	2,7	3,6	+
příklad 1	1,8	3,6	2,0	ano
příklad 33	0,30			ano
příklad 41	0,12			ano

Tabulka 3 - pokračování

Sloučenina	A EC <sub>50</sub> , μM	B EC <sub>50</sub> , μM	Poměr B/A	C
příklad 44	1,1			ano
příklad 49	1,1			ano
Milrinone	0,36	5,5	15,3	ne
Pimobendan	3,3			ne

A = pokusy prováděné bez carbacholu

5 B = pokusy prováděné za přítomnosti 10 μM carbacholu

C = schopnost vyvolat napjatou kontrakci za nepřítomnosti extracelulárního vápníku;  
koncentrace léku 100 μM

+ srážení nastává při koncentraci 100 μM

10

#### Příklady provedení vynálezu

Vynález bude objasněn bez omezení v následujících příkladech.

15

#### Příklad 1

6-[4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2 H/on

20

K roztoku obsahujícímu 0,95 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu a 2,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové v 37,5 ml vody se přidá za míchání a chlazení /0 až 5 °C/ 0,38 g dusitanu sodného ve 2,5 ml vody. Po 10ti minutách se přidá 0,33 g malonnitridu ve 2,5 ml vody. Roztok se míchá 1,5 h při teplotě místnosti, načež se pH upraví roztokem acetátu sodného na 6,0. Produkt se filtruje, promyje vodou a ethanolem.

25

Výtěžek 1,25 g, t.t. 283 °C.

#### Příklad 2

30

6-[4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl]pyridazin-3/2H/on

0,36 g 6-/4-aminofenyl/pyridazin-3/2H/onu se nechá doreagovat s dusitanem sodným a malonnitridem jak popsáno v příkladu 1.

35

Výtěžek 0,45 g, t.t. > 300 °C.

#### Příklad 3

40

6-[4-/1-Kyano-1-ethoxykarbonylmethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

0,37 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a ethylkyanoacetátem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,5 g, t.t. 235 až 239 °C.

## Příklad 4

6-[4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/-2-hydroxyfenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

- 5 0,4 g 6-/4-amino-2-hydroxyfenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/-onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrilem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,2 g, t.t. 168 až 171 °C.

## Příklad 5

10

6-[4-/1-Kyano-1-/N,N-diethylaminokarbonyl/methylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

- 15 0,5 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3-/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a N,N-diethylkyanoacetamidem. Výtěžek 0,29 g, t.t. 200 až 205 °C.

## Příklad 6

20

6-[4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3/2H/on

- 0,2 g 6-/4-aminofenyl/-5-methyl-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrilem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,25 g, t.t. 258 až 263 °C.

25

## Příklad 7

30

6-[4-/1,1-Diacetylmethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

- 0,45 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a 2,4-pentandionem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,7 g, t.t. 218 až 223 °C.

35

## Příklad 8

6-[4-/1-Ethoxykarbonyl-1-nitromethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

- 40 0,57 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a ethylnitroacetátem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,90 g, t.t. 237 až 241 °C.

## Příklad 9

45

6-[4-/1-Acetyl-1-/N,N-diethylaminokarbonyl/methylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

0,5 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a N,N-diethylacetoacetamidem. Výtěžek 0,26 g, t.t. 257 až 262 °C.

## Příklad 10

6-[4-/1-Ethoxykarbonyl-1-/4-pyridyl/methylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

5

0,57 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a ethyl 4-pyridylacetátem.

Výtěžek 0,67 g, t.t. 225 až 230 °C.

10

## Příklad 11

6-[4-/1,1-Bis/ethoxykarbonyl/methylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

15

0,38 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a diethylmalonátem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,4 g, t.t. 175 až 178 °C.

## 20 Příklad 12

6-[4-/1-Acetyl-1-ethoxykarbonyl/methylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

25

0,5 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a ethylacetoacetátem jak popsáno v příkladě 1. Výtěžek 0,34 g, t.t. 110 až 115 °C.

## Příklad 13

30

6-[4-/2,6-Dioxo-1-cyklohexylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

0,38 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a 1,3-cyklohexandionem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,6 g, t.t. 253 až 256 °C.

35

## Příklad 14

6-[4-/3,5-Dimethyl/4-pyrazolidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

40

0,38 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a 3,5-dimethylpyrazolem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,4 g, t.t. 315 až 318 °C.

## Příklad 15

45

6-[4-/1,1-Bis/ethoxykarbonyl/methylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

50

Roztok obsahující 0,60 g hydrochloridu 6-/4-hydrazinofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu a 0,45 g diethylketomalonátu v 10 ml 50% ethanolu se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Přidá se voda a produkt se filtruje a promyje vodou. Výtěžek 0,35 g, t.t. 176 až 178 °C.

## Příklad 16

6-[4-/1-Acetyl-1-fenylmethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

- 5 0,5 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a 3-fenyl-2-butanonem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,12 g, t.t. 113 až 118 °C.

## Příklad 17

10

6-[4-/1-Chlor-1-ethoxykarbonyl/methylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

- 0,38 g 6-/4-Aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a ethyl 2-chloracetátem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,45 g, t.t. 225 °C.

15

## Příklad 18

6-[4-/1-Karboxamido-1-kyanomethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

20

- 0,57 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a kyanoacetamidem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,79 g, t.t. > 350 °C.

## 25 Příklad 19

6-[4-/1-Acetyl-1-benzoylmethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

- 30 0,57 g 6-/4-Aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a 4-fenyl-2,4-butan-dionem. Výtěžek 0,29 g, t.t. 195 až 198 °C.

## Příklad 20

35 6-[4-/1-Kyano-1-/2-pyridyl/methylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

- 0,57 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a 4-pyridylacetonitrilem. Výtěžek 0,83 g, t.t. 279 až 283 °C.

40

## Příklad 21

6-[4-/1,1-Diacetylmethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3/2H/on

- 45 0,4 g 6-/4-aminofenyl/-5-methyl-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a 2,4-pentandionem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,6 g, t.t. 194 až 196 °C.

## 50 Příklad 22

6-[4-/1-Amino-1-karboxamidomethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

Sloučenina připravená v příkladu 17 se rozpustí v koncentrovaném amoniaku a míchá se 5 hodin při teplotě místnosti. Produkt se filtruje, promyje vodou a suší se. T.t. 260 až 266 °C.

## 5 Příklad 23

6-[4-/2,2-Bis/ethoxykarbonyl/vinyl/aminofenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

10 Roztok obsahující 0,38g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu a 0,45 g diethylethoxymethylenmalonátu v 5 ml suchého ethanolu se zahřívá 1,5 hod. pod zpětným chladičem. Po ochlazení se produkt filtruje a promyje vodou. Výtěžek 0,3 g, t.t. 164 °C.

## 15 Příklad 24

6-[4-/2,2-Dikyanovinyl/aminofenyl]-4,5-dihydropyridazin-3-/2H/on

20 Roztok obsahující 0,38 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu a 0,3 g ethoxymethylenmalonnitrilu v 5 ml ethanolu se zahřívá 1 hodinu pod zpětným chladičem. Výtěžek 0,25 g t.t. 290 až 295 °C.

## Příklad 25

25 6-[4-/2,2-Diacetylvinyl/aminofenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

Roztok obsahující 0,38 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu a 0,4 g 3-ethoxymethylen-2,4-pentandionu v 5 ml ethanolu se zahřívá 1 hodinu pod zpětným chladičem. Výtěžek 0,3 g, t.t. 218 až 222 °C.

30

## Příklad 26

35 6-[4-/1-Ethoxykarbonyl-1-ethoxykarbonyl/acetyl/methylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

0,37 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a 0,43 g diethyl 3-ketoglutarátu jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,75 g, t.t. 174 až 181 °C.

40

## Příklad 27

6-[4-/1,1-Dikyanomethyliden-N-methyl/hydrazino//fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

45 Roztok obsahující 0,28 g sloučeniny popsané v příkladu 1, 0,16 ml methyljodidu a 0,2 g uhlíčitane draselného se zahřívá 6 hodin pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří a přidá se ethanol a potom voda. T.t. 247 až 250 °C.

## 50 Příklad 28

6-[4-/2-Amino-1,1,3-trikyanopropenyliden/hydrazinofenyl]-4,5-dihydropyridazin-3/2H/on

0,37 g 6-[4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a 0,28 g 2-amino-1-propenyl-1,1,3-trikarbonitrilu jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 85 %, t.t. >300 °C.

5

## Příklad 29

6-[4-/1,1-Dikyanomethyliden-N''-methyl/hydrazino//fenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3/2H/on

10

Roztok obsahující 0,28 g sloučeniny popsané v příkladu 6, 0,16 ml methyljodidu a 0,2 g uhlíčitanu draselného se zahřívá 6 hodin pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří a přidají se 2 ml ethanolu a potom 5 ml vody. Produkt se filtruje a suší. Výtěžek 0,2 g, t.t. 161 až 165 °C.

15

## Příklad 30

6-[4-/2-Amino-1,3-dikyano-3-methoxykarbonylpropenyliden/-hydrazinofenyl]-4,5-dihydro-pyridazin-3/2H/on

20

0,37 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydropyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným, a 0,35 g methyl 3-amino-2,4-dikyanokrotonátu jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,5 g, t.t. > 300 °C.

25

## Příklad 31

6-[4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydro-4-methylpyridazin-3/2H/on

30

0,44 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydro-4-methylpyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,3 g, t.t. 240 až 245 °C.

35

## Příklad 32

2-[4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-oxadiazin-5/4H/on

40

0,76 g 2-/4-aminofenyl/-5,6-dihydro-1,3,4-oxadiazin-5-/4H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,65 g, t.t. 350 °C /rozkl./

45

## Příklad 33

/E/-6-[2-/4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl/-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3/2H/on

50

0,23 g 6-[2-/4-aminofenyl/ethenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,3 g, t.t. 195 až 200 °C.

## Příklad 34

/E/-6-[2-/4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl/-ethenyl]-5-methylpyridazin-3/2H/on

5 0,47 g 6-[2-/4-aminofenyl/ethenyl]-5-methylpyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,6 g, t.t. 325 °C /rozkl./.

## Příklad 35

10

6-[2-4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl/ethyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3/2H/on

15 0,45 g 6-[2-/4-aminofenyl/ethyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,59 g, t.t. 153 až 157 °C.

## Příklad 36

20

6-[2,5-Dimethyl-4-/1,1-dikyanomethylidenhydrazino/-fenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3/2H/on

25 0,46 g 6-/4-amino-2,5-dimethylfenyl/-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,6g, t.t. 197 až 199 °C.

## Příklad 37

30

6-[4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl]-5-methylpyridazin-3/2H/on

35 0,2 g 6-/4-aminofenyl/-5-methylpyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,2 g, t.t. 265 až 273 °C.

## Příklad 38

40

6-[4-/1,1-Dikyanomethyliden-N-methylhydrazino/fenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3/2H/on

45 0,28 g 6-[4/1,1-dikyanomethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3/2H/onu /příklad 6/, 0,16 ml methyljodidu a 0,2 g uhličitanu draselného v 10 ml acetonu se zahřívá 6 hodin pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a na zbytek se působí 50% směsí ethanol – voda. Produkt se filtruje, výtěžek 0,2 g, t.t. 161 až 165 °C.

## Příklad 39

50

6-[4-/1-Kyano-1-karbamidomethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3/2H/on

0,48 g 6-[4-aminofenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a kyanoacetamidem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,66 g, t.t. 261 až 265 °C.

5

## Příklad 40

4-[4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl]-ftalazin-1-/2H/on

10 0,23 g 4-[4-aminofenyl]-ftalazin-1/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,25 g, t.t. 350 °C /rozkl./.

## Příklad 41

15

5-[4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl]-5,6-dihydro-6-methyl-1,3,4-thiadiazin-2/3H/on

20 0,25 g 5-[4-aminofenyl]-5,6-dihydro-6-methyl-1,3,4-thiadiazin-2/3H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,29 g, t.t. 225 až 229 °C.

## Příklad 42

25

2-[4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-triazin-5/4H/on

30 0,19 g 2-[4-aminofenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-triazin-5/4H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,24 g, t.t. > 350 °C.

## Příklad 43

35

6-[4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-1,2,4-triazin-3/2H/on

1,5 g 6-[4-aminofenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-1,2,4-triazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,9 g, t.t. > 350 °C /rozkl./.

40

## Příklad 44

5-[4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-/3H/on

45 0,28 g 5-[4-aminofenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2/3H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,21 g, t.t. 210 až 215 °C.

## Příklad 45

50

6-[4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl]-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3/2H/on

0,3 g 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3/2H/onu se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrilem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,41 g, t.t. > 350 °C /rozkl./.

## 5   Příklad 46

5-[2-/4-Nitrofenyl/ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2/3H/on

10   Roztok obsahující 11,2 g 1-chlor-4-/4-nitrofenyl/-2-oxo-3-butenu /J. Org. Chem. 28, 2446, 1963/ a 6,8 g O-methylesteruhydrazinkarbothiové kyseliny v 200 ml acetonitrilu se zahřívá 3 hodiny pod zpětným chladičem. Krystaly se filtrují a promyjí acetonitrilem a etherem. Výtěžek 7,7 g /59 %/, t.t. 231 až 240 °C.

## 15   Příklad 47

5-[2-/4-Aminofenyl/ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2/3H/on

20   K roztoku obsahujícímu 7,5 g 5-[2-/4-nitrofenyl/ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2/3H/onu /příklad 46/ v 300 ml pyridinu se postupně přidá 18,0 g dithioničitanu sodného v 150 ml vody. Směs se zahřívá 5 hodin pod zpětným chladičem. Organická fáze se oddělí a odpaří se ve vakuu do sucha. Ke zbytku se přidá voda a produkt se filtruje. Výtěžek 4,0 g /60 %/, t.t. 188 až 196 °C.

25

## Příklad 48

5-[2-/4-Acetamidofenyl/ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2/3H/on

30   Směs obsahující 4,0 g 1-chlor-4-/4-acetamidofenyl/-2-oxo-3-butenu /J. Org. Chem., 28, 2446, 1963/ a 2,3 g O-methylesteru hydrazinkarbothioové kyseliny v 150 ml toluenu se zahřívá 3 hodiny pod zpětným chladičem. Krystaly se filtrují a promyjí toluenem. Výtěžek 3,0 g /65 %/, t.t. 235 až 240 °C.

35

## Příklad 49

5-[2-/4-/1,1-Dikyanomethylidenhydrazino/fenyl/ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2/3H/on

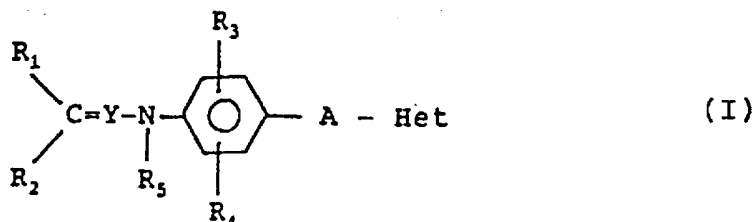
40

0,4 g 5-[2-/4-aminofenyl/ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2/3H/onu /příklad 47/ se nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrilem jak popsáno v příkladu 1. Výtěžek 0,34 g, t.t. > 350 °C /rozkl./.

## PATENTOVÉ NÁROKY

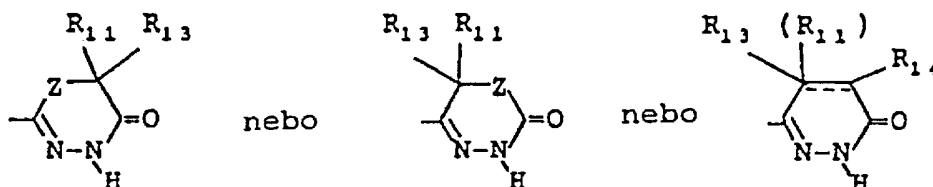
5

1. Pyridazinonové, dihydropyridazinonové, oxadiazinonové, thiadiazinonové nebo triazinonové sloučeniny obecného vzorce I



10

kde Het znamená jednu z následujících skupin



15

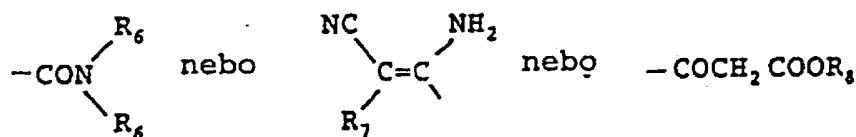
kde každý ze symbolů  $R_{11}$ ,  $R_{13}$  a  $R_{14}$  nezávisle představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a  $R_{13}$  navíc představuje hydroxyskupinu, Z představuje síru, kyslík nebo iminoskupinu;

A představuje vazbu nebo skupinu vzorce  $-\text{CH}=\text{CH}-$  nebo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;

20

každý ze symbolů  $R_1$  a  $R_2$  nezávisle představuje nitroskupinu, kyanoskupinu, halogen, aminoskupinu, karboxamidoskupinu, monocyklickou nebo bicyklickou arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, monocyklickou nebo bicyklickou arylkarbonylskupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, pyridylskupinu, alkoxykarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku, alkykarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku, alkenylkarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku nebo některou ze skupin obecného vzorce

25



30

kde  $R_6$  představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,  $R_8$  představuje alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,  $R_7$  představuje kyanoskupinu nebo skupinu obecného vzorce  $\text{COOR}_{10}$ , v níž  $R_{10}$  představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku;

nebo

35

$R_1$  a  $R_2$  dohromady představují pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 nebo 2 dusíkové heteroatomy a který je popřípadě substituován substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen, trifluormethylskupinu, aminoskupinu, alkylskupinu s až 18 atomy uhlíku, alkoxykupinu s až 18 atomy uhlíku, monocyklickou a bicyklickou arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, alkylarylskupinu s až 18 atomy v alkylovém zbytku a 6 až 10 atomy uhlíku

40

5 v monocyklickém nebo bicyklickém arylovém zbytku, monocyklickou nebo bicyklickou halogenarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu, alkylcykloalkylskupinu s až 18 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, hydroxyskupinu, alkylaminoskupinu s až 18 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinu s až 18 atomy uhlíku, arylkarbonylaminoskupinu s 6 až 10 atomy uhlíku  
 v monocyklickém nebo bicyklickém arylovém zbytku, nitroskupinu, kyanoskupinu, merkaptoskupinu a alkylthioskupinu s až 18 atomy uhlíku;

každý ze symbolů  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{13}$  nezávisle představuje vodík, hydroxyskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku; a

10 Y představuje dusík nebo skupinu CH;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

15

2. Dihydropyridazinonová sloučenina podle nároku 1, kterou je (E)-6-[2-(4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl)ethenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

20 3. Thiadiazinonová sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-5,6-dihydro-6-methyl-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

25 4. Thiadiazinonová sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

30 5. Thiadiazinonová sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-[2-(4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

6. Triazinonová sloučenina podle nároku 1, kterou je 6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-1,2,4-triazin-3(2H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

35

7. Triazinonová sloučenina podle nároku 1, kterou je 6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3(2H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

40 8. Pyridazinonové, dihydropyridazinonové, oxadiazinonové, thiadiazinonové nebo triazinonové sloučeniny obecného vzorce I zvolené ze souboru zahrnujícího

6-[4-(2-amino-1,1,3-trikyanopropenyliden)hydrazinofenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

45 6-[4-(2-amino-1,3-dikyano-3-methoxykarbonylpropenyliden)hydrazinofenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydro-4-methylpyridazin-3-(2H)on,

50 2-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-oxadiazin-5(4H)on,

(E)-6-[2-(4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl)ethenyl]-5-methylpyridazin-3(2H),

6-[2-4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]ethyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on,

5 6-[2,5-dimethyl-4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-5-methylpyridazin-3(2H)on,

10 6-[4-(1,1-dikyanomethyliden-N-methylhydrazino)fenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1-kyano-1-karbamidomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on,

15 4-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]ftalazin-1(2H)on,

2-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-triazin-5-(4H)on,

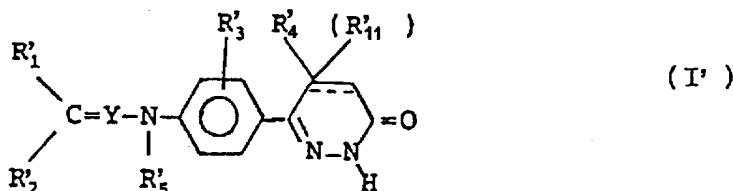
20 6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-1,2,4-triazin-3(2H)on,

6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3(2H)on

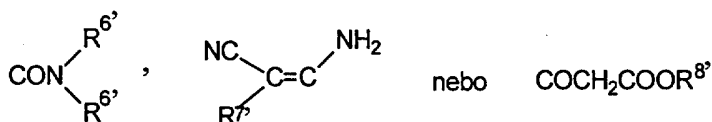
a jejich farmaceuticky vhodné soli s kyselinami.

25

9. Pyridazinonové nebo dihydropyridazinonové sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I'



30 kde každý ze symbolů  $R_1'$  a  $R_2'$  nezávisle představuje nitroskupinu, kyanoskupinu, karboxamidoskupinu, monocyklickou nebo bicyklickou arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, pyridylskupinu, alkoxykarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku, alkylkarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku, alkenylkarbonylskupinu s až 19 atomy uhlíku nebo některou ze skupinu obecného vzorce



35

kde  $R^6$  představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku;  $R^7$  představuje kyanoskupinu nebo skupinu obecného vzorce  $\text{COOR}^{10'}$ , kde  $R^{10'}$  představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku; a  $R^8$  představuje alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku; nebo  $R^1$  a  $R^2$  dohromady představují pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 nebo 2 dusíkové heteroatomy; každý ze symbolů  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  nezávisle představuje vodík, hydroxyskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku;  $R^{11'}$  představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku; a Y představuje dusík nebo skupinu CH a jejich farmaceuticky vhodné soli s kyselinami.

40

10. Dihydropyridazinonová sloučenina podle nároku 9, kterou je 6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.
- 5 11. Dihydropyridazinonová sloučenina podle nároku 9, kterou je 6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.
12. Dihydropyridazinonová sloučenina podle nároku 9, kterou je 6-[4-(1,1-diacetylmethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.
- 10 12. Dihydropyridazinonová sloučenina podle nároku 9, kterou je 6-[4-(1,1-diacetylmethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.
13. Pyridazinonové, dihydropyridazinonové, oxadiazinonové, thiadiazinonové nebo triazinonové sloučeniny obecného vzorce I' podle nároku 9 zvolené ze souboru zahrnujícího
- 15 6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)fenyl]pyridazin-3(2H)on,  
6-[4-(1-kyano-1-ethoxykarbonylmethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,  
6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)-2-hydroxyfenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
- 20 6-[4-(1,1-dikyanomethylidenhydrazino)-2-hydroxyfenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,  
6-[4-(1-kyano-1-(N,N-diethylaminokarbonyl)methylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,  
6-[4-(1-ethoxykarbonyl-1-nitromethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
- 25 6-[4-(1-ethoxykarbonyl-1-nitromethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,  
6-[4-(1-acetyl-1-(N,N-diethylaminokarbonyl)methylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
- 30 6-[4-(1-ethoxykarbonyl-1-(4-pyridyl)methylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,  
6-[4-(1,1-bis(ethoxykarbonyl)methylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
- 35 6-[4-(1-acetyl-1-ethoxykarbonyl)methylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,  
6-[4-(2,6-dioxo-1-cyklohexylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,  
6-[4-(3,5-dimethyl(4-pyrazolidenhydrazino)fenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
- 40 6-[4-(1-acetyl-1-fenylmethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,  
6-[4-(1-chlor-1-ethoxykarbonyl)methylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
- 45 6-[4-(1-aminokarbonyl-1-kyanomethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,  
6-[4-(1-acetyl-1-benzoylmethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,  
6-[4-(1-kyano-1-(2-pyridyl)methylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
- 50 6-[4-(1,1-diacetylmethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,  
6-[4-(1-amino-1-aminokarbonylmethylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(2,2-bisethoxykarbonylvinyl)aminofenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(2,2-dikyanovinyl)aminofenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(2,2-diacetylvinyl)aminofenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1-ethoxykarbonyl-1-ethoxykarbonyl(acetyl)methylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1,1-dikyanomethyliden-N''-methyl(hydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1,1-dikyanomethyliden-N''-methyl(hydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

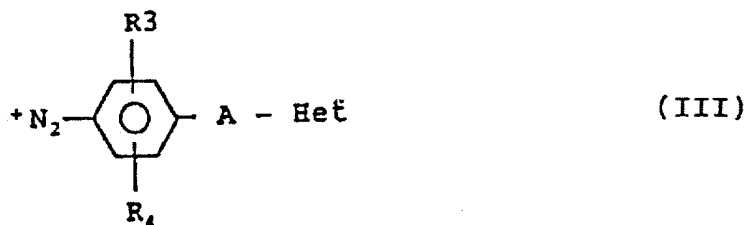
6-[4-(1,1-bis(ethoxykarbonyl)methylidenhydrazino)fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

6-[4-(1,1-dikyanomethyliden-N''-methyl(hydrazino))fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on a

6-[4-(1-kyano-1-(1-amino-2-kyano-2-methoxykarbonyl)ethyliden)hydrazino))fenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,

a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

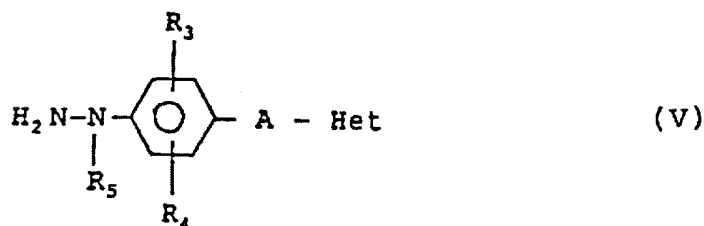
14. Způsob přípravy pyridazinonových, dihydropyridazinonových, oxadiazinonových, thiadiazinonových nebo triazinonových sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, vyznačující se tím, že se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R<sup>5</sup> představuje vodík, Y představuje dusík a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III



kde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, A a Het mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou mající aktivovanou methylenovou skupinu obecného vzorce IV



kde R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> mají význam definovaný v nároku 1, za kyselých podmínek při 0 až 20, přednostně 0 až 5 °C, nebo se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde Y představuje dusík a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, kondenzuje sloučenina obecného vzorce V



kde  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{A}$  a  $\text{Het}$  mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce VI



5

kde  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  mají význam definovaný v nároku 1, v inertním rozpouštědle při 15 až 150, přednostně 80 až 100 °C, nebo se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde  $\text{R}^5$  představuje vodík,  $\text{Y}$  představuje skupinu  $\text{CH}$  a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II

10



kde  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{A}$  a  $\text{Het}$  mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce VII

15

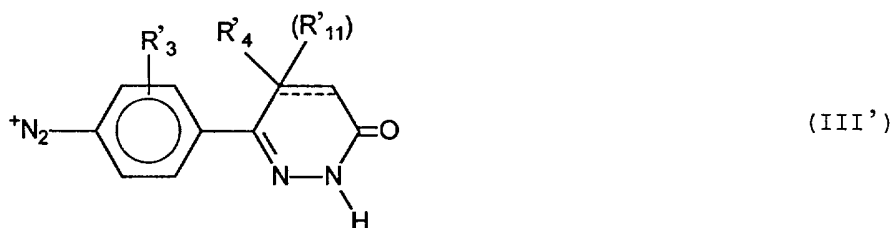


kde  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  mají význam definovaný v nároku 1 a  $\text{R}_{15}$  je alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku, nebo se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde  $\text{R}^5$  představuje alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce I, kde  $\text{R}_5$  je vodík a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, s alkyhalogenidem s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylskupině v inertním rozpouštědle a za přítomnosti anorganické nebo organické báze.

25

15. Způsob přípravy pyridazinonových nebo dihydropyridazinonových sloučenin obecného vzorce I' podle nároku 9, vyznačující se tím, že se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I', kde  $\text{R}^5$  představuje vodík,  $\text{Y}$  představuje dusík a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 9, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III'

30



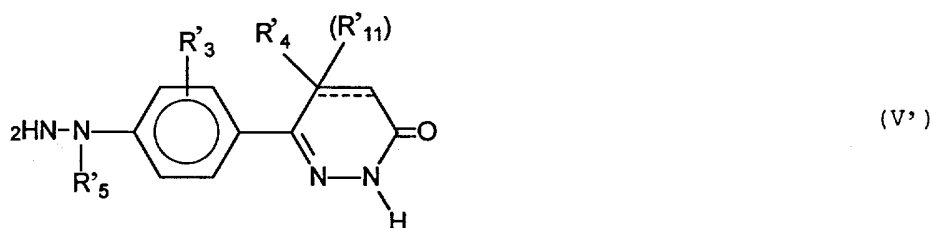
kde  $R_3'$ ,  $R_4'$  a  $R_{11}'$  mají význam, definovaný v nároku 9, se sloučeninou mající aktivovanou methylenovou skupinu obecného vzorce IV'

5



kde  $R_1'$  a  $R_2'$  mají význam definovaný v nároku 9, za kyselých podmínek při 0 až 20, přednostně 0 až 5 °C, nebo se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I', kde Y představuje dusík a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 9, kondenzuje sloučenina obecného vzorce V'

10



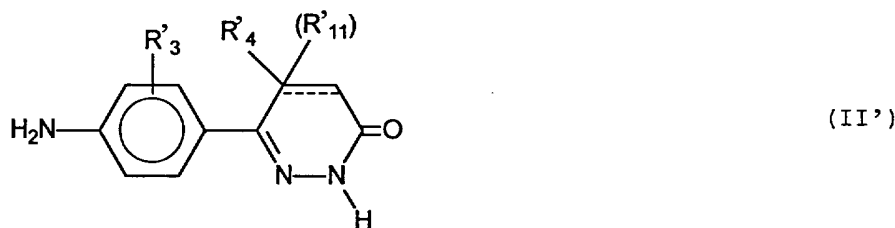
kde  $R_3'$ ,  $R_4'$  a  $R_5'$ , A a Het mají význam, definovaný v nároku 9, se sloučeninou obecného vzorce VI'

15



kde  $R_1'$  a  $R_2'$  mají význam definovaný v nároku 9, v inertním rozpouštědle při 15 až 150, přednostně 80 až 100 °C, nebo se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I', kde  $R_5'$  představuje vodík, Y představuje skupinu CH a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 9, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II'

20

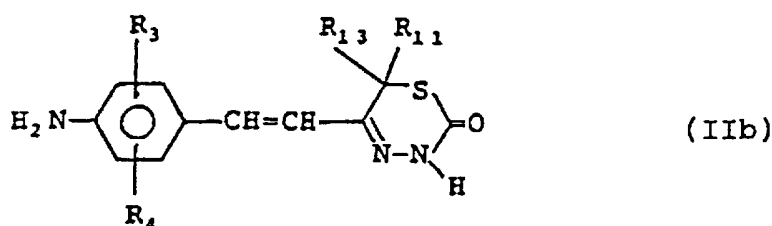


kde  $R_3'$ ,  $R_4'$  a  $R_{11}'$  mají význam, definovaný v nároku 9, se sloučeninou obecného vzorce VII'



kde  $R_1'$  a  $R_2'$  mají význam definovaný v nároku 9 a  $R_{12}'$  je alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku.

16. Heterocyklické sloučeniny obecného vzorce IIb



kde  $R_3$  a  $R_4$  nezávisle představuje vždy vodík, hydroxyskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a  $R_{11}$  a  $R_{13}$  nezávisle představuje vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, jako meziprodukty pro přípravu thiadiazinonových sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1.

17. Farmaceutický přípravek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje pyridazinonovou, dihydropyridazinonovou, oxadiazinonovou, thiadiazinonovou nebo triazinonovou sloučeninu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 8 nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, v kombinaci s alespoň jedním farmaceuticky vhodným nosičem a/nebo alespoň jednou pomocnou farmaceutickou látkou.

18. Farmaceutický přípravek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje pyridazinonovou, dihydropyridazinonovou, oxadiazinonovou, thiadiazinonovou nebo triazinonovou sloučeninu obecného vzorce I' podle některého z nároků 9 až 13 nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, v kombinaci s alespoň jedním farmaceuticky vhodným nosičem a/nebo alespoň jednou pomocnou farmaceutickou látkou.

---

Konec dokumentu

---