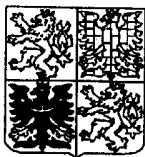


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

289 231

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 3299

(22) Přihlášeno: 24.06.1994

(30) Právo přednosti:
29.06.1993 JP 1993/159194
26.05.1994 JP 1994/112721

(40) Zveřejněno: 17.04.1996
(Věstník č. 4/1996)

(47) Uděleno: 16.10.2001

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12.12.2001
(Věstník č. 12/2001)

(86) PCT číslo: PCT/JP94/01015

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 95/01343

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 403/12 A 61 P 37/08
C 07 D 401/12
C 07 D 237/22
C 07 D 401/14
C 07 D 403/14
A 61 K 31/505
A 61 P 11/08
A 61 P 7/02

(73) Majitel patentu:

NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES LTD.,
Tokyo, JP;

(72) Původce vynálezu:

Tanikawa Keizo, Chiba, JP;
Saito Akira, Yamaguchi, JP;
Hirotsuka Mitsuaki, Chiba, JP;
Shikada Ken-ichi, Saitama, JP;

(74) Zástupce:

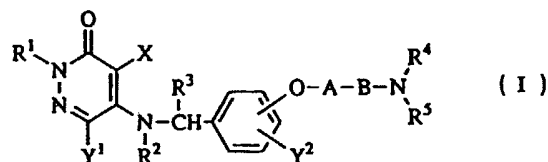
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273, Praha
4, 14021;

(54) Název vynálezu:

**Derivát 3(2H)-pyridazinonu, způsob jeho
přípravy a farmaceutické přípravky jej
obsahující**

(57) Anotace:

Derivát 3(2H)-pyridazinonu obecného vzorce I, kde jsou R¹, R² a R³ nezávisle na sobě vodíkový atom nebo C₁₋₄ alkylová skupina, X je atom chlóru nebo brómu, Y¹ je atom vodíku, halogen, nitro, amino nebo C₁₋₄ alkoxy, Y² je atom vodíku, halogen, hydroxyl, C₁₋₄ alkylová skupina nebo C₁₋₄ alkoxy, A je C₁₋₅ alkylenový řetězec případně substituovaný hydroxylovou skupinou, B je karbonylová skupina nebo methylenový řetězec případně substituovaný C₁₋₄ alkylovou skupinou a R⁴ je vodík a R⁵ je -Z-Ar, kde Z je C₁₋₅ alkylenový řetězec a Ar je 6-členný aromatický kruh případně obsahující atom dusíku, nebo R⁴ a R⁵ spolu vytváří C₂₋₆ cyklickou alkylenovou skupinu, nebo R⁴ a R⁵ vytváří spolu se sousedním atomem dusíku piperazinový kruh nebo piperidinový kruh substituovaný v poloze 4, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl. Způsob přípravy tohoto derivátu a farmaceutický přípravek obsahující tento derivát jako účinnou složku, s bronchodilatačním, antialergickým nebo antitrombocytárním účinkem.



Derivát 3(2H)-pyridazinonu, způsob jeho přípravy a farmaceutické přípravky jej obsahující

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se zabývá novými deriváty a farmaceuticky přijatelnými solemi 3(2H)-pyridazinonu, způsobu jejich přípravy a bronchodilatačními, antialergickými a/nebo antitrombocytárními účinky těchto látek.

10

Dosavadní stav techniky

1) Oblast bronchodilatačních činidel

15

Při léčbě chronických reverzibilních obstrukčních respiračních chorob jako je bronchiální astma, bronchitida a respirační distress syndrom u dospělých, je nutné v době ataku zprůchodnit dýchací cesty. Pro tyto účely se používají bronchodilatační činidla. Nejdůležitější třídou bronchodilatačních činidel používaných v současné době jsou β -stimulanty včetně Salbutamolu a xantinových léků (např. theophylline). První uvedené léčivo má určité nedostatky související s klesající účinností proti úporným, těžko léčitelným onemocněním a s příznaky poškození organismu po nepřetržitém dlouhodobém užívání, jak bylo pozorováno při léčbě bronchiálního astmatu (*New England Journal of Medicine*, vol. 321, p. 1517-1527, 1989).

20

Na druhé straně theophyllinová léčiva mají omezenou využitelnost vzhledem k úzkému rozmezí bezpečného použití.

25

2) Oblast antialergických léků

30

Náhlych alergických stavů, jako je bronchiální astma, alergická rýma, katary a senná rýma, se in vivo účastní různé chemické mediátory. Jedním z důležitých mediátorů je histamin a antihistaminika jsou už dávno široce používána jako antialergická činidla. Mnoho léků na bázi antihistaminik však bohužel má nežádoucí vedlejší účinky na centrální systém, vyvolávají např. ospalost. Z hlediska léčby i hospodárnosti by pro léčbu astmatu byly vhodné léky nejen s antialergickými účinky, ale též s účinky bronchodilatačními. Léky těchto vlastností však dosud nebyly klinicky vyvinuty.

35

3) Oblast antitrombocytárních činidel

40

Je známo, že krevní destičky hrají důležitou roli při tvorbě trombů podle stavu onemocnění, aktivovány stimulací, adhezí k cévním stěnám a agregací. Mezi hlavní trombotická onemocnění vyvolaná tvorbou trombů patří například cerebrální trombóza, pulmonální trombóza, infarkt myokardu, angina pectoris a okluze periferních arterií; všechna uvedená onemocnění vyžadují vývoj vhodných léčiv. Při hledání profylaktických nebo terapeutických činidel byla soustředěna pozornost na antitrombocytární činidla s inhibičními účinky na shlukování krevních destiček. Široce byly studovány účinky aspirinu, nedávno byly klinicky vyvinuty ticlopidin a cilostazol. Požadavek nalézt silnější, účinnější léčivo však přetrvává.

45

Kromě výše uvedených trombotických chorob existuje řada dalších onemocnění souvisejících s krevními destičkami. Jsou to například nefritida, metastáze rakovinných buněk a pod., nedávno proběhla řada studií zabývajících se profylaxí a léčbou těchto chorob, zahrnujících hlavně antitrombotická činidla ovlivňující funkci krevních destiček (*Journal of Royal College of Physicians*, vol. 4, No. 6, p. 130-136, 1988; *Anticancer research*, vol. 6, p. 543-548, 1986).

50

Následuje srovnání sloučenin popsaných v uvedených odkazech s 5-*w*-aminoalkylenoxy nebo *w*-aminokarbonylalkylenoxy substituovanými (benzylamino)-3-(2H)-pyridazinonovými deriváty obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelnými solemi podle předkládaného vynálezu.

- 5 V následujících odkazech je uveden typ sloučenin, v nichž je substituovaná benzylamino skupina navázána v poloze 5 3(2H)-pyridazinonového kruhu, což jsou sloučeniny podobné sloučeninám předkládaného vynálezu.

10 (a) Japonská patentová publikace č. 41455/1994, EP186817B, nebo U.S. Patent 5 098 900 (dále označovány jako odkazy (a)) popisují sloučeniny včetně 3(2H)-pyridazinonových derivátů, kde v poloze 2 je navázána alkylová skupina, v poloze 4 atom chlóru nebo brómu a v poloze 5 je benzylamino skupina jejíž benzenový kruh je substituován některou z následujících skupin: *w*-aminoalkyl, *w*-karbamoylalkylenoxy, *w*-N-mono nižší alkylkarbonylalkylenoxy a amino-karbonyl, dokumenty dále uvádějí farmaceutické využití těchto látek jako anti SRS-A činidel a jejich farmakologické účinky.

20 (b) Japonská neprozkoumaná patentová publikace č. 030769/1987, EP201765B, nebo U.S. Patent 4 892 947 (dále označovány jako odkazy (b)) popisují sloučeniny včetně 3(2H)-pyridazinonových derivátů, kde v poloze 2 je atom vodíku, v poloze 4 atom chlóru nebo brómu, v poloze 5 je benzylamino skupina jejíž benzenový kruh je substituován některou z následujících skupin: alkyloxy, *w*-fenylalkylenoxy, dialkylamino a v poloze 6 je vodíkový atom, dokumenty dále uvádějí farmaceutické využití těchto látek jako anti SRS-A činidel a jejich farmakologické účinky.

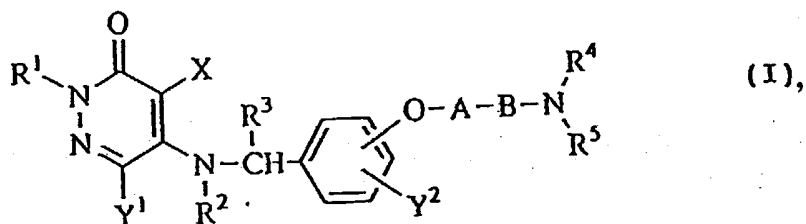
25 (c) Japonská neprozkoumaná patentová publikace č. 301870/1988, EP275997B, nebo U.S. Patent 4 978 665 (dále označovány jako odkazy (c)) popisují sloučeniny včetně 3(2H)-pyridazinonových derivátů, kde v poloze 2 je atom vodíku nebo nižší alkyl, v poloze 4 atom chlóru nebo brómu, v poloze 5 je benzylamino skupina jejíž benzenový kruh je substituován některou z následujících skupin: alkyloxy, *w*-fenylalkylenoxy, dialkylamino a v poloze 6 je halogenový atom, nitro, amino nebo alkoxy, dokumenty dále uvádějí farmaceutické využití těchto látek jako anti SRS-A činidel a jejich farmakologické účinky.

35 (d) WO91/16314, EP482208A, nebo U.S. Patent 5 202 323 (dále označovány jako odkazy (d)) popisují sloučeniny včetně 3(2H)-pyridazinonových derivátů, kde v poloze 2 je atom vodíku nebo nižší alkyl, v poloze 4 atom chlóru nebo brómu, v poloze 5 je benzylamino skupina jejíž benzenový kruh je substituován některou z následujících skupin: alkyloxy, *w*-fenylalkylenoxy jejíž benzenový kruh může být substituován alkylovou skupinou nebo halogenem, *w*-alkoxykarbonylalkylenoxy a *w*-aminokarbonylalkylenoxy a v poloze 6 je alkylenoxy skupina nesoucí v *w*-poloze různé funkční skupiny, dokumenty dále uvádějí farmaceutické využití těchto látek jako antitrombotických, kardiotonických a vasodilatačních činidel a jejich farmakologické účinky.

Podstata vynálezu

45 Předkládaný vynález, jako výsledek extenzivní studie, poskytuje 3(2H)-pyridazinonové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli, odlišné od látek uvedených v dokumentech (a) až (d), které mají vynikající vlastnosti jako vasodilatační činidla, antialergické léky a/nebo antitrombocytární činidla, vykazují vysokou účinnost při orálním podávání, jsou užitečnými účinnými přísadami profylaktických i terapeutických léčiv určených pro léčbu např. výše uvedených respiračních onemocnění, náhlých alergických onemocnění nebo/a trombotických onemocnění. Předkládaný vynález vychází z objevu těchto sloučenin.

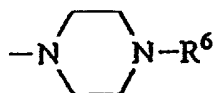
Předkládaný vynález se týká 3(2H)-pyridazinonových derivátů obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí, způsobu přípravy těchto látek a farmaceutických přípravků, jež je obsahují jako účinnou složku:



5

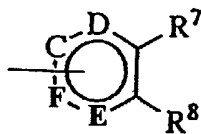
kde R^1 , R^2 a R^3 jsou nezávisle na sobě vodíkový atom nebo C_{1-4} alkylová skupina, X je atom chlóru nebo brómu, Y^1 je atom vodíku, halogen, nitro, amino nebo C_{1-4} alkoxy, Y^2 je atom vodíku, halogen, hydroxyl, C_{1-4} alkylová skupina nebo C_{1-4} alkoxy, A je C_{1-5} alkylenový řetězec případně substituovaný hydroxylovou skupinou, B je karbonylová skupina nebo methylenový řetězec případně substituovaný C_{1-4} alkylovou skupinou a R^4 je vodík a R^5 je $-Z-Ar$ (kde Z je C_{1-5} alkylenový řetězec a Ar je 6-členný aromatický kruh případně obsahující jeden nebo dva atomy dusíku), nebo R^4 a R^5 spolu vytváří C_{2-6} cyklickou alkylenovou skupinu, nebo R^4 a R^5 vytváří spolu se sousedním atomem dusíku piperazinový kruh substituovaný v poloze 4 obecného vzorce

15



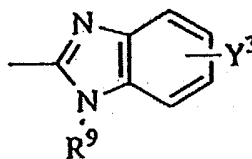
(kde R^6 je C_{1-4} alkylová skupina (tato alkylová skupina je případně substituována jedním nebo několika substituenty volenými ze skupiny substituentů zahrnující C_{1-4} alkyl, fenyl případně substituovaný skupinou Y^3 (kde Y^3 je vodík, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, amino, fenylamino nebo C_{1-4} alkylkarbonylamino).

20



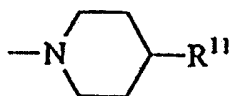
(kde R^7 a R^8 jsou atomy vodíku nebo R^7 a R^8 spolu s atomem uhlíku, na nějž jsou navázány, tvoří benzenový kruh, a atomy E, F, C a D jsou nezávisle na sobě atom dusíku nebo uhlíku) a

25



(kde Y^3 je stejné jak bylo definováno výše a R^9 je C_{1-4} alkyl nebo benzyl případně substituovaný C_{1-4} alkylem, C_{1-4} alkoxyem, nebo halogenem)) nebo $-COR^{10}$ (kde R^{10} je vodík nebo C_{1-4} alkyl)} nebo piperidinový kruh substituovaný v poloze 4 obecného vzorce

30



{kde R^{11} je C_{1-4} alkyl (tento alkyl je případně substituován jedním nebo několika substituenty volenými ze skupiny substituentů zahrnující fenyl, případně substituovaný Y^3 (přičemž Y^3 má výše uvedený význam), a hydroxylovou skupinu)}.

- 5 Následuje popis skupin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, X, Y^1 a Y^2 ve sloučenině obecného vzorce I předkládaného vynálezu.

Konkrétními příklady skupin R^1 , R^2 a R^3 jsou vodík, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl a t-butyl. Nejvýhodnější je vodíkový atom.

10

A je C_{1-5} alkylenový řetězec případně substituovaný alkylovou skupinou v kterékoliv poloze, a může být např., vazebnou skupinou jako je skupina methylenová, ethylenová, propylenová butylenová nebo pentylenová. Výhodnější jsou lineární C_{1-4} alkylenové skupiny.

15

B je karbonylová skupina nebo vazebný methylenový řetězec případně substituovaný C_{1-4} alkylenovou skupinou.

X je atom chlóru nebo brómu.

20

Y^1 je např. atom vodíku, chlóru, brómu, jódu, nitro, amino, methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, sec-butoxy nebo t-butoxy.

Y^2 je např. atom vodíku, chlóru, brómu, jódu, hydroxyl, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl, t-butyl, methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, sec-butoxy nebo t-butoxy.

25

R^4 a R^5 jsou:

- 30 (1) R^4 je atom vodíku a R^5 je $-Z-Ar$ (kde Z je C_{1-5} alkylenový řetězec a Ar je 6-členný aromatický kruh případně obsahující jeden nebo dva atomy dusíku). 6-Členným aromatickým kruhem je např. fenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 3-pyridaziny, 4-pyridaziny, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl a 2-pyridaziny.

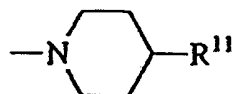
- 35 (2) R^4 a R^5 spolu vytváří C_{2-6} cyklickou alkylenovou skupinu, a spolu se atomem dusíku, na nějž jsou navázány, tvoří aziridinový, azetidinový, pyrrolidinový, piperazidinový nebo homopiperidinový kruh.

- 40 (3) R^4 a R^5 vytváří spolu se sousedním atomem dusíku, na nějž jsou navázány, piperazinový kruh substituovaný v poloze 4 obecného vzorce



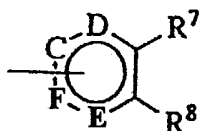
nebo piperidinový kruh substituovaný v poloze 4 obecného vzorce

45

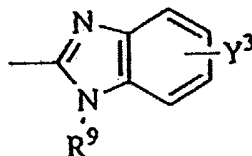


kde R^6 je C_{1-4} alkyl, nebo $-COR^{10}$ (kde R^{10} je vodík nebo C_{1-4} alkyl).

- 50 C_{1-4} alkylová skupina jako R^6 je výhodně methyl, který je případně substituován. Substituentem může být např. C_{1-4} alkyl, fenyl případně substituovaný skupinou Y^3 (kde Y^3 je vodík, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, amino, formylamino nebo C_{1-4} alkylkarbonylamino),



- 5 (kde R^7 a R^8 jsou atomy vodíku nebo R^7 a R^8 spolu s atomem uhlíku, na něž jsou navázány, tvoří benzenový kruh, a atomy E, F, C a D jsou nezávisle na sobě atom dusíku nebo uhlíku) a



- 10 (kde Y^3 je stejné jak bylo definováno výše a R^9 je C_{1-4} alkyl nebo benzyl případně substituovaný C_{1-4} alkylem, C_{1-4} alkoxyem, nebo halogenem). Počet substituentů je jeden a výše.

- 15 Konkrétními příklady skupiny R^6 jsou benzyl případně substituovaný halogenem v kterékoliv poloze o-, m- a p-, α, α -difenylmethyl, pyridylmethyl substituovaný v některé z poloh 2-, 3- nebo 4-, pyridylmethyl, pyrazylmethyl, pyridazylmethyl, chinolylmethyl, isochinolylmethyl, chinoxalylmethyl, chinazolylmethyl, benzimidazolylmethyl obsahující benzylovou skupinu, případně substituovanou halogenem na benzenovém kruhu nebo C_{1-4} alkylem na dusíku, skupiny tvořené kombinací aromatických kruhů jako např. α, α -fenyl-pyridylmethyl, α, α -fenyl-pyrazylmethyl, α, α -fenyl-pyridazylmethyl, α, α -fenyl-chinolylmethyl, α, α -fenyl-isochinolylmethyl, α, α -fenyl-chinoxalylmethyl, α, α -fenyl-chinazolylmethyl.

- 20 R^{11} je C_{1-4} alkylová skupina, případně substituovaná dvěma typy substituentů: fenylovou skupinou případně substituovanou Y^3 (kde Y^3 je stejné jak bylo definováno výše) nebo hydroxylovou skupinou. Každá z těchto skupin, případně obě současně mohou být substituovány.

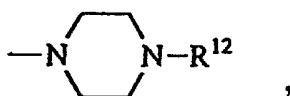
- 25 Konkrétními příklady R^{11} jsou benzyl případně substituovaný halogenem v kterékoliv poloze o-, m- a p-, α, α -difenylmethyl, α, α, α -hydroxydifenylmethyl. Výhodnými skupinami R^4 a R^5 jsou piperazin-1-yl a piperidin-1-yl substituované v poloze 4, jak bylo uvedeno výše.

- 30 V předcházejícím popise zkratka n znamená normální, i je iso, sec je sekundární, t je terciální, o je orto, m je meta a p je para.

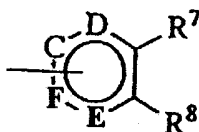
- Následuje charakteristika výhodných sloučenin ze sloučenin obecného vzorce I předkládaného vynálezu.

- 35 (1) Sloučenina obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 jsou vodík, Y^1 je vodík, halogen, nitro nebo C_{1-4} alkoxy.

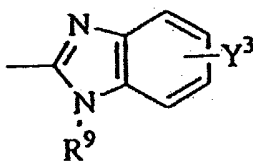
- 40 (2) Sloučenina obecného vzorce I, jak je definována v bodě (1), přičemž R^4 a R^5 vytváří spolu se sousedním atomem dusíku, na něž jsou navázány, piperazinový kruh substituovaný v poloze 4 obecného vzorce



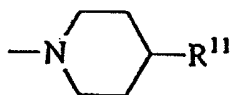
kde R^{12} je C_{1-4} alkyl {tento alkyl může být substituován jedním nebo několika substituenty volenými ze skupiny substituentů zahrnující C_{1-4} alkyl, fenyl případně substituovaný skupinou Y^3 (kde Y^3 je vodík, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, amino, formylamino nebo C_{1-4} alkylkarbonylamino),



(kde R^7 a R^8 jsou atomy vodíku nebo R^7 a R^8 spolu s atomem uhlíku, na něž jsou navázány, tvoří benzenový kruh, a atomy E, F, C a D jsou nezávisle na sobě atom dusíku nebo uhlíku) a

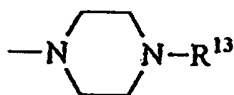


(kde Y^3 je stejné jak bylo definováno výše a R^9 je C_{1-4} alkyl nebo benzyl případně substituovaný na benzenovém kruhu C_{1-4} alkylem, C_{1-4} alkoxyem, nebo halogenem)) nebo $-COR^{10}$ (kde R^{10} je vodík nebo C_{1-4} alkyl)) nebo piperidinový kruh substituovaný v poloze 4 obecného vzorce

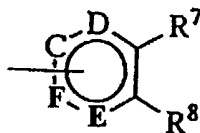


{kde R^{11} je C_{1-4} alkyl (tento alkyl je případně substituován jedním nebo několika substituenty volenými ze skupiny substituentů zahrnující fenyl, případně substituovaný Y^3 (příčímž Y^3 má výše uvedený význam), a hydroxylovou skupinu)}.

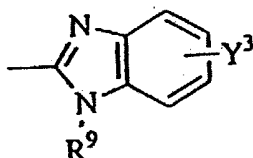
(3) Sloučenina, jak definována v bodě (2), přičímž R^4 a R^5 vytváří spolu se sousedním atomem dusíku, na který jsou navázány piperazinový kruh substituovaný v poloze 4 obecného vzorce



kde R^{13} je methyl {tento methyl může být substituován jedním nebo několika substituenty volenými ze skupiny substituentů zahrnující fenyl případně substituovaný skupinou Y^3 (kde Y^3 je vodík, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, amino, formylamino nebo C_{1-4} alkylkarbonylamino),



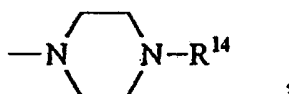
(kde R^7 a R^8 jsou atomy vodíku nebo R^7 a R^8 spolu s atomem uhlíku, na něž jsou navázány, tvoří benzenový kruh, a atomy A, F, C a D jsou nezávisle na sobě atom dusíku nebo uhlíku) a



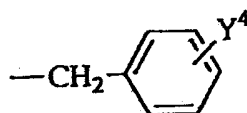
(kde Y^3 je stejné jak bylo definováno výše a R^9 je C_{1-4} alkyl nebo benzyl případně substituovaný C_{1-4} alkylem, C_{1-4} alkoxyem, nebo halogenem)) nebo $-COR^{10}$ (kde R^{10} je vodík nebo C_{1-4} alkyl).

(4) Sloučenina, jak je definována v bodě (3), přičemž Y^2 je halogen nebo C_{1-4} alkoxy.

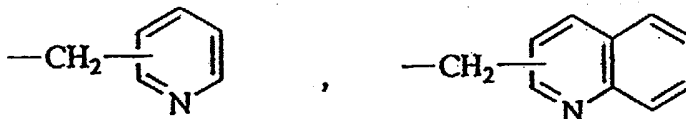
(5) Sloučenina, jak je definována v bodě (4), přičemž R^4 a R^5 vytváří spolu se sousedním atomem dusíku, na něž jsou navázány, piperazinový kruh substituovaný v poloze 4 obecného vzorce



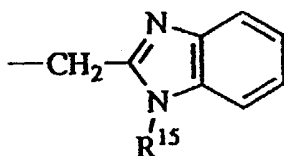
kde R^{14} je



(kde Y^4 je vodík, halogen, amino, formylamino nebo C_{1-4} alkylkarbonylamino),



nebo



(kde R^{15} je benzyl případně substituovaný halogenem).

Sloučeniny obecného vzorce I zahrnují optické izomery a stereoizomery vycházející z přítomnosti 1 až 5 asymetrických atomů uhlíku.

Sloučeniny obecného vzorce I předkládaného vynálezu lze převést na farmaceuticky přijatelné netoxické soli působením vhodných kyselin, podle konkrétních požadavků.

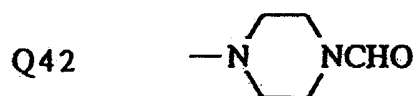
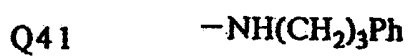
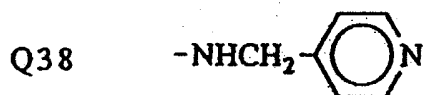
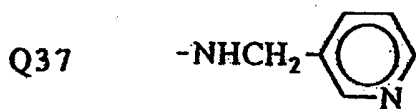
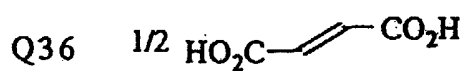
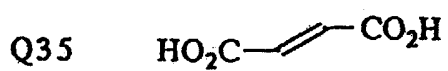
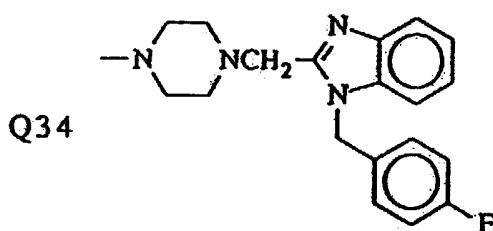
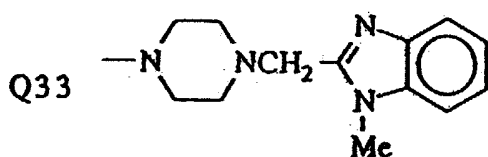
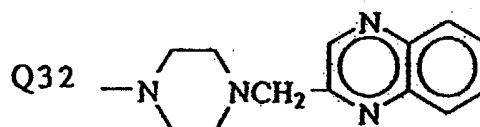
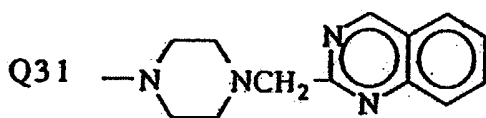
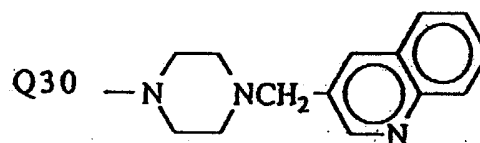
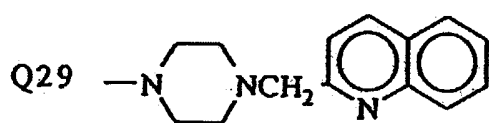
Sloučeniny obecného vzorce I předkládaného vynálezu lze použít pro předkládané účely buď volné, nebo ve formě farmaceuticky přijatelných solí. Vhodnými solemi těchto bazických látek jsou např. soli anorganických kyselin (jako je hydrochlorid, hydrobromid, síran, hydrogensíran, dusičnan, fosforečnan, hydrogenfosforečnan nebo dihydrogenfosforečnan), soli organických kyselin (jako je mravenčan, octan, propionát, sukcinát, malonát, oxalát, maleinát, fumarát, malát, citrát, tartarát, laktát, glutamát, aspartát, pikrát nebo uhličitán) a soli sulfonové kyseliny (jako je methansulfonát, benzensulfonát nebo toluensulfonát). Tyto soli lze připravit běžnými postupy.

Následují typické příklady 3-(2H)-pyridazinonových derivátů obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí podle předkládaného vynálezu. Jejich výčet nemá rozsah vynálezu v žádném směru omezovat.

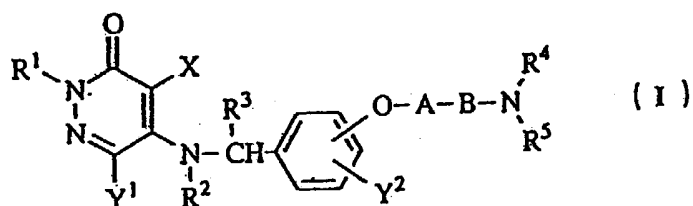
- 5 V tabulce 1 zkratka n znamená normální, i je iso, t je terciální, Me je methyl, Et je ethyl, Pr je propyl, Bu je butyl, Ph je fenyl.

Q1 až Q42 v tabulce 1 jsou označení skupin následujících obecných vzorců.

Q1	$\text{—OCH}_2\text{—}$	Q2	$\text{—O(CH}_2)_2\text{—}$
Q3	$\text{—O(CH}_2)_3\text{—}$	Q4	$\text{—O(CH}_2)_5\text{—}$
Q5	—O—CH— CH_3	Q6	$\text{—O—CHCH}_2\text{—}$ CH_3
Q7	$\text{—O—CH}_2\text{—C—}$ CH_3 CH_3	Q8	$\text{—O—CH}_2\text{—CH—}$ OH
Q9	—NMe_2	Q10	—NEt_2
Q11	$\text{—N}^n\text{Pr}_2$	Q12	—N—Me iBu
Q13	—N (cyclobutyl)	Q14	—N (cyclopentyl)
Q15	—N (cyclohexyl)	Q16	—N (cyclohexyl) NMe
Q17	—N (cyclohexyl) NEt	Q18	—N (cyclohexyl) N ⁱ Bu
Q19	—N (cyclohexyl) NCH ₂ Ph	Q20	—N (cyclohexyl) NCH ₂ (p-fluorophenyl)
Q21	—N (cyclohexyl) NCH ₂ (p-chlorophenyl)	Q22	—N (cyclohexyl) NCHPh ₂
Q23	—N (cyclohexyl) NCH ₂ (pyridin-2-yl)	Q24	—N (cyclohexyl) NCH ₂ (p-aminophenyl)
Q25	—N (cyclohexyl) NCH ₂ (p-formylphenyl)	Q26	—N (cyclohexyl) NCH ₂ (p-acetylphenyl)
Q27	—N (cyclohexyl) CH ₂ Ph	Q28	—N (cyclohexyl) C(Ph) ₂ OH



Tabulka I



č.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
1	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q10·HCl
2	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q10·HCl
3	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q10·HCl
4	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q19·2HCl
5	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q19·2HCl
6	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q19·Q35
7	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21·2HCl
8	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21·Q35
9	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21·H ₂ SO ₄
10	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21·2HCl
11	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21·H ₂ SO ₄
12	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21·Q35
13	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20·2HCl
14	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20·Q35
15	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20·2HCl
16	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20·Q35
17	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20·2HCl
18	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q10·HCl
19	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q10·HCl
20	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q16·2HCl
21	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q17·2HCl
22	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19·2HCl

№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
23	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19•2HCl
24	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19•2HCl
25	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19•2HCl
26	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20•2HCl
27	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20•2Q35
28	ⁱ Pr	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20•2Q35
29	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q21•2HCl
30	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q21•2HCl
31	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q37•HCl
32	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q16•HCl
33	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q16•HCl
34	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q23•2HCl
35	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q23•2HCl
36	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•Q35
37	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•HCl
38	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•Q35
39	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35
40	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•HCl
41	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q36
42	ⁱ Pr	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35
43	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35
44	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•HCl
45	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q23•2HCl
46	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q16•HCl
47	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q19•HCl
48	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q19•HCl
49	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q19•HCl

č.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
50	CONH ₂	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35
51	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q21•Q35
52	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q20•Q35
53	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q20•2Q35
54	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19•2Q35
55	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q20•2Q35
56	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q20•Q35
57	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q20•2Q35
58	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q29•2Q35
59	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q29•2Q35
60	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q34•2Q35
61	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q29•Q35
62	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q27
63	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q27•Q35
64	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35
65	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20•2Q35
66	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•Q35
67	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q29•Q36
68	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q20•Q35
69	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q20•Q35
70	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q29•2Q35
71	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q29•2Q35
72	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q34•2Q35
73	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q34•Q35
74	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q27
75	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q27•Q35
76	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35

č.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
77	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q25·2Q35
78	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q24
79	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q25·Q35
80	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q26·Q35
81	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q42
82	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q12·HCl
83	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q14·HCl
84	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q16·2HCl
85	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q18·2HCl
86	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q22·2HCl
87	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q23·3HCl
88	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q28·HCl
89	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q37·2HCl
90	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q39·HCl
91	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q40·3HCl
92	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q29·2HCl
93	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q30·3HCl
94	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q31·3HCl
95	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q32·3HCl
96	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q33·2HCl
97	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q24·3HCl
98	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q25·2HCl
99	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q26·2HCl
100	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q34·2HCl
101	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19·2HCl
102	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q21·2HCl
103	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q23·3HCl

č.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
104	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q24·3HCl
105	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q25·2HCl
106	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q26·2HCl
107	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q28·HCl
108	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q29·3HCl
109	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q33·2HCl
110	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q34·2HCl
111	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q10·HCl
112	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q17·2HCl
113	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q19·2HCl
114	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q11·HCl
115	Me	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q11·HCl
116	H	Me	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q11·HCl
117	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q17·2HCl
118	H	H	H	Br	NH ₂	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q17·2HCl
119	H	H	H	Br	Br	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q17·2HCl
120	H	H	H	Br	H	4-Cl	3-Q1	CH ₂	Q19·2HCl
121	H	H	H	Br	H	H	3-Q1	CH ₂	Q20·2HCl
122	H	H	H	Br	H	4-OEt	3-Q1	CH ₂	Q20·2HCl
123	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q22·2HCl
124	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q23·3HCl
125	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q38·2HCl
126	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q40·3HCl
127	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q9·HCl
128	H	H	Me	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q9·HCl
129	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q9·HCl
130	^t Bu	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q9·HCl

č.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
131	H	H	H	Cl	H	4-OH	3-Q2	CH ₂	Q9•HCl
132	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q13•HCl
133	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q14•HCl
134	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q15•HCl
135	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q28•HCl
136	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q41•HCl
137	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q12•HCl
138	ⁱ Pr	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q14•HCl
139	H	H	H	Br	H	4-Cl	3-Q2	CH ₂	Q14•HCl
140	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q18•2HCl
141	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20•2HCl
142	H	H	H	Br	Br	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20•2HCl
143	H	Me	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20•2HCl
144	H	H	H	Br	H	4-OH	3-Q2	CH ₂	Q20•2HCl
145	H	H	H	Br	H	H	3-Q2	CH ₂	Q20•2HCl
146	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q21•2HCl
147	H	H	H	Br	H	4-OMe	2-Q2	CH ₂	Q21•2HCl
148	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q23•3HCl
149	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q10•HCl
150	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q10•HCl
151	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q10•HCl
152	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q13•HCl
153	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q15•2HCl
154	H	H	H	Cl	H	4-OEt	3-Q3	CH ₂	Q19•2HCl
155	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q21•2HCl
156	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q22•2HCl
157	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q23•3HCl

č.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
158	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q37·2HCl
159	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q40·3HCl
160	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q41·HCl
161	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q9·HCl
162	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q12·HCl
163	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q14·HCl
164	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q16·2HCl
165	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q20·2HCl
166	H	H	H	Br	H	2-OMe	3-Q4	CH ₂	Q20·2HCl
167	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q28·HCl
168	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q39·HCl
169	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q11·HCl
170	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q13·HCl
171	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q16·2HCl
172	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q18·2HCl
173	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q19·2HCl
174	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q20·2HCl
175	H	H	H	Cl	H	4-OEt	3-Q5	CH ₂	Q20·2HCl
176	H	H	H	Cl	H	4-O ^t Bu	3-Q5	CH ₂	Q20·2HCl
177	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q23·3HCl
178	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CH ₂	Q10·HCl
179	ⁱ Pr	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CH ₂	Q14·HCl
180	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CH ₂	Q17·2HCl
181	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CH ₂	Q21·2HCl
182	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CH ₂	Q39·HCl
183	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q10
184	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q12

№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
185	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q14
186	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q17·HCl
187	H	H	H	Cl	H	4-OH	3-Q1	CO	Q20·HCl
188	H	H	H	Cl	H	4-Cl	3-Q1	CO	Q20·HCl
189	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q1	CO	Q20·HCl
190	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q21·HCl
191	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q23·2HCl
192	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q39
193	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q41
194	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q11
195	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q13
196	Me	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q16·HCl
197	H	H	H	Br	H	4-Cl	3-Q1	CO	Q19·HCl
198	H	H	H	Br	H	2-OMe	3-Q1	CO	Q19·HCl
199	H	H	H	Br	NO ₂	4-OMe	3-Q1	CO	Q19·HCl
200	H	H	H	Br	NH ₂	4-OMe	3-Q1	CO	Q19·HCl
201	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q21·HCl
202	H	Me	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q21·HCl
203	H	H	H	Br	H	4-OEt	3-Q1	CO	Q21·HCl
204	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q10
205	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q14
206	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q17·HCl
207	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q19·HCl
208	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q20·HCl
209	H	H	H	Cl	H	4-Cl	3-Q2	CO	Q20·HCl
210	H	H	H	Cl	H	H	3-Q2	CO	Q20·HCl
211	H	H	H	Cl	H	4-F	3-Q2	CO	Q20·HCl

č.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
212	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q20·HCl
213	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q21·HCl
214	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q2	CO	Q21·HCl
215	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q2	CO	Q21·HCl
216	Me	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q21·HCl
217	H	H	H	Cl	H	4-OMe	2-Q2	CO	Q21·HCl
218	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q22·HCl
219	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q9
220	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q15
221	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q18·HCl
222	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q20·HCl
223	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q23·2HCl
224	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q28
225	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q37·HCl
226	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q39
227	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q11
228	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q17·HCl
229	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q20·HCl
230	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q3	CO	Q20·HCl
231	H	H	H	Cl	NH ₂	4-OMe	3-Q3	CO	Q20·HCl
232	H	H	Me	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q20·HCl
233	H	H	H	Cl	Cl	4-Cl	3-Q3	CO	Q20·HCl
234	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q10
235	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q12
236	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q13
237	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q18·HCl
238	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q19·HCl

Σ	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
239	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q21·HCl
240	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q23·2HCl
241	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q38·HCl
242	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q40·2HCl
243	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q9
244	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q16·HCl
245	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q19·HCl
246	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q5	CO	Q19·HCl
247	H	H	H	Cl	H	4-O ⁿ Bu	3-Q5	CO	Q19·HCl
248	H	H	H	Cl	H	2-OMe	3-Q5	CO	Q19·HCl
249	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q20·HCl
250	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q21·HCl
251	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q5	CO	Q21·HCl
252	H	H	H	Cl	H	4-Cl	3-Q5	CO	Q21·HCl
253	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q21·HCl
254	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q23·2HCl
255	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q10
256	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q15
257	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q18·HCl
258	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q19·HCl
259	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q20·HCl
260	H	H	H	Br	Br	4-OMe	3-Q6	CO	Q20·HCl
261	H	H	H	Br	NH ₂	4-OMe	3-Q6	CO	Q20·HCl
262	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q21·HCl
263	H	H	H	Br	H	4-Cl	3-Q6	CO	Q21·HCl
264	ⁱ Bu	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q19·HCl
265	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q20·HCl

№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
266	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q6	CO	Q20·HCl
267	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q21·HCl
268	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q23·2HCl
269	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q37·HCl
270	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q41
271	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q21·2HCl
272	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q23·3HCl
273	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q24·3HCl
274	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q25·2HCl
275	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q26·2HCl
276	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q27·2HCl
277	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q28·HCl
278	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q29·3HCl
279	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q33·2HCl
280	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q34·2HCl
281	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q10·HCl
282	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q17·2HCl
283	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q19·2HCl
284	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q21·2HCl
285	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q23·3HCl
286	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q24·3HCl
287	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q25·2HCl
288	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q26·2HCl
289	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q27·HCl
290	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q28·HCl
291	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q29·3HCl
292	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q33·2HCl

№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
293	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q34·2HCl
294	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q10·HCl
295	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q17·2HCl
296	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q19·2HCl
297	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q21·2HCl
298	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q23·3HCl
299	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q24·3HCl
300	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q25·2HCl
301	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q26·2HCl
302	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q27·HCl
303	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q28·HCl
304	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q33·2HCl
305	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q34·2HCl
306	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q24·HCl
307	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q25·2HCl
308	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q26·HCl
309	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q33·HCl
310	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q34·HCl
311	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q20·HCl
312	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q21·HCl
313	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q24·2HCl
314	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q25·HCl
315	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q26·HCl
316	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q27
317	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q28
318	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q29·2HCl
319	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q33·HCl

№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
320	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q34·HCl
321	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q24·2HCl
322	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q25·HCl
323	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q26·HCl
324	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q27
325	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q28
326	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q29·2HCl
327	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q53·HCl
328	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q54·HCl
329	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q10
330	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q16·HCl
331	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q19·HCl
332	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q21·HCl
333	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q23·2HCl
334	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q24·2HCl
335	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q25·2HCl
336	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q26·2HCl
337	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q27
338	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q28
339	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q29·2HCl
340	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q33·HCl
341	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q34·HCl
342	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q10
343	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q16·HCl
344	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q19·HCl
345	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21·HCl
346	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q23·3HCl

č.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
347	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q24·3HCl
348	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q25·2HCl
349	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q26·2HCl
350	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q29·2HCl
351	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q33·HCl
352	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q34·HCl
353	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q10
354	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q16·HCl
355	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19·HCl
356	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20·2HCl
357	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q21·2HCl
358	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q23·3HCl
359	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q24·3HCl
360	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q25·2HCl
361	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q26·2HCl
362	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q27·HCl
363	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q28·HCl
364	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q33·2HCl
365	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q10
366	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q16·HCl
367	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q19·HCl
368	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q21·2HCl
369	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q23·3HCl
370	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q24·3HCl
371	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q25·2HCl
372	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q26·2HCl
373	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q27·HCl

№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
374	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q28·HCl
375	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q29·3HCl
376	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q33·2HCl
377	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q34·2HCl
378	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q10
379	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q16·2HCl
380	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q19·2HCl
381	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q20·2HCl
382	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q21·2HCl
383	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q23·3HCl
384	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q24·3HCl
385	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q25·2HCl
386	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q26·2HCl
387	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q27·HCl
388	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q28·HCl
389	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q29·3HCl
390	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q33·2HCl
391	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q34·2HCl
392	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q10
393	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q16·2HCl
394	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q19·2HCl
395	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q20·2HCl
396	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q21·2HCl
397	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q23·3HCl
398	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q24·3HCl
399	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q26·2HCl
400	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q27·HCl

№.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
401	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q28·HCl
402	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q29·3HCl
403	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q33·2HCl
404	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q34·2HCl
405	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q10
406	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q16·2HCl
407	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q21·2HCl
408	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q23·2HCl
409	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q24·3HCl
410	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q25·2HCl
411	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q26·2HCl
412	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q27
413	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q28
414	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q33·2HCl
415	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q10
416	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q16·HCl
417	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q19·HCl
418	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q20·HCl
419	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q21·2HCl
420	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q23·2HCl
421	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q24·3HCl
422	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q25·2HCl
423	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q26·2HCl
424	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q27
425	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q28
426	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q29·3HCl
427	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q33·2HCl

č.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
428	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q34•2HCl
429	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q10
430	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q16•HCl
431	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q19•HCl
432	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q21•2HCl
433	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q23•2HCl
434	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q24•3HCl
435	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q25•2HCl
436	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q26•2HCl
437	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q27
438	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q28
439	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q29•3HCl
440	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q33•2HCl
441	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q34•2HCl
442	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q10
443	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q16•HCl
444	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q19•HCl
445	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q21•2HCl
446	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q23•2HCl
447	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q24•3HCl
448	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q25•2HCl
449	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q26•2HCl
450	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q27
451	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q28
452	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q29•3HCl
453	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q33•2HCl
454	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q34•2HCl

ε.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
455	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q10
456	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q17•2HCl
457	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•2HCl
458	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•2HCl
459	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q21•2HCl
460	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q23•2HCl
461	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q24•2HCl
462	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q25•2HCl
463	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q26•2HCl
464	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q27•HCl
465	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q28•HCl
466	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q29•3HCl
467	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q33•2HCl
468	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q34•2HCl
469	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q10
470	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q17•2HCl
471	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q19•2HCl
472	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q20•2HCl
473	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q21•2HCl
474	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q23•2HCl
475	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q24•2HCl
476	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q25•2HCl
477	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q26•2HCl
478	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q27•HCl
479	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q28•HCl
480	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q29•3HCl
481	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q33•2HCl

№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
482	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q34•2HCl
483	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q10
484	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q17•2HCl
485	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q19•2HCl
486	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q20•2HCl
487	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q21•2HCl
488	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q23•2HCl
489	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q24•2HCl
490	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q25•2HCl
491	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q26•2HCl
492	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q27•HCl
493	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q28•HCl
494	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q29•3HCl
495	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q33•2HCl
496	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q34•2HCl
497	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q10
498	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q17•2HCl
499	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q19•2HCl
500	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q20•2HCl
501	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q21•2HCl
502	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q23•2HCl
503	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q24•2HCl
504	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q25•2HCl
505	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q26•2HCl
506	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q27•HCl
507	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q28•HCl
508	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q29•3HCl

№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
509	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q33•2HCl
510	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q34•2HCl
511	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q10
512	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q17•2HCl
513	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q19•2HCl
514	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q20•2HCl
515	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q21•2HCl
516	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q23•2HCl
517	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q24•2HCl
518	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q26•2HCl
519	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q27•HCl
520	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q28•HCl
521	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q29•3HCl
522	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q33•2HCl
523	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q34•2HCl
524	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q10
525	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q17•HCl
526	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•HCl
527	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q21•HCl
528	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q23•2HCl
529	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q27
530	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q28
531	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q29•3HCl
532	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q33•2HCl
533	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q34•2HCl
534	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q10
535	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q17•HCl

z.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
536	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q19·HCl
537	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q20·HCl
538	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q21·HCl
539	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q23·2HCl
540	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q24·2HCl
541	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q25·HCl
542	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q26·HCl
543	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q27
544	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q28
545	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q29·2HCl
546	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q33·HCl
547	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q34·HCl
548	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q10
549	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q17·HCl
550	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q19·HCl
551	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q20·HCl
552	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q21·HCl
553	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q23·2HCl
554	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q24·2HCl
555	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q25·HCl
556	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q26·HCl
557	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q27
558	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q28
559	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q29·2HCl
560	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q33·HCl
561	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q34·HCl
562	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q10

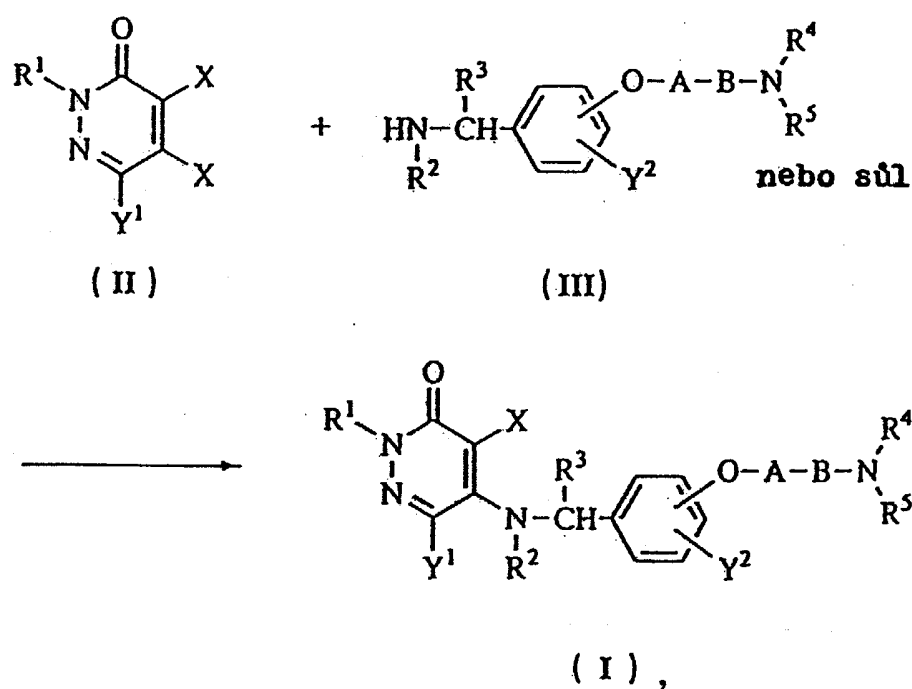
ϵ	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
563	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q17·HCl
564	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q19·HCl
565	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q20·HCl
566	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q21·HCl
567	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q23·2HCl
568	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q24·2HCl
569	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q25·HCl
570	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q26·HCl
571	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q27
572	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q28
573	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q29·2HCl
574	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q33·HCl
575	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q34·HCl

Následují způsoby přípravy sloučenin předkládaného vynálezu.

- 5 3(2H)-Pyridazinonové deriváty obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle předkládaného vynálezu lze připravit například postupy vyjádřené následujícími chemickými reakcemi (1) až (7).

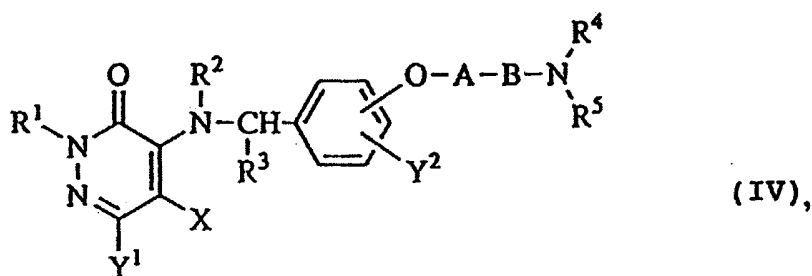
Reakční schéma (1)

10



kde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X, Y^1, Y^2, A$ a B mají výše uvedený význam.

- 5 Způsob přípravy podle chemické reakce (1) spočívá v reakci 4,5-dihalogen-3(2H)-pyridazinonové sloučeniny obecného vzorce II a w -alkylenoxy- nebo w -aminokarbonylalkylenoxy-substituovaného derivátu benzylaminu obecného vzorce III nebo jeho soli, v přítomnosti dehydrohalogenačního činidla v inertním rozpouštědle za vzniku sloučeniny obecného vzorce I předkládaného vynálezu.
- 10 Vedlejším produktem této reakce je polohový izomer sloučeniny obecného vzorce I předkládaného vynálezu, tj. sloučenina obecného vzorce IV, jejíž oxybenzylamino skupina je substituována v poloze 4:

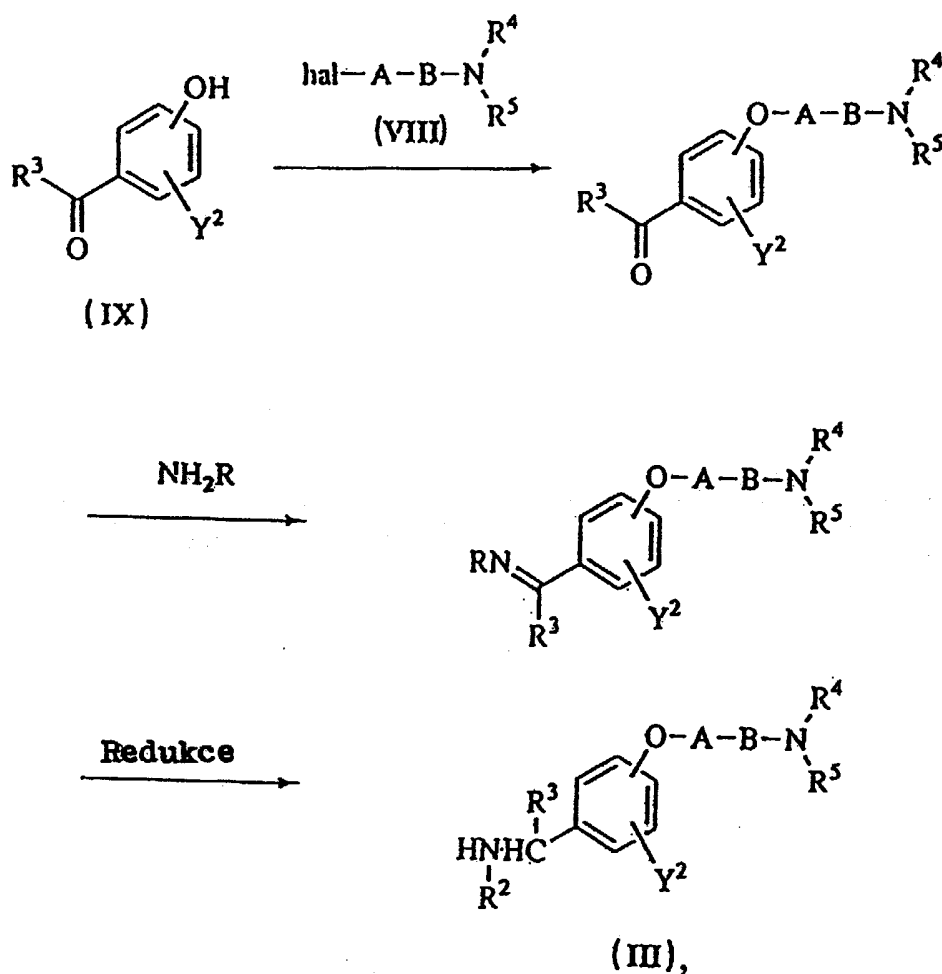


- 15 kde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X, Y^1, Y^2, A$ a B mají výše uvedený význam. Poměr produktů I a IV primárně závisí na polaritě použitého rozpouštědla.
- 20 Vysoce polární rozpouštědlo podporuje vznik sloučeniny obecného vzorce I předkládaného vynálezu. Vhodnými typy rozpouštědel pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I předkládaného vynálezu, která současně potlačují vznik vedlejšího produktu obecného vzorce IV, jsou tedy etherová rozpouštědla (např. tetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan), amidická rozpouštědla (např. formamid, N,N -dimethylformamid, N,N -dimethylacetamid nebo N -methylpyrrolidon), acetonitril, dimethylsulfoxid, alkoholická rozpouštědla (např. methanol, ethanol, propanol),
- 25 organické aminy (např. pyridin, triethylamin, N,N -dimethylaminoethanol nebo triethanolamin) nebo voda, nebo směs uvedených rozpouštědel. Pro separaci a purifikaci sloučeniny obecného vzorce I předkládaného vynálezu z výše uvedené směsi produktů I a IV, lze použít běžné postupy organické syntézy, např. frakční rekrytalizace nebo různé chromatografie na silikagelu.
- 30 Během reakce sloučenin II a III se vyvíjí chlorovodík nebo bromovodík. Ke zvýšení výtěžku reakčního produktu obvykle vede přidavek dehydrohalogenačního činidla pohlcujícího halogenovodík.
- 35 Lze použít libovolné dehydrohalogenační činidlo které nemá na průběh reakce negativní vliv a je schopné vázat halogenovodík. Vhodnými dehydrohalogenačními činidly jsou např. anorganické báze jako uhličitán draselný, uhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný, nebo organické báze jako N,N -dimethylanilin, N,N -diethylanilin, trimethylamin, triethylamin, N,N -dimethylaminoethanol, N -methylmorfolin, pyridin nebo 2,6-dimethyl-4- N,N -dimethylaminopyridin.
- 40 Rovněž lze použít výchozí derivát benzylaminu III v nadbytku, který pak rovněž působí jako dehydrohalogenační činidlo. Tato úprava vede často ke zvýšení reakčního výtěžku.
- 45 Molární poměr výchozích reakčních složek je volitelný. Derivát benzylaminu III nebo jeho sůl může vstupovat do reakce v množství 1 až 10 mol, výhodně 1,2 až 5 mol na 1 mol 4,5-dihalogen-3(2H)pyridazinonového derivátu obecného vzorce II.

4,5-Dihalogen-3(2H)pyridazinonový derivát obecného vzorce II lze připravit obecnými postupy organické syntézy. Pokud je substituent Y^1 v poloze 6, lze použít syntetické postupy uvedené v odkazech (a) a (b), pokud je substituent Y^1 halogen, nitro, amino nebo alkoxy, je vhodným postupem varianta uvedená v odkazech (c).

w-Aminoalkylenoxy substituované deriváty benzylaminu obecného vzorce III nebo jejich soli uvedené v reakčním schématu 1 lze připravit například postupy uvedenými v schématech (A) až (E) s využitím postupů uvedených v odkazech (a).

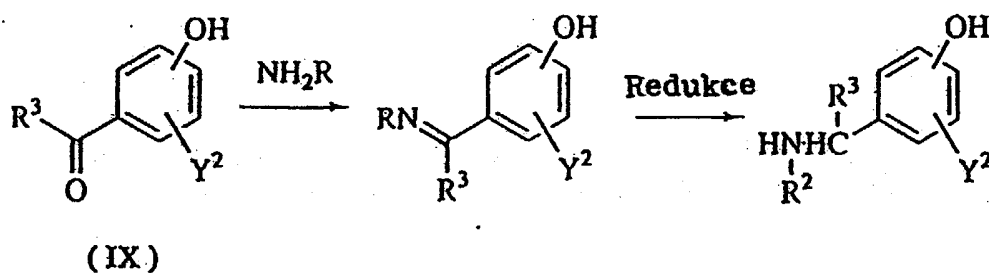
Schéma (A)



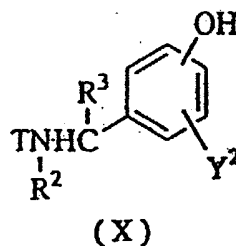
15

kde hal je odstupující skupina např. atom chlóru, brómu, jódu, methansulfonyloxy skupina nebo p-toluensulfonyloxy skupina, R je atom vodíku, hydroxyl, C₁₋₄ alkyl nebo C₁₋₄ alkoxy a R², R³, R⁴, R⁵, Y² A a B mají výše uvedený význam.

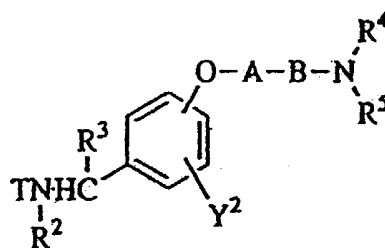
Schéma (B)



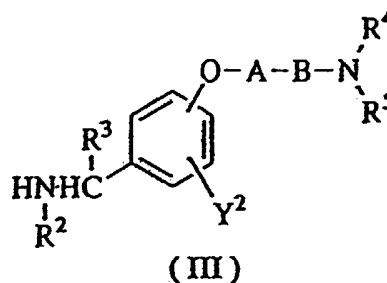
Zavedení
N-chránicí
skupiny



hal-A-B-N^{R⁴}_{R⁵}
(VIII)



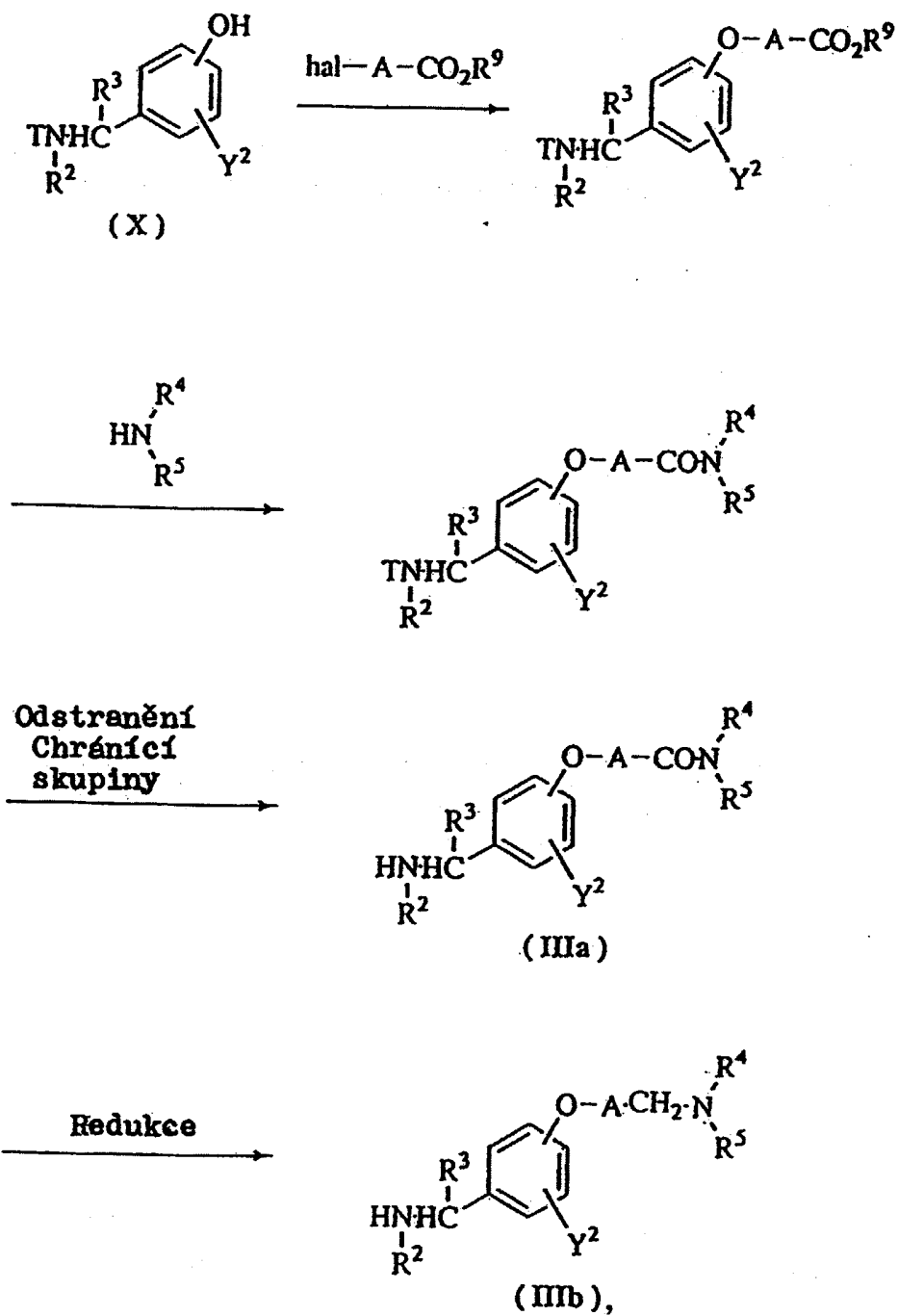
Odstranění
chránicí
skupiny



5

kde T je chránicí skupina aminofunkce, např. benzyloxykarbonyl, t-butoxykarbonyl, formyl, acetyl, benzoyl, methoxykarbonyl nebo ethoxykarbonyl a R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^2 , A, B, R a hal mají výše uvedený význam.

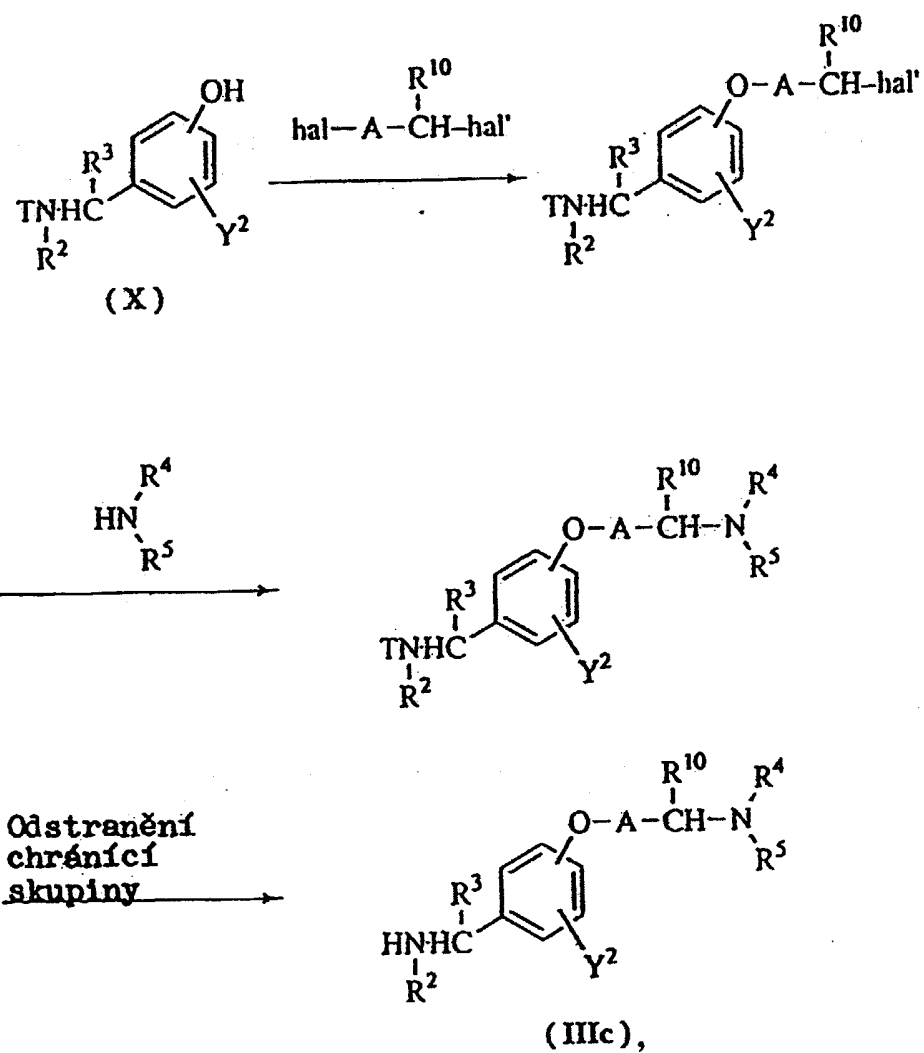
Schéma (C)



5

kde R⁹ je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina a R², R³, R⁴, R⁵, Y², A, T a hal mají výše uvedený význam.

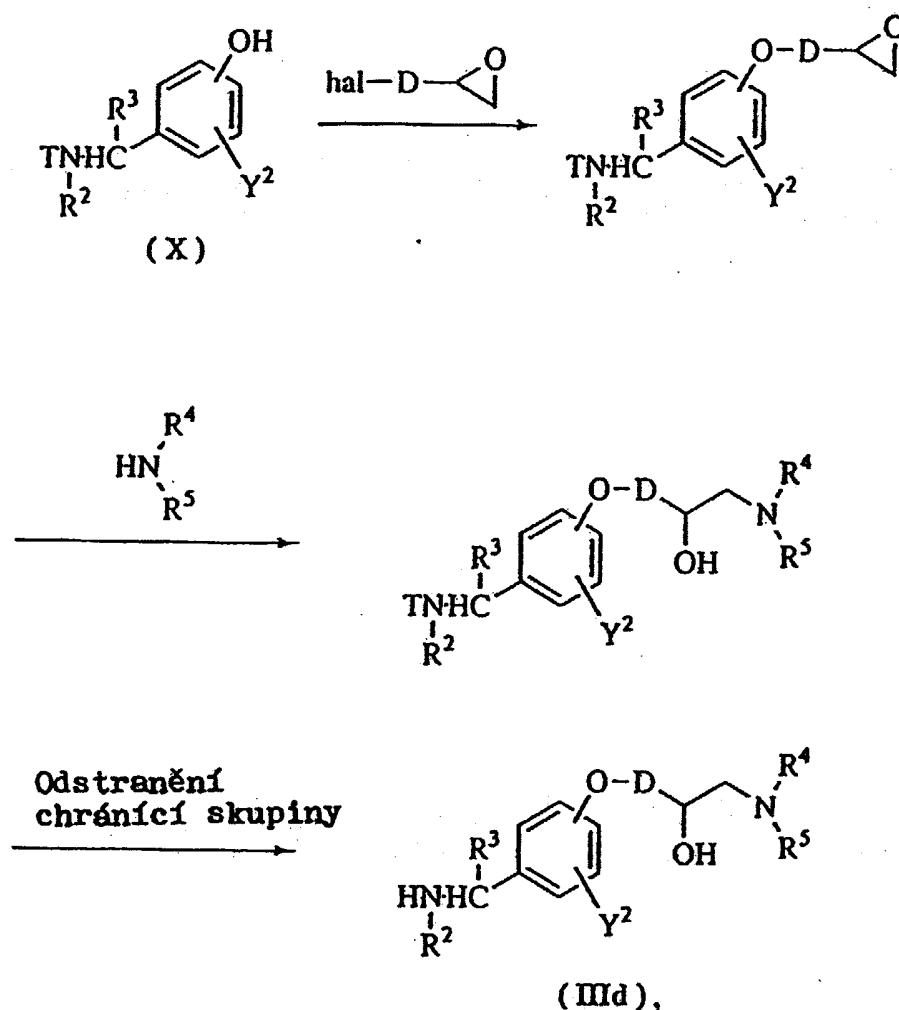
Schéma (D)



5

kde R^{10} je atom vodíku nebo C_{1-4} alkylová skupina, hal' je odstupující skupina pro níž platí stejná vymezení jako pro skupinu hal definovanou ve schématu (A), přičemž v konkrétní kombinaci skupin jde o substituent stejně nebo hůře odštěpitelný než skupina hal a R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^2 , A, T a hal mají výše uvedený význam.

Schéma (E)



5

kde D je C₁₋₄ alkylenová skupina a R², R³, R⁴, R⁵, Y² a hal mají výše uvedený význam.

Reakční schéma (A) ilustruje postup který vychází z hydroxykarbonylového derivátu IX. Nejprve je na fenolickou část sloučeniny obecného vzorce III zaveden odpovídající postranní alkoxylový řetězec a poté je karbonylová část redukována za vzniku aminoskupiny. Reakční schéma (B) ilustruje postup využívající stejné reakce jako schéma (A) ale v opačném pořadí. Reakční schéma (C) ilustruje postup vycházející z N-chráněného derivátu hydroxybenzylaminu obecného vzorce X, což je intermediát postupu (B), přičemž postranní řetězec fenolové části molekuly je postupně prodlužován a ze vzniklého derivátu *w*-aminokarbonylalkylenoxybenzylaminu obecného vzorce IIIa je redukcí amidické vazby připraven produkt IIIb. Reakční schéma (D) ilustruje postup přípravy derivátu *w*-aminoalkylenoxybenzylaminu obecného vzorce IIIc v němž skupina B postranního methylenového řetězce je substituována nižší alkylovou skupinou v rámci benzylaminových derivátů obecného vzorce III. Reakční schéma (E) ilustruje postup přípravy sloučeniny obecného vzorce III d, kde A představuje methylenový řetězec nesoucí hydroxylovou skupinu v rámci benzylaminových derivátů obecného vzorce III.

20

S využitím komerčně snadno dostupných výchozích složek lze pro přípravu žádaných látek zvolit kterýkoliv z postupů uvedených pod body (A) až (E).

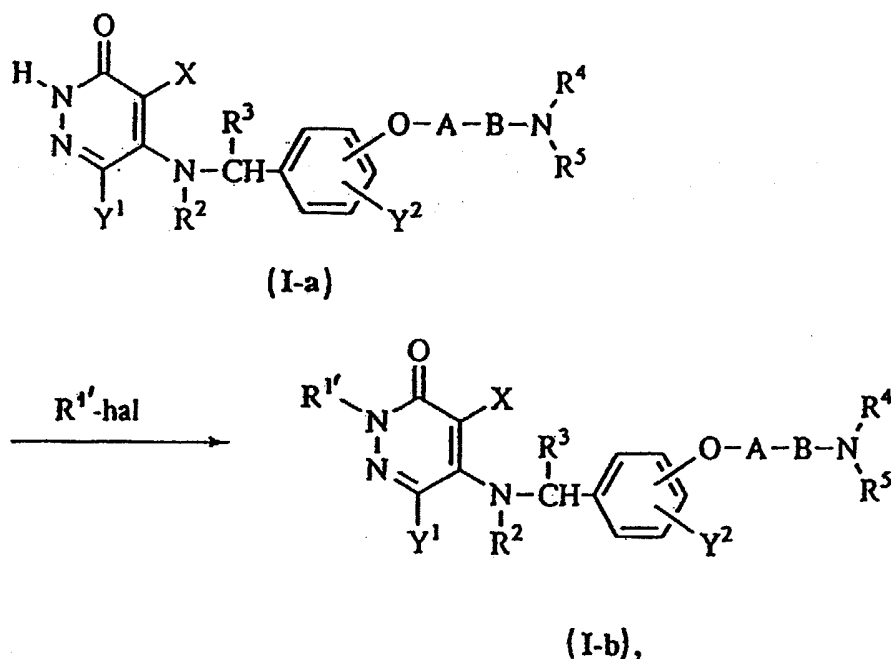
- Pro reakci hydroxykarbonylového derivátu IX se sloučeninou VIII podle schématu (A) je vhodné zvolit reakční podmínky běžně používané při alkylaci fenolů. Tato reakce obvykle probíhá rychle s využitím anorganických bází jako je např. uhličitan draselný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrogenuhlíčan sodný nebo hydrogenuhlíčan draselný v ketonickém rozpouštědle (5 aceton, methylethylketon nebo diethylketon), amidickém rozpouštědle (formamid, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid nebo N-methylpyrrolidon), alkoholickém rozpouštědle (methanol, ethanol, propanol), nebo ve vodě, případně ve směsi uvedených rozpouštědel, při teplotě v rozmezí 40 až 150 °C.
- 10 Následující reakce převádějící karbonylovou skupinu (formylu nebo ketonu) na aminomethylovou skupinu zahrnuje nejprve kondenzaci s různými aminy typu RNH_2 za vzniku imino sloučeniny a následnou redukci této iminoskupiny. Při tomto postupu lze vznikající imino sloučeninu redukovat bez izolace, což je v mnoha případech výhodné z hlediska výtěžku i hospodárnosti.
- 15 Přípravu primárního aminu benzylaminových derivátů obecného vzorce III, kde R^2 je vodík, lze provést s využitím amoniaku, hydroxylaminu nebo O-alkylhydroxylaminu jako aminové složky RNH_2 a redukcí vzniklého iminu.
- 20 Uvedenou redukci je vhodné provést hydrogenací na katalyzátoru Raney Ni nebo Pd/C. V případě, že jako aminová složka byl použit O-alkylhydroxylamin, je vhodné redukci provést kovovým hydridem jako je např. trifluoracetoxyborohydrid sodný $[\text{NaBH}_3(\text{OCOCF}_3)]$ nebo bis-methoxyethoxyaluminiumhydrid sodný $[\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2]$ (*Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 26, p. 2897–2898, 1978).
- 25 Redukce kovovým hydridem je výhodná pro přípravu benzylaminových derivátů obecného vzorce III, které ve skupinách Y^2 a R^4 nebo R^5 obsahují halogen nebo benzylovou skupinu, v hydrogenačních podmínkách nestabilní. Při přípravě sekundárního aminu benzylaminového derivátu obecného vzorce III, kde R^2 je C_{1-4} alkyl se jako aminová složka pro kondenzaci používá odpovídající R_2NH místo RNH_2 . Redukci lze pak provést stejnými redukčními činidly jako 30 v případě primárních aminů, ale též v mírnějších podmínkách např. borohydridem sodným nebo kyanoborohydridem sodným (NaCNBH_3), což jsou činidla používaná poměrně často.
- 35 Reakční schéma (B) ilustruje postup přípravy benzylaminového derivátu obecného vzorce III, využívající stejné reakce jako schéma (A) ale v opačném pořadí. Konverzi karbonylové skupiny na aminomethylovou a alkylaci fenolické části molekuly lze tedy provádět v analogických reakčních podmínkách jako v případě reakčního postupu (A). Tento postup vyžaduje zavedení chránicí skupiny na dusíkový atom benzylaminu. V uváděném případě byla zvolena chránicí skupina obecného vzorce T, ale lze použít řadu dalších chránicích skupin pro aminofunkci, běžně 40 používaných při syntéze peptidů, např. benzyloxykarbonyl, t-butoxykarbonyl, formyl, acetyl, benzoyl, methoxykarbonyl nebo ethoxykarbonyl. Volba konkrétní chránicí skupiny není ničím omezena. V některých případech je ovšem nutno uvážít, jsou-li deprotekční podmínky pro zvolenou chránicí skupinu v souladu se stabilitou substituentů Y^2 , B, R^4 a R^5 přítomných v molekule. Například obsahují-li Y^2 a R^4 nebo R^5 benzylaminového derivátu obecného 45 vzorce III halogen nebo benzylovou skupinu, v hydrogenačních podmínkách nestabilní, je nutné těmito vlastnostem podřídit volbu chránicí skupiny tak, aby tato skupina byla selektivně a úplně odštěpitelná i jiným postupem než katalytickou hydrogenací. Při přípravě benzylaminového derivátu obecného vzorce III, kde B je karbonylový řetězec, je vhodné použít benzyloxykarbonylovou nebo t-butoxykarbonylovou chránicí skupinu, protože jejich deprotekci lze 50 výhodně provést v ne-hydrolyzačních podmínkách. Zavádění a odštěpování příslušných chránicích skupin lze provádět standardními postupy používanými v této oblasti techniky.
- Reakční schéma (C) ilustruje postup vycházející z derivátu hydroxybenzylaminu obecného vzorce X chráněného na dusíku skupinou T, přičemž postranní etherový řetězec je postupně 55 prodlužován za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIa, kde B je karbonylový řetězec a redukcí

amidické vazby je připraven produkt IIIb, kde B je lineární methylenový řetězec benzylaminového derivátu obecného vzorce III. Tvorbu amidické vazby v místě řetězce na straně etheru lze v případě, kdy R^9 je vodíkový atom, provést dehydratační kondenzací, což je obecný, často používaný postup syntézy peptidů. Pokud je použitý amin relativně nukleofilní povahy, lze kondenzaci provést s esterem, jehož R^9 je nižší alkylová skupina, prostým zahříváním v inertním rozpouštědle. Redukci vedoucí k benzylaminovému derivátu obecného vzorce III lze provést kovovým hydridem, např. hydridem lithno-hlinitým. Alkylaci fenolické části molekuly a odštěpení chránících skupin lze provádět ve stejných podmínkách jak byly uvedeny v reakčních schématech (A) a (B).

Reakční schéma (D) ilustruje postup přípravy derivátu w -aminoalkylenoxybenzylaminu obecného vzorce IIIc, v němž uhlík v α -poloze vzhledem ke koncové aminoskupině postranního řetězce fenolu je substituován lineárním nebo nižším alkylem. Zavedení aminoskupiny lze provést běžným reakčním postupem substituce alkylaminu alkylhalogenidem.

Reakční schéma (E) ilustruje zavedení hydroxylové skupiny na postranní řetězec fenolu sloučeniny obecného vzorce (IIId) a poskytuje postup zavedení epoxy skupiny na postranní řetězec fenolu reakcí s různými epoxyalkylhalogenidy, a přípravu sloučeniny obecného vzorce IIId reakcí s různými aminy.

Reakční schéma (2)



kde $R^{1'}$ je C_{1-4} alkyl, hal je atom chlóru, brómu nebo jódu a $R^2, R^3, R^4, R^5, X, Y^1, Y^2, A$ a B mají výše uvedený význam.

Reakční schéma (2) ilustruje způsob přípravy pyridazinonového derivátu obecného vzorce I-b předkládaného vynálezu substituovaného v poloze 2-, reakcí sloučeniny obecného vzorce I-a, což je předkládaná pyridazinonová sloučenina obecného vzorce I s vodíkem v poloze 2-, a halogenderivátu obecného vzorce $R^{1'}-hal$.

Vhodnou bází pro tuto reakci jsou anorganické báze jako uhličitan draselný, uhličitan sodný, uhličitan lithný, hydrogenuhličitan sodný, hydroxid lithný, nebo organické báze jako tri-

ethylamin, tri-n-propylamin nebo kovový hydrid nebo organokovová sloučenina jako jsou hydrid sodný nebo n-butyl-lithium.

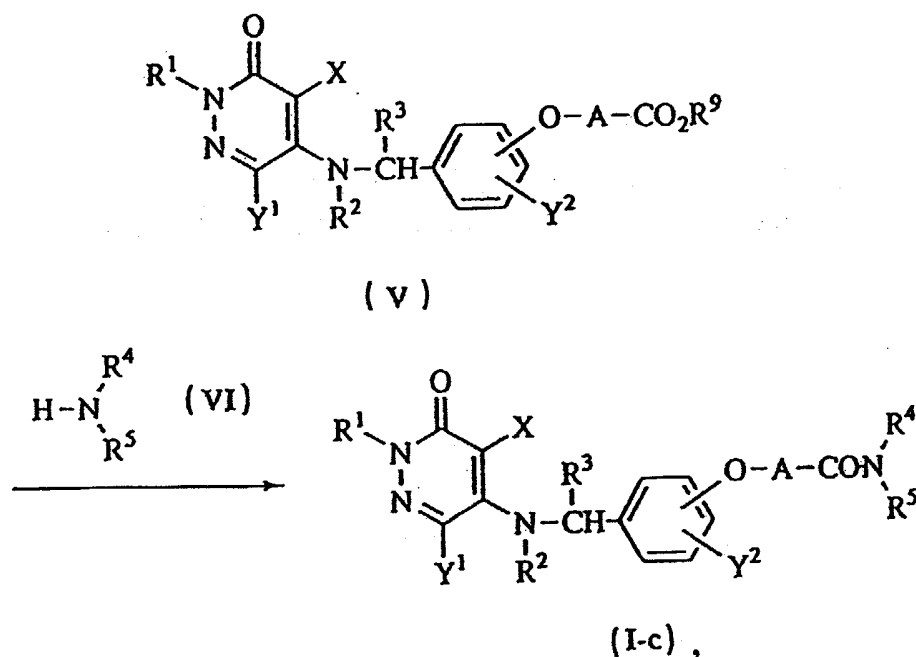
5 Vhodným rozpouštědlem pro uvedenou reakci v případě použití anorganických nebo organických bází je ketonické rozpouštědlo (aceton, methylethylketon nebo diethylketon), amidické rozpouštědlo (formamid, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid), alkoholické rozpouštědlo (methanol, ethanol), nebo voda, případně směs uvedených rozpouštědel. V případě, že bázi je kovový hydrid, je vhodnější rozpouštědlo etherového typu.

10 Vhodná reakční teplota v případě použití anorganických nebo organických bází se pohybuje v rozmezí 0 °C a teploty varu použitého rozpouštědla. V případě, že bázi je kovový hydrid, je obvykle možné zvolit teplotu v rozmezí -78 až 60 °C.

15 Molární poměr výchozích reakčních složek je volitelný. Reaktivní derivát R¹-hal může být použit v 1 až 5 násobném molárním nadbytku nad druhou reakční složkou obecného vzorce I-a.

Pro izolaci a purifikaci žádaného produktu lze použít běžné postupy organické syntézy, např. rekrystalizaci, různé chromatografie na silikagelu a destilaci.

20 Reakční schéma (3)



kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, Y¹, Y² a A mají výše uvedený význam.

25

Reakční schéma (3) ilustruje dehydratační kondenzaci nebo dealkoholizaci 5-(w-karboxylalkylenoxy)benzylamino derivátu nebo 5-(w-alkoxykarbonylalkylenoxy)benzylamino derivátu obecného vzorce V s aminem obecného vzorce VI za vzniku odpovídajícího amidického derivátu obecného vzorce I-c.

30

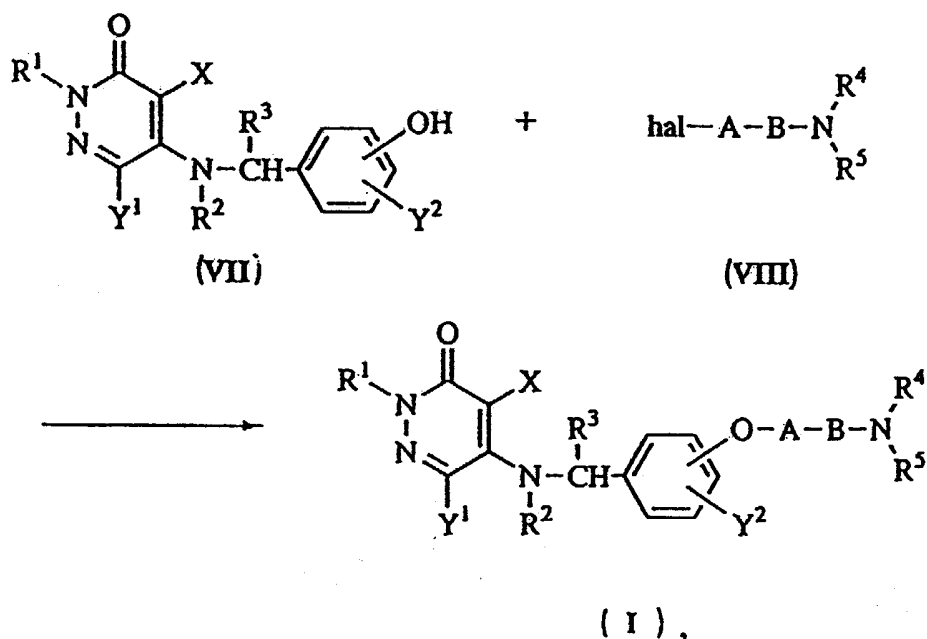
Kondenzaci, v případě že R⁹ je vodík, lze provést běžnými kondenzačními postupy peptidové chemie. Vhodný je např. acylchloridový postup, postup využívající směsný anhydrid nebo postup využívající kondenzační činidlo jako je např. dicyklohexylkarbodiimid, karbonyldiimidazol a N-hydroxysukcinimid. Volba vhodného kondenzačního postupu závisí na reaktivitě aminu

obecného vzorce VI. Této reakci vyhovují běžné reakční podmínky používané v této oblasti techniky.

- 5 Pokud je použitý amin obecného vzorce VI nukleofilní povahy, lze kondenzaci provést s esterem, jehož R^9 je alkylová skupina. V takovém případě lze použít libovolné inertní rozpouštědlo. V mnoha případech lze reakci provést i bez rozpouštědla. Vhodná reakční teplota se pohybuje v rozmezí laboratorní teploty a 200 °C, obvykle jsou voleny teploty v rozmezí 50 až 150 °C.

Reakční schéma (4)

10



kde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X, Y^1, Y^2, A, B$ a hal mají výše uvedený význam.

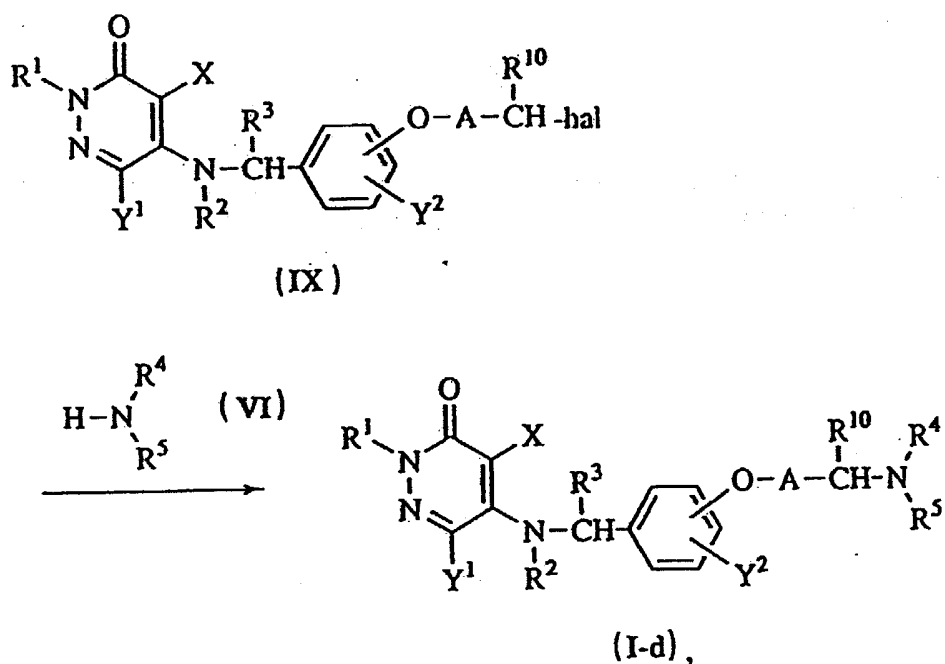
- 15 Reakční schéma (4) ilustruje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I předkládaného vynálezu, reakcí sloučeniny obecného vzorce VII s halogenderivátem obecného vzorce VIII.

20 Této reakci vyhovují anorganické báze jako uhličitan draselný, uhličitan sodný, uhličitan lithný, hydrogenuhličitan sodný, hydrogenuhličitan draselný, hydroxid lithný, nebo organické báze jako triethylamin, tri-*n*-propylamin.

25 Vhodným rozpouštědlem pro uvedenou reakci je ketonické rozpouštědlo (aceton, methyl-ethylketon nebo diethylketon), amidické rozpouštědlo (formamid, *N,N*-dimethylformamid, *N,N*-dimethylacetamid), alkoholické rozpouštědlo (methanol, ethanol), nebo voda, případně směs uvedených rozpouštědel.

Vhodná reakční teplota se pohybuje v rozmezí 0 °C a teploty varu použitého rozpouštědla.

Reakční schéma (5)

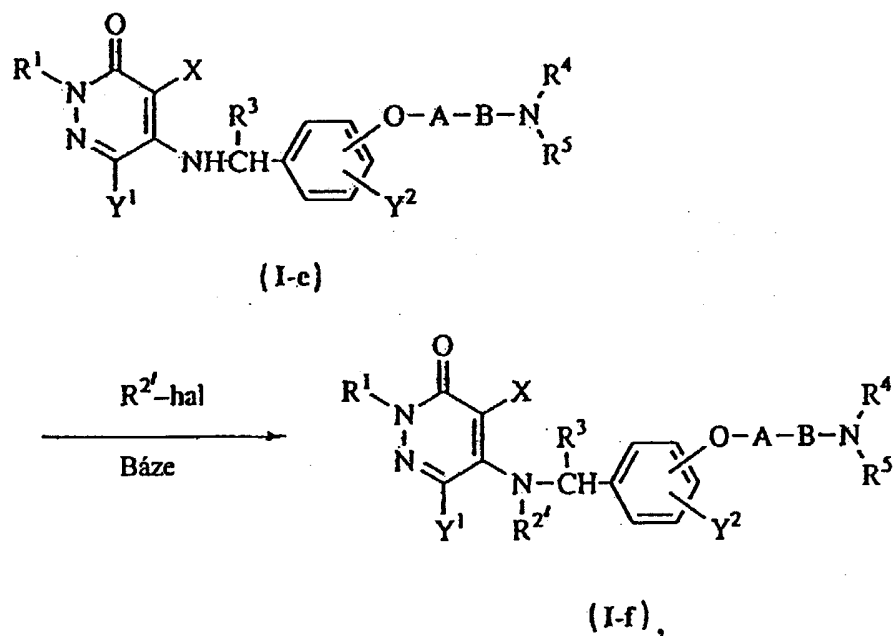


kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X , Y^1 , Y^2 , A a hal mají výše uvedený význam a R^7 je vodík nebo C_{1-4} alkyl.

Reakční schéma (4) ilustruje způsob přípravy aminu obecného vzorce I-d předkládaného vynálezu, reakcí sloučeniny obecného vzorce IX připraveného postupem uvedeným v reakčním schématu (4) s aminovou složkou obecného vzorce VI.

Tuto reakci lze provést stejným způsobem jak je uvedeno ve schématu (4).

Reakční schéma (6)



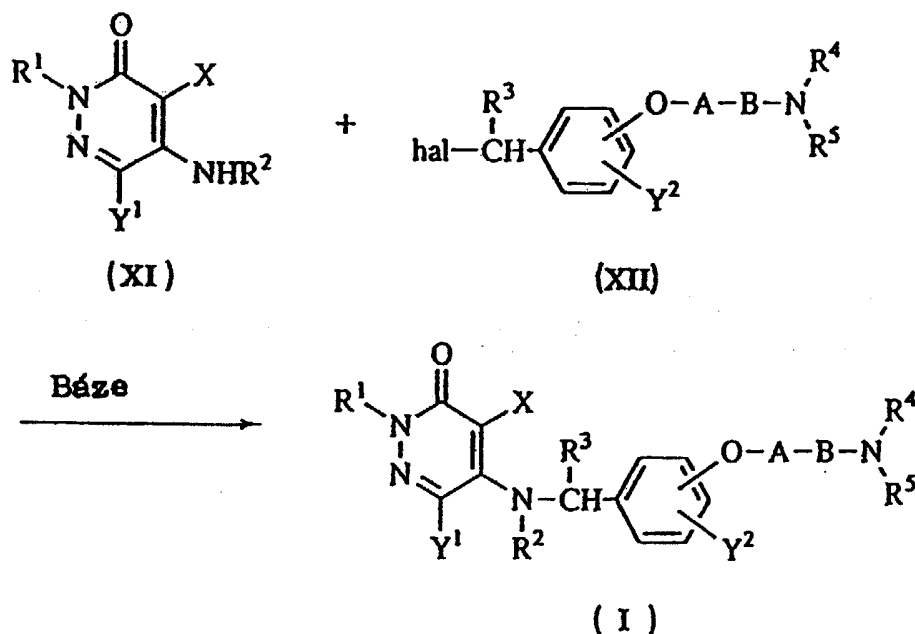
kde R^2 je C_{1-4} alkyl a $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X, Y^1, Y^2, A, B$ a hal mají výše uvedený význam.

Reakční schéma (6) ilustruje způsob přípravy sloučeniny předkládaného vynálezu, kde R^2 je C_{1-4} alkyl, reakcí sloučeniny obecného vzorce I-e, což je sloučenina předkládaného vynálezu obecného vzorce I, kde R^2 je atom vodíku, s alkyhalogenidem obecného vzorce R^2-X v přítomnosti báze.

Jako organické rozpouštědlo lze použít amidické rozpouštědlo např. N,N-dimethylformamid, etherické rozpouštědlo např. tetrahydrofuran nebo diethylether, nebo aprotické rozpouštědlo např. n-hexan, benzen nebo toluen. Vhodnou bází je kovový hydrid např. hydrid sodný, n-butyllithium, lithium diisopropylamid nebo amid sodný.

Vhodná reakční teplota se nachází v rozmezí -78 až 10°C pro reakci s bází, pro reakci s alkyhydridem je vhodné teplotní rozmezí -15 až 70°C .

Reakční schéma (7)



20

kde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X, Y^1, Y^2, A, B$ a hal mají výše uvedený význam.

Reakční schéma (7) ilustruje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I předkládaného vynálezu, reakcí 3(2H)-pyridazinonu obecného vzorce IX se skupinou $-NHR^2$ v poloze 5 s benzyhalogenidem obecného vzorce XII v přítomnosti báze.

25

Tuto reakci lze provést v analogických reakčních podmínkách jak je uvedeno ve schématu (6).

3(2H)-Pyridazinony obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli lze podávat neorální cestou jako injekční přípravky (subkutánně, intravenózně, intramuskulárně nebo intraperitoneálně), ve formě mastí, čípků nebo aerosolů, nebo orálně ve formě tablet, kapslí, granulí, pilulek, sirupů, tekutin, emulzí nebo suspenzí.

30

Výše uvedené farmaceutické přípravky obsahují sloučeniny předkládaného vynálezu v množství 0,1 až 99 % hmotn., výhodně 0,5 až 95 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti přípravku. Ke sloučenině předkládaného vynálezu, případně k farmaceutického přípravku, který ji obsahuje, lze přidat další farmakologicky účinné složky.

35

Ze sloučenin předkládaného vynálezu lze připravovat různé přípravky podle způsobu podání v souladu s běžnými postupy přípravy farmaceutických přípravků. Zejména tablety, kapsle, granule nebo pilulky pro orální podávání lze připravit s využitím excipientů jako je cukr, laktóza, glukóza, škrob nebo mannit; s pojivy jako je sirup, arabská guma, želatina, sorbit, tragantová guma, methylcelulóza nebo polyvinylpyrrolidon; s disintegranty jako je škrob, karboxymethylcelulóza nebo její vápenatá sůl, krystalický celulózový prášek nebo polyethylenglykol; se zjemňujícími přísadami jako je talek, magnezium, kalcium stearát nebo křemenka; nebo se zvlhčovacími jako je laurát sodný nebo glycerol.

Injekce, roztoky, emulze, suspenze, sirupy nebo aerosoly lze připravit s použitím rozpouštědel pro účinné složky jako je voda, ethanol, isopropanol, propylenglykol, 1,3-butylenglykol nebo polyethylenglykol; s použitím povrchově aktivních látek jako jsou estery sorbitu s mastnou kyselinou, estery polyoxyethylensorbitu s mastnou kyselinou, estery polyoxyethylenu s mastnou kyselinou, polyoxyethylenové ethery, hydrogenovaný kastorový olej nebo lecitin; suspenzních činidel jako jsou sodná sůl karboxymethylcelulózy, deriváty celulózy např. methylcelulóza nebo přírodní guma např. tragantová pryskyřice nebo arabská guma; konzervačních přísad jako je ester p-oxybenzoové kyseliny, benzalkonium chlorid nebo sůl kyseliny sorbové.

Podobně lze připravovat čípky s použitím např. polyethylenglykolu, lanolinu nebo kokosového másla.

Příklady provedení vynálezu

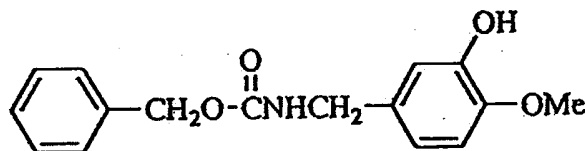
Příklady (referenční příklady, příklady příprav, příklady receptur, příklady testů).

Předkládaný vynález je dále podrobněji vysvětlen následujícími příklady (referenční příklady, příklady příprav, příklady receptur, příklady testů). Tyto konkrétní příklady v žádném směsu neomezují rozsah vynálezu. Symboly používané v referenčních příkladech, příkladech příprav nebo v tabulce II „NMR“ a „MS“, znamenají spektra nukleární magnetické resonance, resp. hmotové spektrum. NMR spektra byla měřena v deuteriochloroformu, pokud není uvedeno jinak.

MS data v tabulce II zahrnují pouze hlavní píky nebo píky typických fragmentů.

Referenční příklad 1

N-Benzyloxykarbonyl-3-hydroxy-4-methoxybenzylamin



Směs obsahující isovanilin (150 g), hydroxid sodný (93,2 g), hydroxylamin sulfát (99 g), ethanol (600 ml) a vodu (1500 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem za stálého míchání 30 min a ochlazena na 40 °C. Poté byl přidán hydroxid sodný (93,2 g) a postupně přidána Raneyova slitina (180 g) během 30 min. Směs byla míchána 1 h. Nerozpuštěné složky byly odfiltrovány a promyty ethanol (100 ml) a vodou (200 ml). Filtrát i promývací kapaliny byly spojeny a přidán hydroxid sodný (53,6 g). Dále byl za chlazení ledem přikapán benzyloxykarbonylchlorid (186 g). Směs byla míchána 4 h. K této reakční směsi byla přidána kyselina chlorovodíková do pH 1 až 2 a směs extrahována octanem ethylnatým. Organická fáze

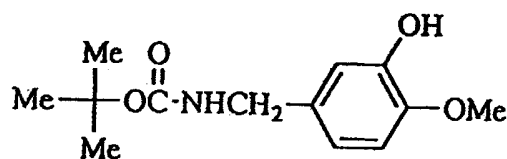
byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno. Pevný zbytek byl krystalizován z diethyletheru s výtěžkem 95,11 g titulní sloučeniny ve formě bílých krystalů.

- 5 NMR δ : 7,34 (s, 5H), 6,79 (s, 3H), 5,78 (s, 1H), 5,12 (br. s, 2H), 4,25 (d, 2H), 3,84 (s, 3H).
MS (m/z): 287 (M^+), 196, 152, 137, 91 (100 %).

Referenční příklad 2

10

t-Butyloxykarbonyl-3-hydroxy-4-methoxybenzylamin



- 15 Směs obsahující isovanilin (150 g), hydroxid sodný (91 g), hydroxylamin sulfát (89 g), ethanol (500 ml) a vodu (1300 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem za stálého míchání 1 h a ochlazena na 40 °C. Poté byl přidán hydroxid sodný (91 g) a postupně přidána Raneyova slitina (150 g) při teplotě reakční směsi 30 až 50 °C. Směs byla míchána 1 h. Nerozpuštěné složky byly
20 odfiltrovány a promyty ethanolem (150 ml) a vodou (150 ml). Filtrát i promývací kapaliny byly spojeny a za chlazení neutralizovány konc. kyselinou chlorovodíkovou do pH 8. Dále byl přidán acetonitril (1 l) a přikapán di-t-butyldikarbonát (215 g) při laboratorní teplotě během 1 h. Směs byla míchána přes noc. Organická fáze byla promyta vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno. Pevný zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu (octan ethylnatý/benzen = 1/5)
25 s výtěžkem 126 g titulní sloučeniny ve formě olejovité látky.

NMR δ : 6,54–6,85 (m, 3H), 6,14–6,47 (bs, 1H), 4,92–5,34 (m, 1H), 4,09 (d, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

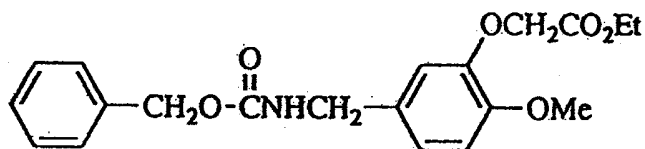
MS (m/z): 153 ($M^+ - 100$), 137 (100 %).

30

Referenční příklad 3

N-Benzyloxykarbonyl-3-ethoxykarbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin

35



- Směs obsahující N-benzyloxykarbonyl-3-hydroxy-4-methoxybenzylamin (20 g), bromoctan ethylnatý (17,43 g), uhlíčitán draselný (14,43 g) a 2-butanon (200 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem za stálého míchání přes noc. Poté byla ochlazena na laboratorní teplotu. Anorganické složky byly odfiltrovány a filtrát odpařen za sníženého tlaku. Zbytek byl extrahován chloroformem, organická fáze promyta vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno. Pevný zbytek byl
40 krystalizován ze směsi diethylether/n-hexan s výtěžkem 17,83 g titulní sloučeniny ve formě bílých krystalů.
45

NMR δ : 7,33 (s, 5H), 6,85 (s, 3H), 5,12 (s, 2), 4,63 (s, 2H), 4,26 (d, 2H), 4,25 (q, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,26 (t, 3H).

MS (m/z): 373 (M^+), 282, 239 (100 %), 210, 164, 136, 91.

5 Stejným postupem byly připraveny následující sloučeniny:

N-Benzyloxykarbonyl-3-ethoxykarbonylpropoxy-4-methoxybenzylamin

NMR δ : 7,25–7,55 (m, 5H), 6,7–7,06 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 3,71–4,52 (m, 10H), 1,90–2,80 (m, 4H), 1,24 (t, 3H).

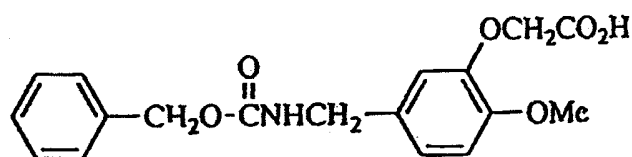
N-Benzyloxykarbonyl-3-ethoxykarbonylpentyloxy-4-methoxybenzylamin

10

Referenční příklad 4

N-Benzyloxykarbonyl-3-karboxymethyloxy-4-methoxybenzylamin

15



Směs obsahující N-benzyloxykarbonyl-3-ethoxykarbonylmethyloxy-4-methoxybenzylamin (23,56 g), hydroxid sodný (7,29 g), methanol (300 ml) a vodu (30 ml) byla míchána při 60 °C 1 h. Reakční směs byla neutralizována kyselinou chlorovodíkovou a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Dále byla přidána zředěná kyselina chlorovodíková a směs extrahována chloroformem. Organická fáze byla promyta vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno. Pevný zbytek byl krystalizován ze směsi diethylether/n-hexan s výtěžkem 21,55 g titulní sloučeniny ve formě bílých krystalů.

25

NMR δ : 7,34 (s, 5H), 6,84 (s, 3H), 5,13 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,25 (d, 2H), 3,83 (s, 3H).

MS (m/z): 345 (M^+), 254, 210 (100 %), 91.

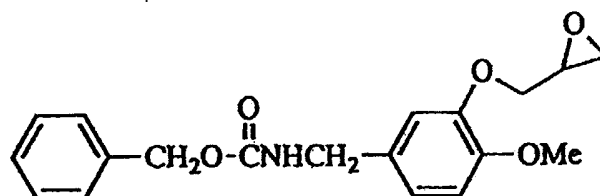
30 Stejným postupem byly připraveny následující sloučeniny:

N-Benzyloxykarbonyl-3-karboxypropyloxy-4-methoxybenzylamin

N-Benzyloxykarbonyl-3-karboxypentyloxy-4-methoxybenzylamin

35 Referenční příklad 5

N-Benzyloxykarbonyl-3-(2,3-epoxypropyloxy)-4-methoxybenzylamin



40

Směs obsahující N-benzyloxykarbonyl-3-hydroxy-4-methoxybenzylamin (2 g), N,N-dimethylformamid (20 ml), uhličitan draselný (1,4 g) a epibromhydrid (1,4 g) byla míchána při 60 °C přes noc. Rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku a reakční směs extrahována octanem ethylnatým. Organická fáze byla postupně promyta vodným roztokem uhličitanu draselného,

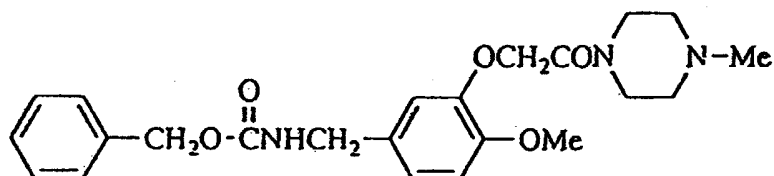
nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno s výtěžkem 2,6 g titulní sloučeniny ve formě olejovité látky.

NMR δ : 7,32 (s, 5H), 6,81 (s, 3H), 5,0–5,5 (m, 3H), 3,9–4,6 (m, 7H), 3,8 (s, 3H).

5 MS (m/z): 343 (M^+), 252, 208, 19 (100 %).

Referenční příklad 6

10 N-Benzoyloxykarbonyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin



Směs obsahující N-benzoyloxykarbonyl-3-karboxymethoxy-4-methoxybenzylamin (5 g), triethylamin (1,67 g) a tetrahydrofuran (40 ml) byla ochlazená ledem a přikapán roztok chlormravenčanu ethylnatého (1,79 g) v tetrahydrofuranu (10 ml). Směs byla míchána 2 h. Poté k ní byl přidán roztok methylpiperazinu (1,65 g) v tetrahydrofuranu (10 ml) a směs byla míchána při laboratorní teplotě 4,5 hod. Sraženina byla odfiltrována a filtrát odpařen za sníženého tlaku. Ke zbytku byla přidána voda a reakční směs extrahována chloroformem. Organická fáze byla promyta vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno a pevný zbytek krystalizován ze směsi octan ethylnatý/diethylether/n-hexan s výtěžkem 3,53 g titulní sloučeniny ve formě bílých krystalů.

25 NMR δ : 7,25 (s, 5H), 6,78 (s, 3H), 5,03 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,23 (d, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,40–3,72 (m, 4H), 2,11–2,60 (m, 7H).

MS (m/z): 427 (M^+), 292, 235, 141, 91 (100 %).

Stejným postupem byly připraveny následující sloučeniny:

30 N-Benzoyloxykarbonyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-piperazin-1-yl]karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin
MS (m/z): 504 (M^+), 92 (100 %).

35 N-Benzoyloxykarbonyl-3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin
NMR δ : 7,15–7,43 (m, 10H), 6,7–6,92 (m, 3H), 4,85–5,24 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,4–3,96 (m, 9H), 2,25–2,7 (m, 4H).

40 N-Benzoyloxykarbonyl-3-[4-(4-fluorbenzyl)-piperazin-1-yl]-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin
NMR δ : 6,60–7,50 (m, 12H), 5,0–5,5 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,22–3,95 (m, 9H), 2,2–2,7 (m, 4H).

45 N-Benzoyloxykarbonyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-piperazin-1-yl]-karbonylpropoxy-4-methoxybenzylamin
MS (m/z): 532 (M^+), 92 (100 %).

50 N-Benzoyloxykarbonyl-3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-karbonylpropoxy-4-methoxybenzylamin
NMR δ : 7,0–7,40 (m, 10H), 6,6–6,90 (m, 3H), 5,50–5,51 (m, 3H), 3,22–4,37 (m, 13H), 2,0–2,68 (m, 8H).

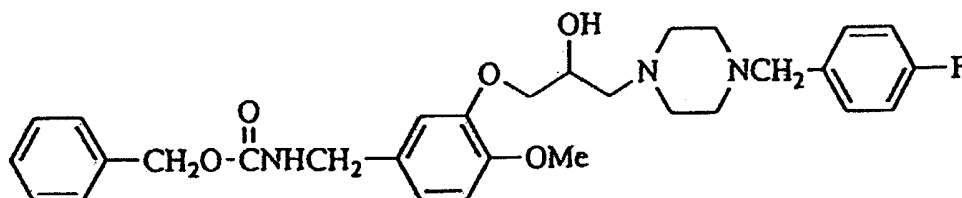
N-Benzyloxykarbonyl-3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-karbonylpentyloxy-4-methoxybenzylamin
 NMR δ : 7,0–7,35 (m, 10H), 6,6–6,80 (m, 3H), 5,50–5,50 (m, 3H), 3,20–4,32 (m, 13H), 1,1–2,48 (m, 12H).

5

Referenční příklad 7

N-Benzyloxykarbonyl-3-[[4-(4-fluorbenzyl)-piperazin-1-yl]- β -hydroxypropyloxy]-4-methoxybenzylamin

10



Směs obsahují N-benzyloxykarbonyl-3-(2,3-epoxypropyloxy)-4-methoxybenzylamin (2,4 g), ethanol (30 ml) a 4-fluorbenzylpiperazin (1,4 g) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem za stálého míchání přes noc. Směs byla ochlazená na laboratorní teplotu, koncentrována za sníženého tlaku a extrahována chloroformem. Organická fáze byla promyta vodným roztokem uhlíčitánu draselného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Pevný zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu (octan ethylnatý/methanol = 19/1) s výtěžkem 2,6 g titulní sloučeniny.

20

NMR δ : 6,75–7,42 (m, 12H), 5,0–5,5 (m, 3H), 4,26 (d, 2H), 3,82–4,10 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,20–3,60 (m, 3H), 2,20–2,85 (m, 10H).

MS (m/z): 537 (M^+), 207 (100 %), 109.

25

Stejným postupem byly připraveny následující sloučeniny:

N-Benzyloxykarbonyl-3-[[4-(2-chinolylmethyl)-piperazin-1-yl]- β -hydroxypropyloxy]-4-methoxybenzylamin

30

NMR δ : 7,03–8,12 (m, 11H), 6,6–6,87 (m, 3H), 5,30–5,70 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,22–4,37 (m, 11H), 2,22–2,80 (m, 10H).

N-Benzyloxykarbonyl-3-[[4-(4-aminobenzyl)-piperazin-1-yl]- β -hydroxypropyloxy]-4-methoxybenzylamin

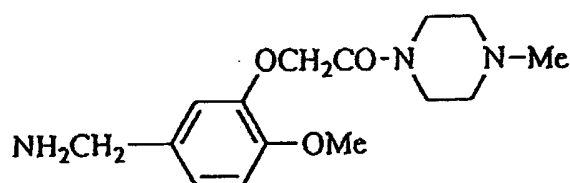
35

NMR δ : 6,45–7,41 (m, 12H), 5,40–6,78 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,50–4,38 (m, 11H), 3,30 (s, 2H), 2,10–2,80 (m, 8H).

Referenční příklad 8

40

3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin



Směs obsahující N-benzyloxykarbonyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin (3,26 g), 5 % paladium na uhlíku (0,5 g) a ethanol (70 ml) byla zahřívána na 60 °C 6 h v atmosféře vodíku a dále za stálého míchání přes noc. Paladium na uhlíku bylo
5 odfiltrováno a filtrát oddestilován za sníženého tlaku s výtěžkem 2,45 g titulní sloučeniny ve formě světle hnědé olejovité látky.

NMR δ : 6,88 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 3,50–4,10 (m, 9H), 2,29–2,58 (m, 7H), 1,65 (s, 2H).

MS (m/z): 293 (M^+), 152, 299, 70 (100 %).

Stejným postupem byly připraveny následující sloučeniny:

10 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-piperazin-1-yl]-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin
MS (m/z): 370 (M^+), 92 (100 %).

3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin

MS (m/z): 369 (M^+), 91 (100 %).

15

3-[4-(4-Fluorbenzyl)-piperazin-1-yl]-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin

MS (m/z): 387 (M^+), 109 (100 %).

20 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-piperazin-1-yl]-karbonylpropoxy-4-methoxybenzylamin

MS (m/z): 398 (M^+), 92 (100 %).

3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-karbonylpropoxy-4-methoxybenzylamin

MS (m/z): 321 (M^+), 99 (100 %).

25 3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-karbonylpropoxy-4-methoxybenzylamin

MS (m/z): 397 (M^+), 91 (100 %).

3-[4-(4-Fluorbenzyl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-methylethoxy-4-methoxybenzylamin

MS (m/z): 401 (M^+), 109 (100 %).

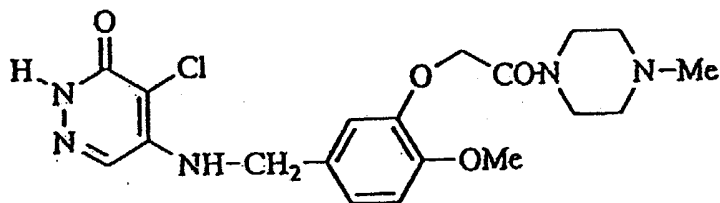
30

3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-karbonylpentyloxy-4-methoxybenzylamin

MS (m/z): 425 (M^+), 91 (100 %).

35 Příklad přípravy 1

4-Chlor-5-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon



40

Směs obsahující 3-(4-methylpiperazin-1-yl)-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin (1,16 g), 4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon (0,5 g), triethylamin (0,46 g), ethanol (10 ml) a vodu (10 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem za stálého míchání přes noc. Rozpouštědlo bylo
45 oddestilováno za sníženého tlaku a zbytek zředěn vodným roztokem uhličitanu draselného. Směs byla extrahována chloroformem. Organická fáze byla promyta vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno. Zbytek byl chromatograficky přečištěn na sloupci silikagelu a krystalizován ze směsi chloroform/diethylether s výtěžkem 0,61 g titulní sloučeniny ve formě bílých krystalů.

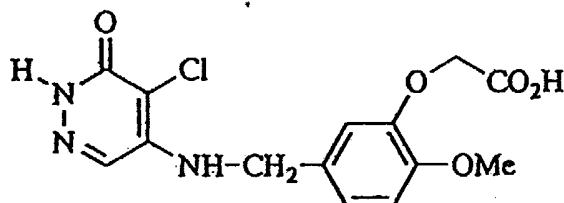
NMR δ : 12,66 (br. s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,78 (s, 3H), 5,43 (t, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,39 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,30–3,75 (m, 4H), 2,00–2,60 (m, 7H).
MS (m/z): 421 (M^+), 386, 140, 99, 70 (100 %).

5

Referenční příklad 9

4-Chlor-5-[3-(karboxymethyloxy-4-methoxybenzylamino)-3(2H)-pyridazinon

10



Směs obsahující 4-chlor-5-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon (0,3 g), hydroxid draselný (2,0 g), ethanol (10 ml) a vodu (2 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem za stálého míchání přes noc. Reakční směs byla neutralizována vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Zbytek byl zředěn vodou a směs extrahována chloroformem. Organická fáze byla promyta vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno s výtěžkem 212 mg titulní sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

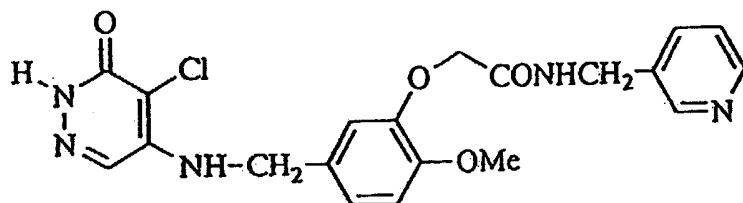
20

MS (m/z): 281 ($M^+ - \text{CHCO}_2\text{H}$), 246, 209, 159, 145 (100 %), 116.

Příklad přípravy 2

25

4-Chlor-5-[3-(3-pyridylmethylaminokarbonylmethoxy)-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon



30

Směs obsahující 4-chlor-5-(3-karboxymethyloxy-4-methoxybenzylamino)-3(2H)-pyridazinon (0,2 g), triethylamin (65 mg) a N,N-dimethylformamid (10 ml) byla ochlazená ledem a přidán chlormravenčan isobutylatý (88 mg). Směs byla za stálého chlazení míchána 1 h a přidán 3-pikolylamin (140 mg). Směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku, zbytek zředěn vodou a směs extrahována chloroformem. Organická fáze byla promyta vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno a pevný zbytek chromatografován na sloupci silikagelu v eluční soustavě (chloroform/methanol = 9/1) s výtěžkem 129 mg titulní sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

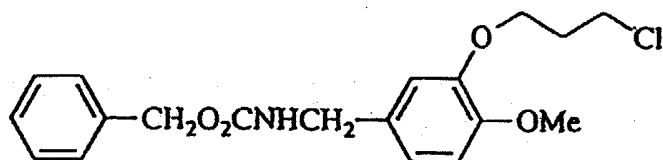
40

NMR δ : 8,35–8,58 (m, 2H), 7,81–8,33 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45–7,60 (m, 2H), 6,88 (s, 3H), 6,40–6,80 (m, 1H), 4,31–4,62 (m, 6H), 3,75 (s, 3H).
MS (m/z): 429 (M^+), 394, 298, 137, 121, 107, 92 (100 %).

Referenční příklad 10

N-Benzyloxykarbonyl-3-(3-chlorpropoxy)-4-methoxybenzylamin

5



Směs obsahující N-benzyloxykarbonyl-3-hydroxy-4-methoxybenzylamin (20 g), uhličitán draselný (14,43 g), bromchlorpropan (16,44 g) a 2-butanon (200 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem za stálého míchání 16 h. Reakční směs byla ochlazena na laboratorní teplotu. Poté byly anorganické složky odfiltrovány a filtrát oddestilován za sníženého tlaku. Zbytek byl extrahován chloroformem, organická fáze promyta vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno. Zbytek byl krystalizován ze směsi diethylether/n-hexan s výtěžkem 23,19 g titulní sloučeniny ve formě bílých krystalů.

NMR δ : 7,21 (s, 5H), 6,71 (s, 3H), 5,04 (s, 3H), 4,20 (d, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 1,94–2,47 (m, 2H).

MS (m/z): 363 (M^+), 316, 273 (100 %), 228, 152, 137, 125, 91.

20

Stejným postupem byly připraveny následující sloučeniny:

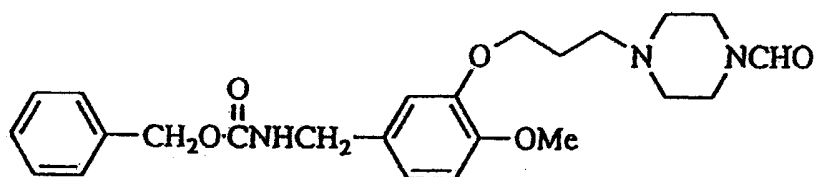
N-Benzyloxykarbonyl-3-(2-chlorethoxy)-4-methoxybenzylamin

N-Benzyloxykarbonyl-3-(2-diethylaminoethoxy)-4-methoxybenzylamin

Referenční příklad 11

N-Benzyloxykarbonyl-3-[3-(4-formylpiperazin-1-yl)-propoxy]-4-methoxybenzylamin

30



Směs obsahující N-benzyloxykarbonyl-3-(3-chlorpropoxy)-4-methoxybenzylamin (23,1 g), N-formylpiperazin (8,7 g), uhličitán draselný (13,16 g), jodid sodný (0,95 g) a N,N-dimethylformamid (300 ml) byla zahřívána na 80 °C za stálého míchání 16 h. Reakční směs byla ochlazena na laboratorní teplotu. Poté byly anorganické složky odfiltrovány a filtrát oddestilován za sníženého tlaku. Zbytek byl extrahován chloroformem, organická fáze promyta vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno s výtěžkem 30,67 g titulní sloučeniny ve formě světle hnědé olejovité látky.

40

NMR δ : 7,97 (s, 1H), 7,32 (s, 5H), 6,81 (s, 3H), 5,36 (br. t, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,26 (d, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,12–3,66 (m, 4H), 1,78–2,78 (m, 8H).

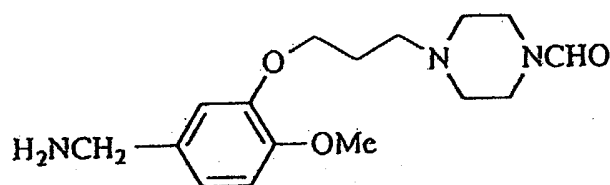
MS (m/z): 441 (M^+), 386, 306, 155 (100 %), 128, 91.

Stejným postupem byly připraveny následující sloučeniny:

- 5 N-Benzyloxykarbonyl-3-(3-diethylaminopropoxy)-4-methoxybenzylamin
- N-Benzyloxykarbonyl-3-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-ethoxy]-4-methoxybenzylamin
- 10 N-Benzyloxykarbonyl-3-[2-{4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl}-ethoxy]-4-methoxybenzylamin
- N-Benzyloxykarbonyl-3-[2-{4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-yl}-ethoxy]-4-methoxybenzylamin
- 15 N-Benzyloxykarbonyl-3-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-propoxy]-4-methoxybenzylamin
- N-Benzyloxykarbonyl-3-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)-propoxy]-4-methoxybenzylamin

20 Referenční příklad 12

3-[3-(4-Formylpiperazin-1-yl)-propoxy]-4-methoxybenzylamin



- 25 Směs obsahující N-benzyloxykarbonyl-3-[3-(4-formylpiperazin-1-yl)-propoxy]-4-methoxybenzylamin (30,4 g), 5 % paladium na uhlíku (3,1 g) a ethanol (300 ml) byla zahřívána na 60 °C 9 h v atmosféře vodíku. Paladium na uhlíku bylo odfiltrováno a filtrát oddestilován za sníženého tlaku s výtěžkem 17,99 g titulní sloučeniny ve formě světle hnědé olejovité látky.

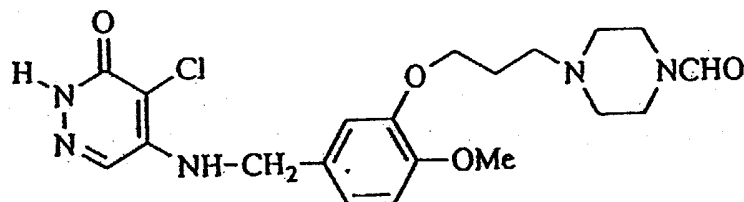
- 30 NMR δ : 8,03 (s, 1H), 6,86 (s, 3H), 4,11 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,25–3,71 (m, 4H), 2,30–2,82 (m, 4H), 1,82–2,30 (m, 4H).
- MS (m/z): 307 (M^+), 292, 246, 171, 155, 125, 99 (100 %).

- 35 Stejným postupem byly připraveny následující sloučeniny:

- 3-(2-Diethylaminoethoxy)-4-methoxybenzylamin
- 3-(3-Diethylaminopropoxy)-4-methoxybenzylamin
- 40 3-[2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-ethoxy]-4-methoxybenzylamin
- 3-[2-{4-(4-Chlorbenzyl)-piperazin-1-yl}-ethoxy]-4-methoxybenzylamin
- 45 3-[3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-propoxy]-4-methoxybenzylamin
- 3-[3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-propoxy]-4-methoxybenzylamin

Příklad přípravy 3

4-Chlor-5-[3-{3-(4-formylpiperazin-1-yl)-propoxy}-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon (sloučenina č. 50)

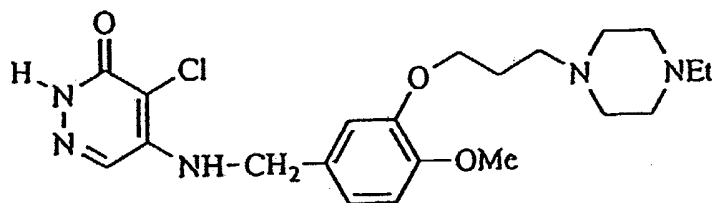


Směs obsahující 3-[3-(4-formylpiperazin-1-yl)-propoxy]-4-methoxybenzylamin (11,58 g), 4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon (5,0 g), triethylamin (4,6 g), n-propanol (50 ml) a vodu (50 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem za stálého míchání 14 h. Rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku a zbytek zředěn vodným roztokem uhličitanu draselného. Směs byla extrahována chloroformem. Organická fáze byla promyta vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno. Zbytek byl chromatograficky přečištěn na sloupci silikagelu s výtěžkem 6,21 g titulní sloučeniny ve formě světle žluté pevné látky.

NMR δ : 12,49 (br. s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,88 (s, 3H), 5,37 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,19–3,74 (m, 4H), 2,30–2,84 (m, 6H), 1,76–2,30 (m, 2H).

Příklad přípravy 4

4-Chlor-5-[3-{3-(4-ethylpiperazin-1-yl)-propoxy}-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon



Směs obsahující 4-chlor-5-[3-{3-(4-formylpiperazin-1-yl)-propoxy}-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon (1,0 g), hydroxid draselný (0,62 g), ethanol (7 ml) a vodu (7 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem za stálého míchání 3,5 h a poté byl přidán uhličitan draselný (0,32 g) a ethylbromid (570 mg). Směs byla míchána při 60 °C 4 h. Rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku a zbytek zředěn vodou. Směs byla extrahována chloroformem. Organická fáze byla promyta vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno. Zbytek byl chromatograficky přečištěn na sloupci silikagelu s výtěžkem 0,50 g titulní sloučeniny ve formě světle hnědé pevné látky.

NMR δ : 7,65 (s, 1H), 6,89 (s, 3H), 5,41 (collapsed, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,73–3,10 (m, 14H), 1,08 (t, 3H).

MS (m/z): 435 (M^+), 365, 343, 206, 127 (100 %), 99.

Stejným postupem byly připraveny následující sloučeniny:

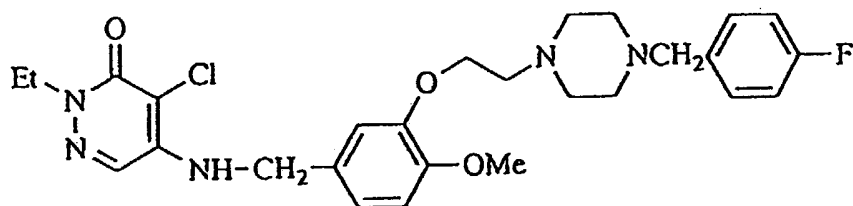
4-Chlor-5-[3-{3-(4-(4-fluorbenzyl)-piperazin-1-yl)-propoxy}-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon
MS (m/z): 515 (M^+), 109 (100 %).

5

Příklad přípravy 5

2-Ethyl-4-chlor-5-[3-{2-(4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-yl)-ethoxy}-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon

10



Směs obsahující 4-chlor-5-[3-{2-(4-(4-fluorbenzyl)-piperazin-1-yl)-ethoxy}-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon (0,5 g), ethylbromid (130 mg), uhličitán draselný (190 mg) a 2-butanon (10 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem za stálého míchání 5 h. Anorganické složky byly odfiltrovány a rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Zbytek byl zředěn vodou a směs extrahována chloroformem. Organická fáze byla promyta vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno. Zbytek byl chromatograficky přečištěn na sloupci silikagelu eluční směsí (chloroform/ethanol = 9/1) s výtěžkem 429 mg titulní sloučeniny ve formě bezbarvé transparentní lepivé látky.

15

20

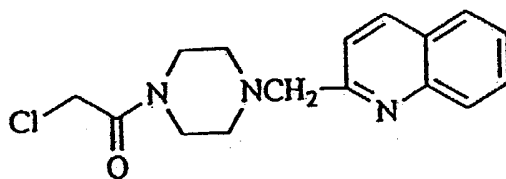
25

NMR δ : 7,47 (s, 1H), 7,00–7,31 (m, 4H), 6,88 (s, 3H), 5,20 (t, 1H), 4,46 (d, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,21–3,05 (m, 10H), 1,32 (t, 3H).
MS (m/z): 574 (M^+), 493, 273, 221, 192 (100 %), 164, 111, 84.

Referenční příklad 13

30

1-Chloracetyl-4-(2-chinolylmethyl)-piperazin



35

40

Roztok obsahující N-chinolylmethylpiperazin (600 mg) a suchý tetrahydrofuran (20 ml) byl ochlazen na -60°C a během 10 min přikapán roztok acetylchloridu (330 mg) v suchém tetrahydrofuranu (5 ml). Směs byla míchána při -60°C 1 h a poté přidána voda (10 ml). Směs byla míchána při laboratorní teplotě 20 min. Rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku a zbytek extrahován chloroformem. Organická fáze byla promyta vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno s výtěžkem 750 mg titulní sloučeniny ve formě olejovité látky.

NMR δ : 7,32–8,20 (m, 6H), 4,01 (s, 2H), 3,20–3,90 (m, 6H), 2,30–2,74 (m, 4H).
MS (m/z): 143 (M^+ –160)

Stejným postupem byly připraveny následující sloučeniny:

1-Chloracetyl-4-(4-chlorbenzyl)-piperazin

MS (m/z): 286 (M^+), 125 (100 %).

1-Chloracetyl-4-[1-(4-fluorbenzyl)-2-methylbenzoimidazol]-piperazin

NMR δ : 6,66–7,40 (m, 8H), 5,44 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,04–3,60 (m, 4H), 2,24–2,66 (m, 4H).

1-Chloracetyl-4-benzylpiperazin

MS (m/z): 252 (M^+), 91 (100 %).

1-Chloracetyl-4-benzylpiperidin

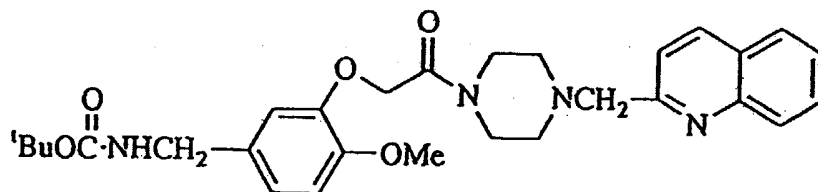
MS (m/z): 251 (M^+), 91 (100 %).

1-Chloracetyl-4-(t-butyloxykarbonylaminobenzyl)-piperazin

MS (m/z): 368 (M^+), 150 (100 %).

Referenční příklad 14

N-t-Butyloxykarbonyl-3-[4-(2-chinolylmethylpiperazin)-1-yl]-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin



Směs obsahující t-butyloxykarbonyl-3-hydroxy-4-methoxybenzylamin (660 mg), uhličitán draselný (510 mg), N,N-dimethylformamid (10 ml) a 1-chloracetyl-4-(2-chinolylmethyl)-piperazin (750 mg) byla zahřívána na 80 °C za stálého míchání přes noc. Nerozpustné složky byly odfiltrovány, reakční roztok byl zahuštěn za sníženého tlaku a zbytek extrahován chloroformem. Extrakt byl promyt vodným roztokem uhličitanu draselného a chromatograficky přečištěn na sloupci silikagelu eluční směsí (octan ethylnatý/methanol = 19/1) s výtěžkem 1,2 g titulní sloučeniny ve formě olejovité látky.

NMR δ : 7,32–8,03 (m, 6H), 6,63–6,93 (m, 3H), 5,15–5,50 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 3,38–3,93 (m, 9H), 2,30–2,73 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

MS (m/z): 520 (M^+), 144 (100 %).

Stejným postupem byly připraveny následující sloučeniny: N-t-Butyloxykarbonyl-3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin

MS (m/z): 503 (M^+), 125 (100 %).

N-t-Butyloxykarbonyl-3-[4-{1-(4-fluorbenzyl)-2-methylbenzoimidazol}-piperazin-1-yl]-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin

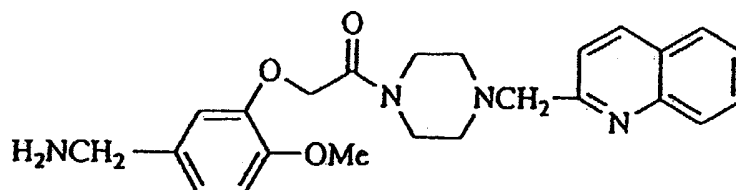
NMR δ : 6,10–7,35 (m, 11H), 5,45 (s, 2H), 4,80–5,17 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 12H), 3,26–3,65 (m, 4H), 2,27–2,65 (m, 4H).

N-t-Butyloxykarbonyl-3-(4-benzylpiperidin-1-yl)-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin
MS (m/z): 468 (M^+), 91 (100 %).

5 N-t-Butyloxykarbonyl-3-(4-t-butyloxykarbonylaminobenzylpiperazin-1-yl)-karbonyl-
methoxy-4-methoxybenzylamin
MS (m/z): 585 (M^+), 150 (100 %).

Referenční příklad 15

10 3-[4-(2-Chinolylmethyl)-piperazin-1-yl]-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin



15 Směs obsahující t-butyloxykarbonyl-3-[4-(2-chinolylmethyl)-piperazin-1-yl]-karbonyl-
methoxy-4-methoxybenzylamin (1,3 g), chloroform (14 ml) a kyselinu trifluoroctovou (2,8 g)
byla míchána při laboratorní teplotě 1 den. K reakční směsi byl přidán chloroform (50 ml) a
0,5 N kyselina chlorovodíková (50 ml) a směs byla opakovaně extrahována. Vodným roztokem
hydroxidu sodného bylo pH vodné fáze upraveno na 12 a roztok extrahován chloroformem.
20 Extrakt byl promyt vodným roztokem uhličitanu draselného a vysušen bezvodým síranem
sodným. Rozpuštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku s výtěžkem 850 mg titulní sloučeniny
ve formě olejovité látky.

NMR δ : 7,39–8,20 (m, 6H), 6,72–7,0 (m, 3H), 4,7 (s, 2H), 3,40–4,00 (m, 11H), 2,32–2,70 (m,
4H), 2,05 (br. s, 2H).
25 MS (m/z): 420 (M^+), 143 (100 %).

Stejným postupem byly připraveny následující sloučeniny:

30 3-[4-(4-Chlorbenzyl)-piperazin-1-yl]-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin
MS (m/z): 403 (M^+), 125 (100 %).

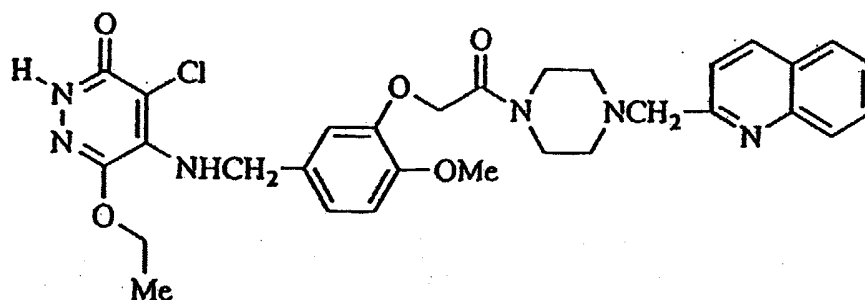
3-[3-{4-(4-Fluorbenzyl)-piperazin-1-yl}-2,2-dimethylpropoxy-4-methoxybenzylamin
MS (m/z): 429 (M^+), 109 (100 %).

35 3-(4-Benzylpiperizin-1-yl)-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin
MS (m/z): 368 (M^+), 91 (100 %).

3-[4-{1-(4-Fluorbenzyl)-2-benzimidazolylmethyl}-piperazin-1-yl]-karbonylmethoxy-4-
methoxybenzylamin
40 MS (m/z): 517 (M^+), 109 (100 %).

Příklad přípravy 6

45 4-Chlor-5-[3-{4-(2-chinolylmethyl)-piperazin-1-yl}-karbonylmethoxy-4-methoxybenzyl-
amino]-6-ethoxy-3(2H)-pyridazinon



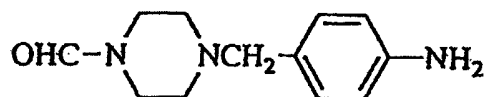
Směs obsahující 3-[4-(2-chinolylmethyl)-piperazin-1-yl]-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin (2,4 g), 4,5-dichlor-6-ethoxy-3(2H)-pyridazinon (1,0 g), triethylamin (580 mg), n-propanol (10 ml) a vodu (10 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem za stálého míchání přes noc. Rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku a zbytek extrahován chloroformem. Organická fáze byla promyta vodným roztokem uhličitanu draselného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno. Zbytek byl chromatograficky přečištěn na sloupci silikagelu (octan ethylnatý/methanol = 6/1) a krystalizován z diethyletheru s výtěžkem 1,5 g titulní sloučeniny ve formě bílých krystalů.

NMR δ : 7,40–8,28 (m, 6H), 6,72–7,05 (m, 3H), 4,62–5,40 (m, 5H), 3,48–4,50 (m, 11H), 2,32–2,70 (m, 4H), 1,31 (t, 3H).

MS (m/z): 592 (M^+), 143 (100 %).

Referenční příklad 16

1-Formyl-4-(4-aminobenzyl)-piperazin

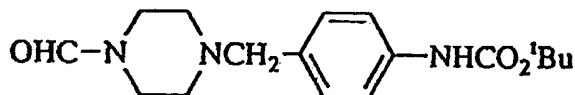


Směs obsahující 1-formyl-4-(4-nitrobenzyl)-piperazin (9 g), methanol (180 ml) a chlorid nikelnatý hexahydrát (14,6 g) byla ochlazena v ledové lázni a pomalu přidán borohydrid sodný (4,6 g). Směs byla míchána při 0 °C 30 min a dalších 30 min při laboratorní teplotě. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku, zbytek zředěn 10 % kyselinou chlorovodíkovou (200 ml) a pH upraveno 28% vodným amoniakem na 10. Směs byla extrahována octanem ethylnatým. Organická fáze byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku a zbytek krystalizován z diethyletheru s výtěžkem 8,0 g titulní sloučeniny ve formě bílých krystalů. NMR δ : 7,82 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,47 (d, 2H), 3,01–3,91 (m, 8H), 2,11–2,48 (m, 4H).

MS (m/z): 263 (M^+), 218 (100 %).

Referenční příklad 17

1-Formyl-4-(4-t-butyloxykarbonylaminobenzyl)-piperazin

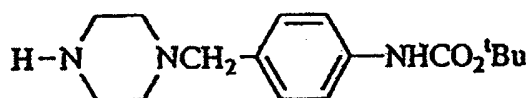


Směs obsahující 1-formyl-4-aminobenzylpiperazin (4 g), toluen (50 ml) a di-*t*-butyl dikarbonát (4,8 g) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 5 h. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku a zbytek chromatograficky přečištěn na sloupci silikagelu (octan ethylnatý/methanol = 9/1) a krystalizován z diethyletheru s výtěžkem 5,1 g titulní sloučeniny ve formě bílých krystalů.

NMR δ : 7,87 (s, 1H), 6,97–7,42 (m, 5H), 3,15–3,65 (m, 6H), 2,15–2,57 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).
MS (m/z): 319 (M^+), 106 (100 %).

Referenční příklad 18

1-(4-*t*-Butyloxykarbonylaminobenzyl)-piperazin

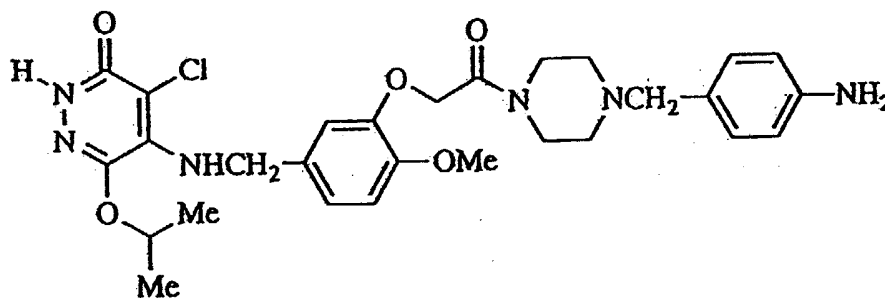


1-Formyl-4-(4-*t*-butyloxykarbonylaminobenzyl)-piperazin (4 g) byl rozpuštěn v methanolu (50 ml) a k roztoku byl přidán hydroxid sodný (1,5 g) rozpuštěný ve vodě (10 ml). Směs byla zahřívána na 60 °C 5 h. Poté byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku a zbytek extrahován chloroformem. Organická fáze byla promyta vodným roztokem uhličitanu draselného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky přečištěn na sloupci silikagelu (chloroform/methanol = 5/1) a krystalizován z diethyletheru s výtěžkem 3,2 g titulní sloučeniny ve formě bílých krystalů.

NMR δ : 7,0–7,7 (m, 5H), 3,38 (s, 2H), 2,60–3,12 (m, 4H), 1,90–2,60 (m, 5H), 1,50 (s, 9H).
MS (m/z): 291 (M^+), 206, 106 (100 %).

Příklad přípravy 7

4-Chlor-5-[3-(4-(4-aminobenzyl)-piperazin-1-yl)-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-6-isopropoxy-3(2H)-pyridazinon



Směs obsahující 3-[4-(4-aminobenzyl)-piperazin-1-yl]-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamin (1,6 g), 4,5-dichlor-6-isopropoxy-3(2H)-pyridazinon (770 mg), trimethylamin (460 mg) a methanol (20 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem za stálého míchání 2 dny. Rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku a zbytek extrahován chloroformem. Organická fáze byla promyta vodným roztokem uhličitanu draselného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno. Zbytek byl chromatograficky přečištěn

na sloupci silikagelu (octan ethylnatý/methanol = 9/1 až 15/1) a krystalizován z diethyletheru s výtěžkem 1,6 g titulní sloučeniny ve formě bílých krystalů.

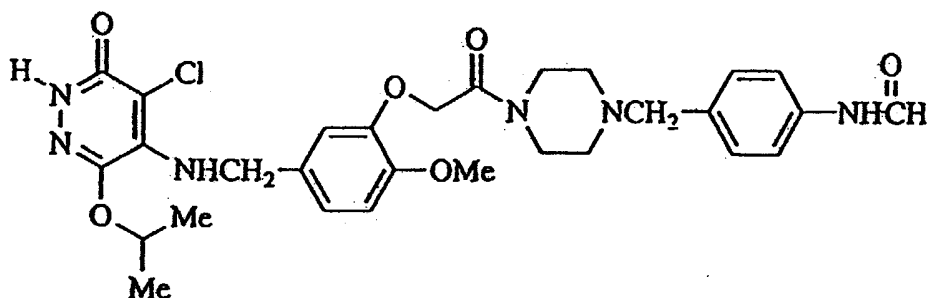
5 NMR δ : 6,55–7,15 (m, 7H), 4,45–5,33 (m, 6H), 3,13–3,88 (m, 11H), 2,13–2,58 (m, 4H), 1,28 (d, 6H).

MS (m/z): 465 (M^+ –106), 430, 106 (100 %).

Příklad přípravy 8

10

4-Chlor-5-[3-{4-(4-N-formylaminobenzyl)-piperazin-1-yl}-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-6-isopropoxy-3(2H)-pyridazinon



15

4-Chlor-5-[3-(4-(4-aminobenzyl)-piperazin-1-yl)-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-6-isopropoxy-3(2H)-pyridazinon (400 mg) byl rozpuštěn v mravenčanu fenylnatém (3 ml). Roztok byl míchán při laboratorní teplotě přes noc. Poté byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku a zbytek chromatograficky přečištěn na sloupci silikagelu (chloroform/methanol = 9/1) a krystalizován z diethyletheru s výtěžkem 380 mg titulní sloučeniny ve formě bílých krystalů.

20

NMR δ : 11,75 (br. s, 1H), 8,2–8,85 (m, 2H), 6,75–7,62 (m, 7H), 4,58–5,30 (m, 6H), 3,77 (s, 3H), 3,20–3,75 (m, 6H), 2,05–2,60 (m, 4H), 1,27 (d, 6H).

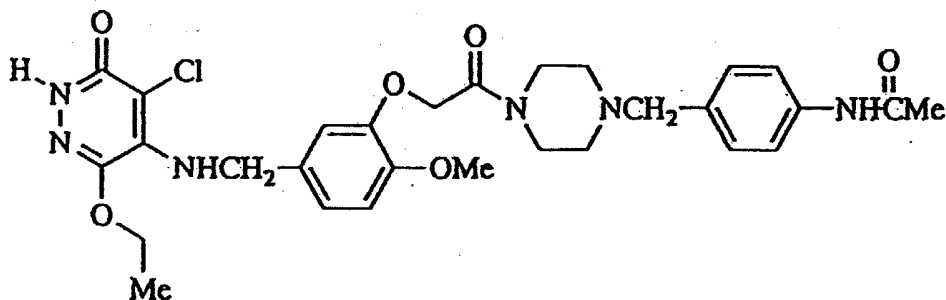
25

MS (m/z): 464 (M^+ –134), 137 (100 %).

Příklad přípravy 9

30

4-Chlor-5-[3-{4-(4-N-acetylamino benzyl)-piperazin-1-yl}-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-6-isopropoxy-3(2H)-pyridazinon



35

4-Chlor-5-[3-(4-aminobenzyl)-piperazin-1-yl]-karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino-6-isopropoxy-3(2H)-pyridazinon (400 mg) byl rozpuštěn v pyridinu (400 ml) a k roztoku přidán anhydrid kyseliny octové (220 mg). Směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 h. Poté byla

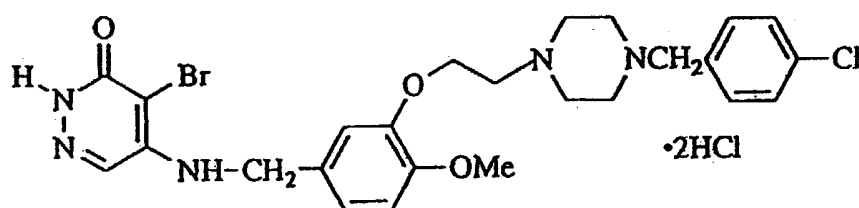
reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku a zbytek extrahován chloroformem. Organická fáze byla promyta vodným roztokem uhličitanu draselného a vysušena bezvodým síranem sodným. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky přečištěn na sloupci silikagelu (chloroform/methanol = 9/1) a krystalizován z diethyletheru s výtěžkem 340 mg titulní sloučeniny ve formě bílých krystalů.

NMR δ : 11,85 (br. s, 1H), 8,24 (br. s, 1H), 6,63–7,52 (m, 8H), 4,52–5,30 (m, 6H), 3,30–3,92 (m, 9H), 2,0–2,62 (m, 7H), 1,25 (d, 6H).

MS (m/z): 613 ($M^+ + H$), 466.

Příklad přípravy 10

4-Brom-5-[3-{2-(4-(4-chlorbenzyl)-piperazin-1-yl)-ethoxy}-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon hydrochlorid (sloučenina č. 7)

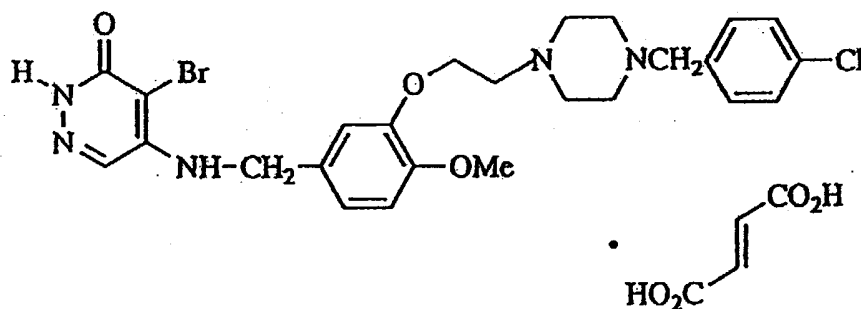


K roztoku 4-brom-5-[3-{2-(4-(4-chlorbenzyl)-piperazin-1-yl)-ethoxy}-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinonu (440 mg) v chloroformu (5 ml) byla přidána 10% kyselina chlorovodíková v methanolu do pH 2 až 3 a směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 dny. Poté byl k reakční směsi přidán diethylether. Titulní sloučenina vykristalizovala ve formě bílých krystalů o teplotě tání 176–183 °C s výtěžkem 465 mg.

MS (m/z): 562 ($M^+ - 2HCl$), 482, 238, 223 (100 %), 203, 125, 91.

Příklad přípravy 11

4-Brom-5-[3-{2-(4-(4-chlorbenzyl)-piperazin-1-yl)-ethoxy}-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon fumarát (sloučenina č. 8)

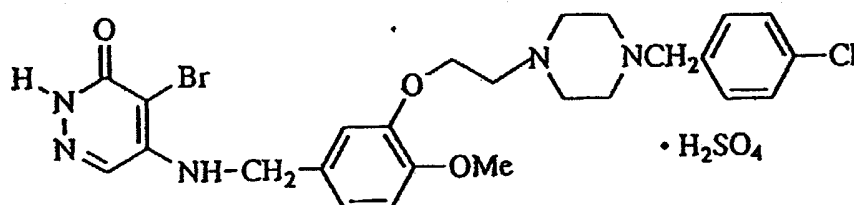


Směs obsahující 4-brom-5-[3-{2-(4-(4-chlorbenzyl)-piperazin-1-yl)-ethoxy}-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon (163 mg), kyselinu fumarovou (33 mg) a chloroform (4 ml) byla míchána při laboratorní teplotě 3 h. Poté byl k reakční směsi přidán diethylether. Titulní sloučenina vykristalizovala ve formě bílých krystalů o teplotě tání 178–185 °C s výtěžkem 120 mg.

MS (m/z): 562 ($M^+-(CHCO_2H)_2$), 482, 237, 223, 125 (100 %), 91.

5 Příklad přípravy 12

4-Brom-5-[3-{2-(4-(4-chlorbenzyl)-piperazin-1-yl)-ethoxy}-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon sulfát (sloučenina č. 9)



10

Směs obsahující 4-brom-5-[3-{2-(4-(4-chlorbenzyl)-piperazin-1-yl)-ethoxy}-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon (700 mg), methanol (5 ml), chloroform (5 ml) a kyselinu sírovou (140 mg) byla míchána při laboratorní teplotě 3 h. Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku a zbytek byl krystalizován ze směsi isopropylether/diethylether s výtěžkem 800 mg titulní sloučeniny ve formě bílých krystalů o teplotě tání 158–162 °C.

15

MS (m/z): 482 ($M^+-Br-H_2SO_4$), 238, 223 (100 %), 125.

20

Sloučeniny připravené podle těchto příkladů příprav jsou uvedeny v tabulce II. Ke strukturám těchto sloučenin se vztahuje tabulka I. V pravém sloupci tabulky II je uvedeno označení příslušných příkladů příprav.

Tabulka II

5

Sloučenina č.	Teplota tání (°C)	MS (m/z)	Příklad č.
1	pevná l.	424(M ⁺ -HCl), 100(100 %)	10
2	pevná l.	414(M ⁺ -HCl), 100(100 %)	10
3	193-196	425(M ⁺ -HCl), 86(100 %)	10
4	170-180	483(M ⁺ -2HCl), 91(100 %)	10
5	179-186	527(M ⁺ -2HCl), 190(100 %)	10
6	128-135	527(M ⁺ -2HCl), 190(100 %)	11
7	176-183	viz příklad 10	10
8	178-185	viz příklad 11	11
9	158-162	viz příklad 12	12
10	159-163	517(M ⁺ -2HCl), 125(100 %)	10
11	179-184	517(M ⁺ -H ₂ SO ₄), 125(100 %)	12
12	170-173	517(M ⁺ -Q35), 125(100 %)	11
13	180-187	545(M ⁺ -2HCl), 207(100 %)	10
14	184-188	545(M ⁺ -Q35), 109(100 %)	11
15	178-185	501(M ⁺ -2HCl), 221(100 %)	10
16	217-221	501(M ⁺ -Q35), 109(100 %)	11
17	157-162	573(M ⁺ -2HCl), 221(100 %)	10
18	62- 70	438(M ⁺ -HCl), 86(100 %)	10
19	78- 89	428(M ⁺ -HCl), 86(100 %)	10
20	159-168	421(M ⁺ -2HCl), 113(100 %)	10
21	pevná l.	435(M ⁺ -2HCl), 127(100 %)	10
22	173-177	541(M ⁺ -2HCl), 91(100 %)	10
23	175-180	569(M ⁺ -2HCl), 91(100 %)	10
24	201-205	542(M ⁺ -2HCl), 91(100 %)	10
25	164-167	531(M ⁺ -2HCl), 91(100 %)	10
26	pevná l.	515(M ⁺ -2HCl), 109(100 %)	10
27	169-172	543(M ⁺ -2Q35), 109(100 %)	11
28	163-171	557(M ⁺ -2Q35), 109(100 %)	11
29	pevná l.	576(M ⁺ -2HCl), 125(100 %)	10
30	98-120	565(M ⁺ -2HCl), 206(100 %)	10
31	143-148	429(M ⁺ -HCl), 92(100 %)	10
32	170-180	421(M ⁺ -HCl), 140(100 %)	10

Sloučenina č.	Teplota tání (°C)	MS (m/z)		Příklad č.
33	161-178	465(M ⁺ -HCl),	140(100 %)	10
34	181-188	542(M ⁺ -2HCl),	92(100 %)	10
35	182-190	498(M ⁺ -2HCl),	134(100 %)	10
36	110-116	497(M ⁺ -Q36),	91(100 %)	11
37	177-180	497(M ⁺ -HCl),	91(100 %)	10
38	110-122	541(M ⁺ -Q36),	91(100 %)	11
39	112-124	515(M ⁺ -Q36),	109(100 %)	11
40	184-187	515(M ⁺ -HCl),	109(100 %)	10
41	82- 86	543(M ⁺ -Q36),	234(100 %)	11
42	88- 91	557(M ⁺ -Q35),	522(100 %)	11
43	105-112	559(M ⁺ -Q36),	109(100 %)	11
44	174-178	559(M ⁺ -HCl),	109(100 %)	10
45	165-173	526(M ⁺ -HCl),	92(100 %)	10
46	162-168	449(M ⁺ -HCl),	169(100 %)	10
47	136-138	525(M ⁺ -HCl),	91(100 %)	10
48	130-133	569(M ⁺ -HCl),	91(100 %)	10
49	130-135	553(M ⁺ -HCl),	91(100 %)	10
50	134-135	515(M ⁺ -44-Q35),	109(100 %)	10
51	133-137			10
52	128-129	529(M ⁺ -Q35),	109(100 %)	10
53	134-135	531(M ⁺ -2Q35),	207(100 %)	10
54	175-179	497(M ⁺ -2Q35),	91(100 %)	10
55	195-196	515(M ⁺ -2Q35),	109(100 %)	10
56	126-129	557(M ⁺ -Q35),	109(100 %)	10
57	142-144	543(M ⁺ -2Q35),	109(100 %)	10
58	121-125	564(M ⁺ -2Q35),	109(100 %)	10
59	108-110	548(M ⁺ -2Q35),	143(100 %)	10
60	126-128	646(M ⁺ -2Q35),	109(100 %)	10
61	113-117	548(M ⁺ -Q35),	143(100 %)	10
62	98-103	496(M ⁺),	91(100 %)	1
63	112-115	482(M ⁺ -Q35),	91(100 %)	10
64	166-171	558(M ⁺ -1-Q35),	109(100 %)	10
65	162-163	545(M ⁺ -2Q35),	109(100 %)	10

Sloučenina č.	Teplota tání (°C)	MS (m/z)	Příklad č.
66	174-175	541(M ⁺ -Q35), 91(100 %)	10
67	104-107	592(M ⁺ -Q36), 143(100 %)	10
68	108-110	573(M ⁺ -Q35), 109(100 %)	10
69	98-100	601(M ⁺ -Q35), 109(100 %)	10
70	184-186	559(M ⁺ -2Q35), 109(100 %)	10
71	118-119	592(M ⁺ -2Q35), 143(100 %)	10
72	130-132	690(M ⁺ +1-2Q35), 109(100 %)	10
73	106-109	691(M ⁺ +1-Q35), 109(100 %)	10
74	80- 83	540(M ⁺), 6	
75	105-108	526(M ⁺ -Q35), 91(100 %)	10
76	102-103	573(M ⁺ -Q35), 109(100 %)	10
77	94- 96	615(M ⁺ +1-2Q35), 106(100 %)	10
78	87- 89	465(M ⁺ -106), 106(100 %)	7
79	118-121	599(M ⁺ +1- Q35), 106(100 %)	10
80	121-123	613(M ⁺ +1- Q35), 106(100 %)	10

5 Příklad receptury 1 (tablety)

Sloučenina č. 39	10 g
Laktóza	10 g
Škrob	20 g
Lepivý škrob	4 g
Magnezium stearát	1 g
Karboxymethylcelulóza	0,1 g
Ca sůl	7 g
Celkem	42,1 g

Uvedené složky byly smíchány běžným postupem a ze směsi byly vytvořeny tablety potažené cukrem, každá s obsahem 50 mg účinné složky.

10

Příklad receptury 2 (kapsle)

Sloučenina č. 43	10 g
Laktóza	20 g
Laktóza	
Mikrokrytalická celulóza	10 g
Magnezium stearát	1 g
Celkem	41 g

- 15 Uvedené složky byly smíchány běžným postupem a směs plněna do želatinových kapslí. Každá z výsledných kapslí obsahovala 50 mg účinné složky.

Příklady receptury 3 (měkké kapsle)

20

Sloučenina č. 7	10 g
Obilný olej	35 g
Celkem	45 g

Uvedené složky byly smíchány a běžným postupem připraveny měkké kapsle.

5 Příklad receptury 4 (mast)

Sloučenina č. 25	1,0 g
Olivový olej	20 g
Bílá vazelína	79 g
Celkem	100 g

Uvedené složky byly smíchány a běžným postupem připravena mast obsahující 1 % účinné složky.

10

Příklad receptury 5 (aerosolová suspenze)

(A)	Sloučenina č. 37	0,25 %	
15	Isopropyl myristát	0,10 %	
	Ethanol		26,40 %
(B)	60–40 % směs 1,2		
	dichlortetrafluorethanu a		
20	1–chlorpentafluorethanu	73,25 %	

Složky (A) byly smíchány. Připravený roztok byl přenesen do nádoby vybavené ventilem a tryskou byl zaváděn nosný plyn k dosažení tlaku 2,46 až 2,81 mg/cm² za vzniku aerosolové suspenze.

25

Příklady testů

I. Bronchodilatační účinky

1. Test in vitro

30

Léčivo:

Vzorek testovaného léčiva byl rozpuštěn v 100% dimethylsulfoxidu (DMSO, Wako Junyaku) a naředěn k použití. Leukotrien D₄ (LTD₄, Ultrafine) a isoproterenol (Isoproterenol, Sigma) byly zředěny destilovanou vodou. Indomethacin (Indo, Sigma) byl rozpuštěn v 100% ethanolu (EtOH, Komune Kagaku). Aminophyllin (AP, Sigma), histamin dihydrochlorid (His, Wako Junyaku) byly rozpuštěny v destilované vodě. Konečná koncentrace DMSO a EtOH nepřesáhla 0,25 %, resp. 0,1 % obj.

35

40 Postup 1–1:

Morče bylo vykrváčeno a byla mu vyjmuta trachea. Po odstranění tukových a pojivových tkání byla rozřezána na 2 až 3 spirální proužky každý o tloušťce asi 2 mm, obsahující 4 vlákna hladkého svalstva. Každý takto připravený vzorek byl suspendován v 8 ml lázně obsahující 1 g modifikovaného roztoku dle Tyroda provzdušněné 95 % O₂ + 5 % CO₂ při 37 °C. Relaxace svalu byla zaznamenávána pomocí isotonického snímače (Nihon Kohden, TD-112S) zapisovačem (Yokogawa Hokushin Electric, typ 3066).

45

Složení modifikovaného roztoku dle Tyroda (mmol):

50

NaCl 137; KCl 2,7; CaCl₂ 1,8; MgCl₂ 1,0; NaHCO₃ 20; NaH₂PO₄ 0,32; glukóza 11.

Vzorek stál 50 až 60 min a poté byl kontrahován histamin dihydrochloridem (100 μmol). Po ustanovení rovnováhy byl promyt a ponechán 20–30 min v klidu. Poté byl přidán Indomethacin (5 μmol) a po 30 min inkubace byl vzorek kontrahován přídavkem LTD_4 (30 nmol). Po ustanovení rovnováhy byl dodán vzorek testovaného léčiva v příslušné dávce. Nakonec byl přidán AP (1 mmol) k dosažení maximální relaxační reakce. Výsledek testu byl vyjádřen procenty relaxace vzhledem k relaxaci vyvolané AP považované za 100 % a byla měřena koncentrace nutná k dosažení 50 % relaxace (EC_{50} , μmol). Jako kontrolní léčivo byl použit AP. Výsledky jsou uvedeny v tabulce III–1.

Tabulka III–1

Testovaná sloučenina č.	EC_{50} (μmol)	Testovaná sloučenina č.	EC_{50} (μmol)
4	1,7	36	0,32
5	0,42	39	0,16
7	0,49	43	0,40
13	0,45	47	0,77
15	0,48	48	0,95
17	3,3	49	1,1
22	0,39	51	6,1
23	1,3	53	3,1
24	2,0	54	2,4
25	0,47	55	7,3
26	0,75	64	0,32
27	4,0	66	0,18
30	2,6	67	0,17
31	6,9	76	0,69
34	3,8		
35	6,6	Aminophyllin	178

15 Postup 1–2:

Byl použit stejný měřicí postup jako v případě 1–1.

Vzorek byl ponechán v klidu 60 až 90 min a poté relaxován přídavkem 1 μmol isoproterenolu. Vzorek byl promyt a tento postup byl opakován v intervalech 30 až 40 min až k dosažení konstantní relaxace. Poté byl dodán vzorek testovaného léčiva v příslušné dávce k vyvolání relaxace. Nakonec byl přidán AP (1 mmol) k dosažení maximální relaxační reakce. Výsledek byl vyjádřen procenty relaxace vzhledem k relaxaci vyvolané AP považované za 100 %, a byla stanovena koncentrace nutná k dosažení 50 % relaxace (EC_{50} , μmol). Konečná koncentrace DMSO v lázni byla nastavena na 0,2 % obj. Jako kontrolní léčivo byl použit AP. Výsledky jsou uvedeny v tabulce III–2.

Tabulka III-2

Testovaná sloučenina č.	EC ₅₀ (μmol)	Testovaná sloučenina č.	EC ₅₀ (μmol)
16	0,34	66	0,067
24	0,98	67	0,041
26	0,91	69	0,43
36	0,24	71	0,25
39	0,17	73	0,49
43	0,28	74	0,046
47	0,54	75	0,40
48	0,21	76	0,048
51	0,097	77	0,057
54	0,3	78	0,014
61	0,31	79	0,041
62	0,05	80	0,039
64	0,061		
65	0,36	Aminophyllin	37

5 2. Test in vivo

Účinek na anafylaktickou bronchokonstrikci zprostředkovanou endogenně uvolňovaným SRS-A u morčat, pasivně senzibilizovaných.

- 10 Samci morčat (350–450 g) byli pasivně senzibilizováni intravenózní (i.v.) injekcí 0,125 ml králíčího anti-EA (vaječný albumin) séra (Capple Laboratories) 1 až 2 dny před experimentem. Antigenem vyvolané anafylaktické bronchokonstrikce zprostředkované endogenně uvolňovaným SRS-A byly měřeny modifikovaným postupem dle Konzetta a Rosslera (*Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 195, 71, 1940). U senzibilizovaných morčat byla provedena anestze intraperitoneální
- 15 injekcí urethanu (1,5 g/kg). Do pravé jugulární žíly byl zaveden přívod pro všechna činidla, do trachey byla zavedena kanyla pro napojení na přístroj zaznamenávající celkovou plicní resistenci. Morčata byla uměle ventilována ventilační soustavou pro malá zvířata (Shinano, Model SN-480-7) o zdvihovém objemu 4,5 ml a frekvenci 50 dechů za min. Změna plicní resistance byla měřena snímačem tlaku (Nihon Kohden, Model TP-602T) připojeným T-trubicí k tracheální kanyle.
- 20 Výsledek byl vyjádřen procenty bronchokonstrikce vzhledem k maximu bronchokonstrikce vyvolané zaškrcením trachey. Po chirurgické preparaci byly morčatům podány indomethacin (2 mg/kg, 10 min) a pyrilamin (2 mg/kg, 6 min) před aplikací EA (0,2 mg/kg). Všechny testované sloučeniny byly podávány orálně 2 h před aplikací EA. Stanovení inhibice (%) broncho-
- konstrikce:

25

$$\text{Inhibice (\%)} = \frac{1,0 - \% \text{ maximální bronchokonstrikce v testu}}{\% \text{ maximální bronchokonstrikce kontroly}} \cdot 100$$

30

Maximální bronchokonstrikce byla 62 ± 6 % (střed $\pm$ S.E.M.; n=6), počet testovaných zvířat 5 až 6.

Hodnoty inhibice ve vztahu k dávce testované sloučeniny 30 mg/kg je uveden v tabulce III-3.

Tabulka III-3

Testovaná sloučenina č.	Inhibice (%)
7	59
8	32
25	59
26	36
36	41
37	54
39	63
43	62
47	37
64	26
67	29
74	30
77	65
78	54
80	30

5 II. Antialergický účinek

Vazebný test využívající ^3H -pyrilamin (vazebný test s receptorem histaminu H_1).

Test byl proveden podle postupu Changa a kol. (*J. Neurochem.*, 32, 1653 (1979)).

10

Triciovaný pyrilamin byl přidán k suspenzi bovinního mozečku v 50 mmol fosfátovém pufru o pH 7,5 a směs byla ponechána v klidu 30 min při 25 °C. Poté byla rychle přefiltrována podtlakem přes filtrační papír ze skelných vláken a změřena radioaktivita filtru. Poměr inhibice vazebné schopnosti H_1 receptoru při koncentraci testované sloučeniny 10 μmol byl vypočten dle vzorce:

15

$$\text{Poměr inhibice (\%)} = \frac{1 - \frac{\text{(navázané množství v přítomnosti léčiva - nespecificky navázané množství)}}{\text{(celkové navázané množství - nespecificky navázané množství)}}}{1} \cdot 100$$

20

kde celkové navázané množství je radioaktivita navázaného ^3H -pyrilaminu v nepřítomnosti testované sloučeniny a nespecificky navázané množství je radioaktivita navázaného ^3H -pyrilaminu v přítomnosti 10 μmol tripolisinu. Výsledky jsou uvedeny v tabulce IV.

25

Tabulka IV

Testovaná sloučenina č.	Inhibice (%)	Testovaná sloučenina č.	Inhibice (%)
7	56,1	24	89,2
8	56,5	25	94,4
17	55,8	26	92,6
22	86,6	29	93,6
23	92,2	30	90,5

30

III. Inhibiční účinek na shlukování krevních destiček

Inhibiční účinek na shlukování krevních destiček u králíků

5 Krev byla odebírána z abdominální arterie samců bílých japonských králíků (1,8 až 2,5 kg) do stříkačky s obsahující 1/10 objemu 3,8 % citrátu sodného. Takto odebraná krev byla centrifugována při 200 x g 7 min při laboratorní teplotě k získání plazmy s vysokým obsahem krevních destiček (PRP). Zbytek byl dále centrifugován při 2000 x g 10 min k získání plazmy s nízkým obsahem krevních destiček (PPP). Měření bylo prováděno při zředění PRP pomocí PPP na 300 000/mm³. PRP a PPP byly přeneseny do kyvety a rozmezí měřených hodnot transmitance bylo nastaveno na 0 % v pro PRP a 100 % pro PPP. Poté byl roztok testovaného léčiva v 100 % dimethylsulfoxidu (DMSO) přidán k PRP (konečná koncentrace DMSO: 0,25 %). Po 2 min inkubaci při 37 °C a 900 ot/min bylo přidáno agregační činidlo a zaznamenána křivka agregace.

15 Inhibiční účinek testovaného léčiva na shlukování krevních destiček byl vyjádřen jako koncentrace (IC₅₀: μmol) při níž je shlukování kontrolního vzorku z 50 % inhibováno. Agregační činidlo bylo použito v minimální koncentraci (5 až 10 μmol), která ještě vyvolá maximální shlukování. Měření shlukování krevních destiček bylo prováděno na přístroji NBS HEMA TRACER 601. Výsledky jsou uvedeny v tabulce V.

Tabulka V

Testovaná sloučenina č.	IC ₅₀ (μmol)	Testovaná sloučenina č.	IC ₅₀ (μmol)
4	5,2	25	5,1
5	4,1	36	1,6
6	3,9	38	1,2
7	5,4	39	1,4
8	5,5	43	2,2
13	2,9	47	5,7
14	3,5	48	4,0
15	4,5	51	1,1
16	5,2	64	0,39
22	2,1	67	0,4
23	4,6		

Průmyslová využitelnost

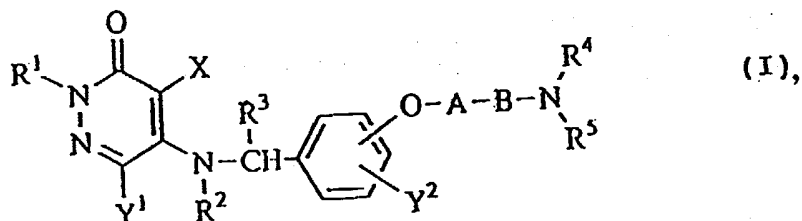
Jak vyplývá z výše uvedených výsledků mají sloučeniny předkládaného vynálezu vynikající bronchodilatační účinky, antialergické účinky a inhibiční účinky na shlukování krevních destiček.

30 Sloučeniny předkládaného vynálezu vykazují výrazné farmakologické účinky i při orálním podávání. Proto je lze používat jako profylaktická i terapeutická léčiva pro náhlá alergická onemocnění jako je bronchiální astma, alergická rýma, katary a senná rýma, pro různá zánětlivá onemocnění jako je revmatická artritida a spinální artritida, ischemické choroby jako je angina pectoris, srdeční infarkt a různá trombotická onemocnění.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Derivát 3(2H)-pyridazinonu obecného vzorce I



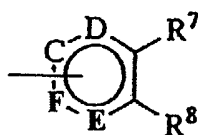
- 10 kde R^1 , R^2 a R^3 jsou nezávisle na sobě vodíkový atom nebo C_{1-4} alkylová skupina, X je atom chlóru nebo brómu, Y^1 je atom vodíku, halogen, nitro, amino nebo C_{1-4} alkoxy, Y^2 je atom vodíku, halogen, hydroxyl, C_{1-4} alkylová skupina nebo C_{1-4} alkoxy, A je C_{1-5} alkylenový řetězec případně substituovaný hydroxylovou skupinou, B je karbonylová skupina nebo methylenový řetězec případně substituovaný C_{1-4} alkylovou skupinou a R^4 je vodík a R^5 je $-Z-Ar$, kde Z je C_{1-5} alkylenový řetězec a Ar je 6-členný aromatický kruh případně obsahující jeden nebo dva atomy dusíku, nebo R^4 a R^5 , spolu s atomem dusíku k němuž jsou navázány, tvoří aziridinový, azetidinový, pyrrolidinový, piperidinový nebo homopiperidinový kruh, nebo R^4 a R^5 vytváří spolu se sousedním atomem dusíku piperazinový kruh substituovaný v poloze 4 obecného vzorce

20



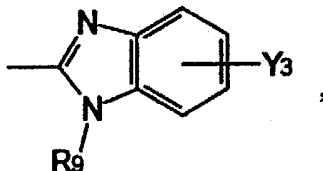
25

kde R^6 je C_{1-4} alkylová skupina, přičemž tato alkylová skupina je případně substituována jedním nebo několika substituenty volenými ze skupiny substituentů zahrnují C_{1-4} alkyl, fenyl případně substituovaný skupinou Y^3 , kde Y^3 je vodík, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, amino, formylamino nebo C_{1-4} alkylkarbonylamino, skupinu obecného vzorce



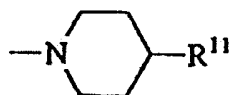
30

kde R^7 a R^8 jsou atomy vodíku nebo R^7 a R^8 spolu s atomy uhlíku, na které jsou navázány, tvoří benzenový kruh, a atomy E, F, C a D jsou nezávisle na sobě atom dusíku nebo uhlíku, a skupinu obecného vzorce



35

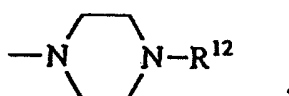
kde Y^3 je stejné jak bylo definováno výše a R^9 je C_{1-4} alkyl nebo benzyl případně substituovaný C_{1-4} alkylem, C_{1-4} alkoxyem, nebo halogenem, nebo R^6 je skupina $-COR^{10}$, kde R^{10} je vodík nebo C_{1-4} alkyl, nebo R^4 a R^5 vytváří spolu se sousedním atomem dusíku piperidinový kruh substituovaný v poloze 4 obecného vzorce



5 kde R^{11} je C_{1-4} alkyl, přičemž tento alkyl je případně substituován jedním nebo několika substituenty volenými ze skupiny substituentů zahrnující fenyl, případně substituovaný Y^3 , kde Y^3 má výše uvedený význam, a hydroxylovou skupinu; a jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

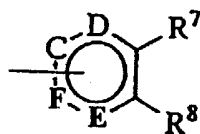
10 2. Derivát 3(2H)-pyridazinonu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 jsou současně vodík a Y^1 je vodík, halogen, nitro nebo C_{1-4} alkoxy; a jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

3. Derivát 3(2H)-pyridazinonu podle nároku 2 obecného vzorce I, kde R^4 a R^5 vytváří spolu se sousedním atomem dusíku piperazinový kruh substituovaný v poloze 4 obecného vzorce

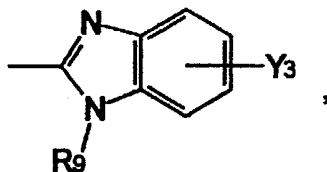


15 kde R^{12} je C_{1-4} alkyl, přičemž tento alkyl může být substituován jedním nebo několika substituenty volenými ze skupiny substituentů zahrnující C_{1-4} alkyl, fenyl případně substituovaný skupinou Y^3 , kde Y^3 je vodík, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, amino, fenylamino nebo C_{1-4} alkylkarbonylamino, skupinu obecného vzorce

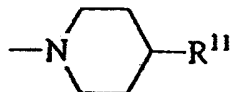
20



25 kde R^7 a R^8 jsou atomy vodíku nebo R^7 a R^8 spolu s atomy uhlíku, na které jsou navázány, tvoří benzenový kruh, a atomy E, F, C a D jsou nezávisle na sobě atom dusíku nebo uhlíku, a skupinu obecného vzorce



30 kde Y^3 je stejné jak bylo definováno výše a R^9 je C_{1-4} alkyl nebo benzyl případně substituovaný C_{1-4} alkylem, C_{1-4} alkoxyem, nebo halogenem, nebo R^{12} je skupina $-COR^{10}$, kde R^{10} je vodík nebo C_{1-4} alkyl, nebo R^4 a R^5 vytváří spolu se sousedním atomem dusíku piperidinový kruh substituovaný v poloze 4 obecného vzorce

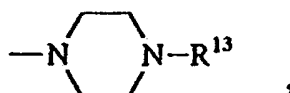


35

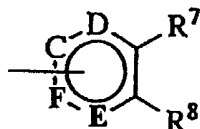
kde R^{11} je C_{1-4} alkyl, přičemž tento alkyl je případně substituován jedním nebo několika substituenty volenými ze skupiny substituentů zahrnující fenyl, případně substituovaný Y^3 , přičemž Y^3 má výše uvedený význam, a hydroxylovou skupinu; a jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

40

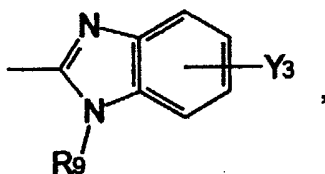
4. Derivát 3(2H)-pyridazinonu podle nároku 3 obecného vzorce I, kde R^4 a R^5 vytváří spolu se sousedním atomem dusíku piperazinový kruh substituovaný v poloze 4 obecného vzorce



kde R^{13} je methyl, přičemž tento methyl může být substituován jedním nebo několika substituenty volenými ze skupiny substituentů zahrnující fenyl případně substituovaný skupinou Y^3 , kde Y^3 je vodík, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, amino, formylamino nebo C_{1-4} alkylkarbonylamino, skupinu obecného vzorce



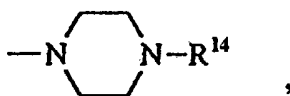
kde R^7 a R^8 jsou atomy vodíku nebo R^7 a R^8 spolu s atomem uhlíku, na něž jsou navázány, tvoří benzenový kruh, a atomy E, F, C a D jsou nezávisle na sobě atom dusíku nebo uhlíku, a skupinu obecného vzorce



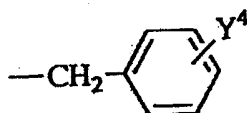
kde Y^3 je stejné jak bylo definováno výše a R^9 je C_{1-4} alkyl nebo benzyl případně substituovaný C_{1-4} alkylem, C_{1-4} alkoxyem, nebo halogenem, nebo R^{13} je skupina $-COR^{10}$, kde R^{10} je vodík nebo C_{1-4} alkyl; a jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

5. Derivát 3(2H)-pyridazinonu podle nároku 4 obecného vzorce I, kde Y^2 je halogen nebo C_{1-4} alkoxy, a jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

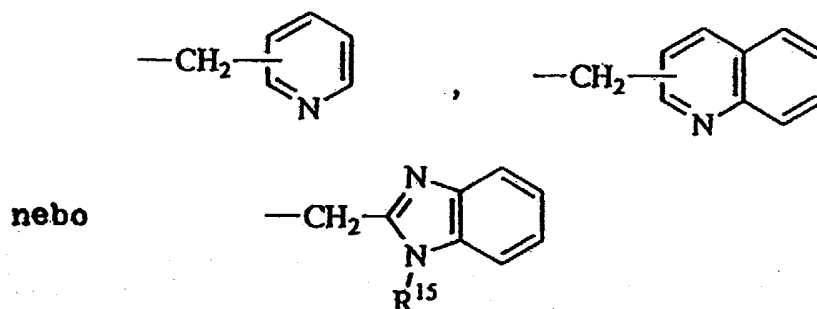
6. Derivát 3(2H)-pyridazinonu podle nároku 5 obecného vzorce I, kde R^4 a R^5 vytváří spolu se sousedním atomem dusíku piperazinový kruh substituovaný v poloze 4 obecného vzorce



kde R^{14} je

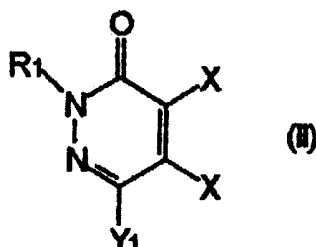


kde Y^4 je vodík, halogen, amino, N-formyl nebo C_{1-4} alkylkarbonylamino, nebo R^{14} je

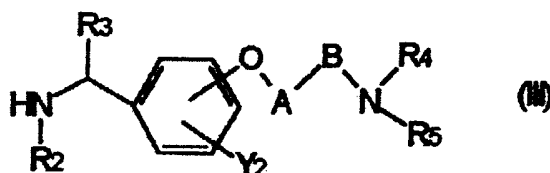


kde R^{15} je benzyl případně substituovaný halogenem; a jeho farmaceutická přijatelná sůl.

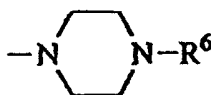
- 5 7. Způsob přípravy derivátu 3(2H)-pyridazinonu podle nároku 1 obecného vzorce I a jeho farmaceuticky přijatelné soli, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 4,5-dihalogen-3(2H)-pyridazinonová sloučenina obecného vzorce II



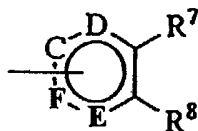
- 10 kde R^1 je vodík nebo C_{1-4} alkyl, X je atom chlóru nebo brómu a Y^1 je vodík, halogen, nitro, amino nebo C_{1-4} alkoxy; s derivátem alkoxybenzylaminu obecného vzorce III nebo jeho soli



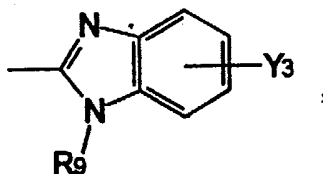
- 15 kde R^2 a R^3 jsou nezávisle na sobě vodíkový atom nebo C_{1-4} alkylová skupina, Y^2 je atom vodíku, halogen, hydroxyl, C_{1-4} alkylová skupina nebo C_{1-4} alkoxy, A je C_{1-5} alkylenový řetězec případně substituovaný hydroxylovou skupinou, B je karbonylová skupina nebo methylenový řetězec případně substituovaný C_{1-4} alkylovou skupinou, R^4 je vodík a R^5 je $-Z-Ar$, kde Z je C_{1-5} alkylenový řetězec a Ar je 6-členný aromatický kruh případně obsahující jeden nebo dva atomy dusíku, nebo R^4 a R^5 , spolu s atomem dusíku k němuž jsou navázány, tvoří aziridinový, azetidinový, pyrrolidinový, piperidinový nebo homopiperidinový kruh, nebo R^4 a R^5 vytváří spolu se sousedním atomem dusíku piperazinový kruh substituovaný v poloze 4 obecného vzorce



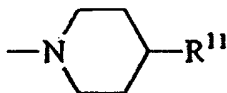
- 25 kde R^6 je C_{1-4} alkylová skupina, případně substituovaná jedním nebo několika substituenty volenými ze skupiny substituentů zahrnující C_{1-4} alkyl, fenyl případně substituovaný skupinou Y^3 , kde Y^3 je vodík, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, amino, formylamino nebo C_{1-4} alkylkarbonylamino, skupinu obecného vzorce
- 30



- 5 kde R^7 a R^8 jsou atomy vodíku nebo R^7 a R^8 spolu s atomem uhlíku, na něž jsou navázány, tvoří benzenový kruh, a atomy E, F, C a D jsou nezávisle na sobě atom dusíku nebo uhlíku, a skupinu obecného vzorce



- 10 kde Y^3 je stejné jak bylo definováno výše a R^9 je C_{1-4} alkyl nebo benzyl případně substituovaný C_{1-4} alkylem, C_{1-4} alkoxyem, nebo halogenem, nebo R^6 je skupina $-COR^{10}$, kde R^{10} je halogen nebo C_{1-4} alkyl, nebo R^4 a R^5 vytváří spolu se sousedním atomem dusíku piperidinový kruh substituovaný v poloze 4 obecného vzorce



- 15 kde R^{11} je C_{1-4} alkyl, případně substituovaný jedním nebo několika substituenty volenými ze skupiny substituentů zahrnující fenyl, případně substituovaný Y^3 , přičemž Y^3 má výše uvedený význam, a hydroxylovou skupinu; případně v přítomnosti činidla, které váže kyselinu.
- 20 **8.** Farmaceutický přípravek s bronchodilatačním účinkem, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje derivát 3(2H)-pyridazinonu obecného vzorce I, podle nároku 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.
- 25 **9.** Farmaceutický přípravek s antialergickým účinkem, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje derivát 3(2H)-pyridazinonu obecného vzorce I, podle nároku 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.
- 30 **10.** Farmaceutický přípravek s antitrombocytárním účinkem, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje derivát 3(2H)-pyridazinonu obecného vzorce I, podle nároku 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.