

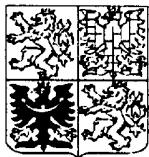
# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 282 531

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1473-92**

(22) Přihlášeno: **15. 05. 92**

(30) Právo přednosti:  
**16. 05. 91 FR 91/9105973**

(40) Zveřejněno: **17. 03. 93**  
(Věstník č. 3/93)

(47) Uděleno: **04. 06. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13. 08. 97**  
(Věstník č. 8/97)

(13) Druh dokumentu: **B6**

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

**C 07 D 237/20**

**C 07 D 451/02**

**C 07 D 487/04**

**C 07 D 471/04**

**A 61 K 31/50**

(73) Majitel patentu:

ELF SANOFI Société anonyme, Paris, FR;

(72) Původce vynálezu:

Bourguignon Jean-Jacques, Hipsheim, FR;

Kan Jean-Paul, Clapiers, FR;

Wermuth Camille Georges, Strasbourg, FR;

(74) Zástupce:

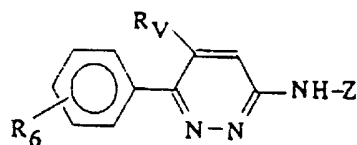
Všetečka Miloš JUDr. advokát, Žitná 25,  
Praha 1, 11504;

(54) Název vynálezu:

**3-Aminopyridazinové deriváty, způsob  
jejich přípravy a farmaceutický  
prostředek, obsahující tyto sloučeniny**

(57) Anotace:

3-Aminopyridazinové deriváty obecného vzorce I, ve kterém  $R_v$  znamená  $C_1$ - $C_4$  alkylovou skupinu s pří-  
mým nebo rozvětveným řetězcem,  $R_6$  je vodík,  $C_1$ - $C_3$   
alkoxyskupina nebo hydroxylová skupina a Z má  
řadu významů, uvedených v popisu. Tyto sloučeniny  
jsou účinné při léčení cholinergní deficiencie. Do roz-  
sahu řešení náleží rovněž postup přípravy a farma-  
ceutický prostředek.



(I)

CZ 282 531 B6

### 3-Aminopyridazinové deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek, obsahující tyto sloučeniny.

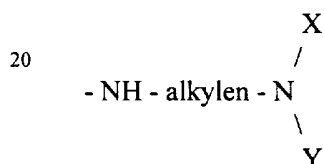
#### 5 Oblast techniky

Vynález se týká 3-aminopyridazinových derivátů, které jsou účinné při působení na centrální nervový systém, způsobu přípravy těchto sloučenin a farmaceutického prostředku, obsahujícího tyto sloučeniny.

10

#### Dosavadní stav techniky.

Pokud se týče dosavadního stavu techniky, byly četné pyridazinové deriváty navrhovány jako léčiva, která jsou zejména účinná na kardiovaskulární systém nebo na centrální nervový systém. Konkrétně je možno uvést, že v patentech FR-A-2510998 a EP-A-72726 se popisují různé substituované pyridaziny, nesoucí v poloze 3 aminosubstituent typu



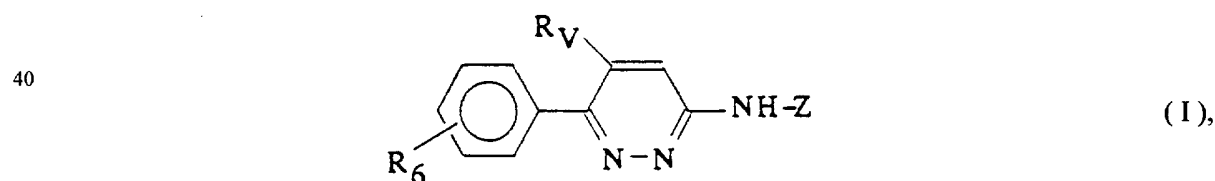
25 kde X a Y představují nezávisle vodík, alkylovou skupinu, nebo tvoří s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, heterocyklus, jako je například morfolin. Tyto sloučeniny jsou účinné při působení na centrální nervový systém jako antidepresory.

30 Podle vynálezu byly nalezeny nové 3-aminopyridazinové deriváty, prosté antidepresivní účinnosti, působící jako ligandy cholinergních receptorů, konkrétně jako ligandy muskarinových receptorů typu M<sub>1</sub>.

#### Podstata vynálezu

35

Podstatu vynálezu tvoří nové 3-aminopyridazinové deriváty obecného vzorce I:



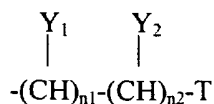
45

ve kterém:

R<sub>V</sub> představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

50 R<sub>6</sub> představuje atom vodíku, alkoxy skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, nebo hydroxylovou skupinu,

Z představuje skupinu



5 kde

$n_1$  a  $n_2$  znamenají nezávisle 0 nebo 1

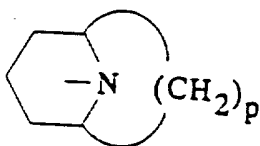
$Y_1$  a  $Y_2$  znamenají vodík,

10

T představuje heterocyklus, zvolený ze souboru, zahrnujícího:

(a)

15

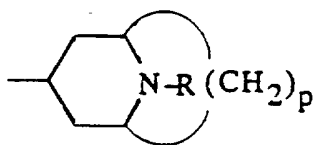


20

je-li  $n_1 = n_2 = 1$ , a  $p$  představuje 2 nebo 3,

(b)

25

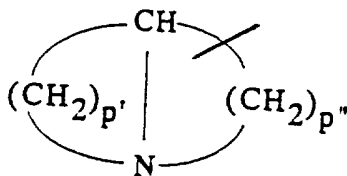


30

je-li  $n_1 = n_2 = 0$  a  $p$  je 2 nebo 3, a R znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

(c)

35



40

když  $n_1 = 1$ ,  $n_2 = 0$  a  $p'$  a  $p''$  je 3 nebo 4,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli s organickými nebo minerálními kyselinami.

45

Ve výhodném provedení podle vynálezu jsou výhodné 3-aminopyridazinové deriváty výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterém skupina Z-NH představuje 2-(8-azabicyklo[3,2,1]-okt-8-yl)ethylamino skupinu a farmaceuticky přijatelné soli, odvozené od této sloučeniny.

50

Ve výhodném provedení podle vynálezu jsou rovněž výhodné 3-aminopyridazinové deriváty výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterém skupina Z-NH představuje 8-ethyl-8-azabicyklo[3,2,1]-okt-3-ylamino skupinu a farmaceuticky přijatelné soli, odvozené od této sloučeniny.

Ve výhodném provedení podle vynálezu jsou dále výhodné 3-aminopyridazinové deriváty výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterém skupina Z-NH představuje 1-azabicyklo[3,3,0]-okt-5-ylmethylamino skupinu a farmaceuticky přijatelné soli, odvozené od této sloučeniny.

5 Výhodné jsou podle vynálezu ty sloučeniny podle vynálezu, ve kterých:

- $n_1$  a  $n_2$  je rovno jedné,  $Y_1$  a  $Y_2$  představují vodíkové atomy a T představuje heterocyklus (a),
  - nebo  $n_1$  i  $n_2$  je rovno nule a T představuje heterocyklus (b),
  - nebo  $n_1$  je rovno jedné a  $n_2$  je rovno nule;  $Y_1$  představuje vodík a T představuje heterocyklus
- 10 (c),

a jejich farmaceuticky přijatelné soli s minerálními nebo organickými kyselinami.

Soli sloučenin vzorce I podle vynálezu zahrnují rovněž soli s takovými minerálními nebo organickými kyselinami, které umožňují pohodlnou separaci nebo krystalizaci sloučenin vzorce I, jako je kyselina pikrová nebo kyselina šťavelová, a rovněž i soli s takovými kyselinami, které tvoří farmaceuticky přijatelné soli, jako je hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, hydrogensulfát, dihydrogensulfát, methansulfonát, maleát, fumarát nebo 2-naftalensulfonát.

20 Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží postup přípravy sloučenin vzorce I.

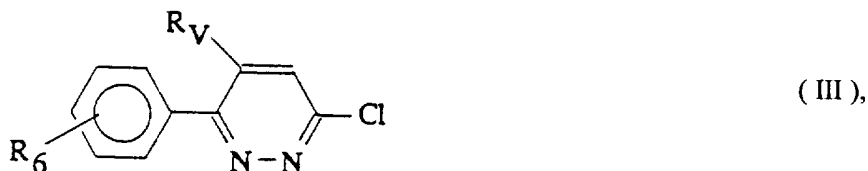
Podstata tohoto postupu spočívá v tom, že se do reakce uvádí amin obecného vzorce II:



25

ve kterém má Z stejný význam, jako je uvedeno u obecného vzorce I, s 3-chlorpyridazinem obecného vzorce III:

30



35

ve kterém  $R_V$  a  $R_6$  mají stejný význam, jako je uvedeno u vzorce I, načež se takto získaná sloučenina popřípadě převede na farmaceuticky přijatelnou sůl reakcí s minerální nebo organickou kyselinou.

40

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží farmaceutický prostředek pro léčbu cholinergní deficiencie, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje jako účinnou látku 3-aminopyridazinový derivát výše uvedeného obecného vzorce I v účinném množství.

45

Tento farmaceutický prostředek je ve výhodném provedení ve formě dávkové jednotky, ve které je 3-aminopyridazinový derivát smísen s přinejmenším jedním farmaceutickým excipientem.

Tyto farmaceutické prostředky jsou dále charakterizovány tím, že obsahují 0,5 až 100 miligramů uvedeného 3-aminopyridazinového derivátu obecného vzorce I.

50

Postup přípravy těchto výše uvedených 3-aminopyridazinových derivátů obecného vzorce bude v dalším popsán podrobněji.

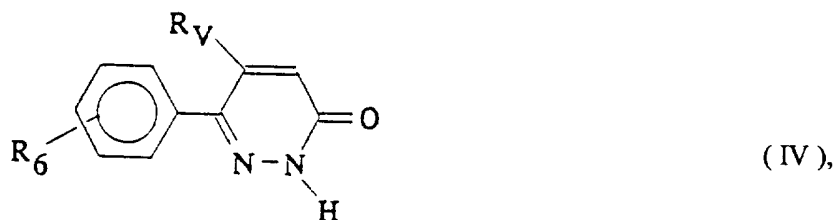
Reakce substituce 6-chlorpyridazinu (III) aminem (II) se provádí při teplotě v rozmezí od 100 °C do 150 °C, v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti inertního rozpouštědla, jako je alkohol, a popřípadě v přítomnosti chloridu amonného. Sloučenina I se pak izoluje a čistí obvyklým způsobem. Takto získaný produkt se izoluje ve formě volné báze nebo soli běžnými metodami.

Pokud se sloučenina vzorce I získává ve formě volné báze, převádí se na sůl působením zvolené kyseliny v organickém rozpouštědle. Reakcí volné báze, rozpuštěné například v alkoholu, jako je isopropylalkohol, s roztokem zvolené kyseliny v tomtéž rozpouštědle se získá odpovídající sůl, která se izoluje běžnými metodami. Přípravuje se tak například hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, hydrogensulfát, dihydrogenfosfát, methansulfonát, methylsulfát, oxalát, maleát, fumarát, 2-naftalensulfonát.

Po skončení reakce může být sloučenina vzorce I izolována ve formě některé své soli, například hydrochloridu, přičemž v tomto případě, je-li to nezbytné, je možno volnou bázi připravit neutralizací uvedené soli minerální nebo organickou bází, jako je hydroxid sodný nebo triethylamin, nebo alkalickým uhličitánem nebo hydrogenuhlíčanem, jako je uhličitán nebo hydrogenuhlíčan sodný nebo draselný.

Jestliže obsahují sloučeniny vzorce I centrum chiralitity a získávají se ve formě racemické směsi, pak odpovídající enantiomery, které mohou být odděleny klasickými metodami, tvoří součást vynálezu.

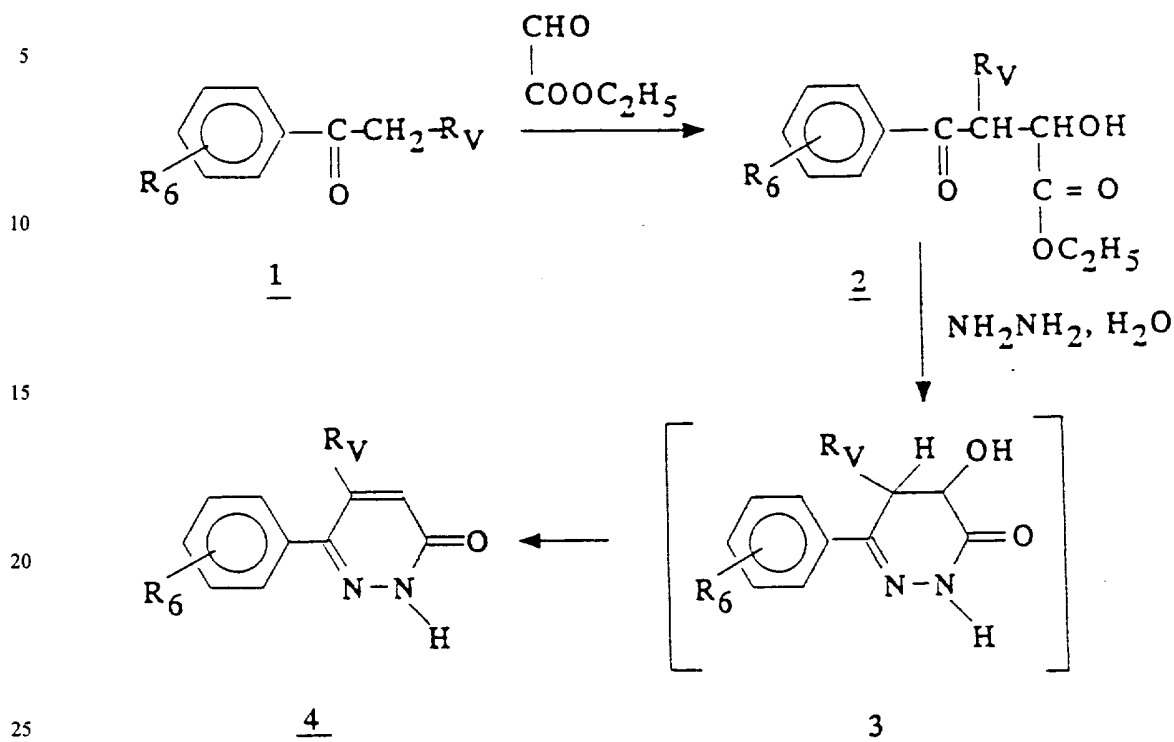
6-Chlorpyridaziny obecného vzorce (III), používané jako výchozí produkt, se připravují z 2H-pyridazin-3-onů obecného vzorce IV:



ve kterém  $R_6$  a  $R_V$  mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora, působením přebytku oxychloridu fosforu při zahřívání, bez použití rozpouštědla nebo v přítomnosti inertního rozpouštědla, jako je například acetonitril.

2H-pyridazin-3-ony obecného vzorce (IV) představují běžně známé látky z dosavadního stavu techniky, nebo se připravují známými postupy podle následujícího reakčního schématu 1:

Schéma 1



30 Aldolizační reakce, probíhající mezi derivátem acetofenonu obecného vzorce 1 a ethylglyoxylátem, umožňuje přípravu hydroxyketoesteru obecného vzorce 2; ten se pak cyklizuje v přítomnosti hydrátu hydrazinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce 3, která se neizoluje.

35 Přechod hydroxyketoesterů obecného vzorce 2 na pyridazony obecného vzorce 4 probíhá v jediném stupni, který spojuje cyklizaci a dehydrataci.

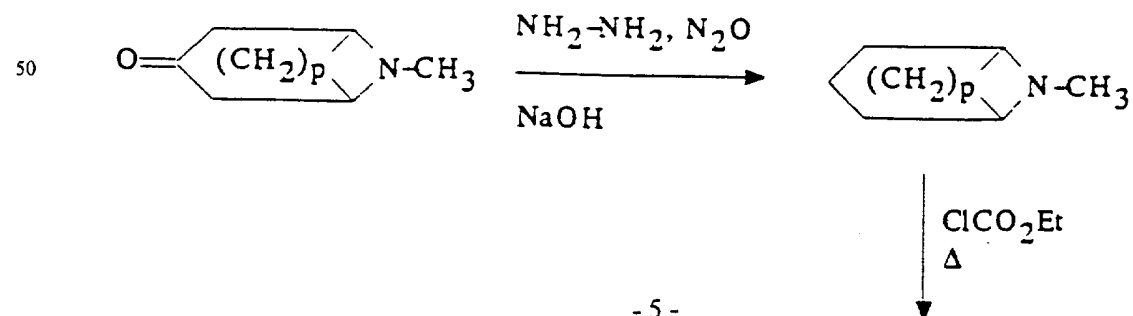
Aminy obecného vzorce II:

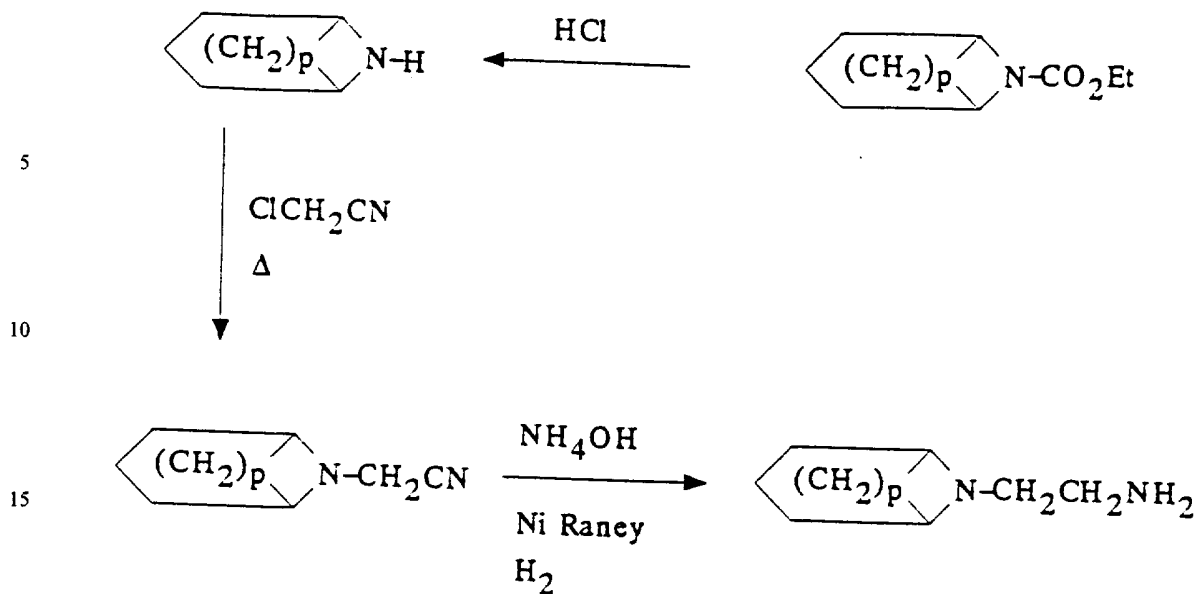


40 představují známé látky nebo látky, které je možno připravit známými metodami. Následující reakční schémata ilustrují neomezeným způsobem přípravu aminů  $\text{H}_2\text{N-Z}$  obecného vzorce II.

45 Je-li  $n_1 = n_2 = 1$ ,  $Y_1 = Y_2 = \text{H}$  a T je heterocyklus (a), kde  $p = 2$  nebo 3, připravuje se odpovídající amin obecného vzorce (II) podle následujícího reakčního schématu 2:

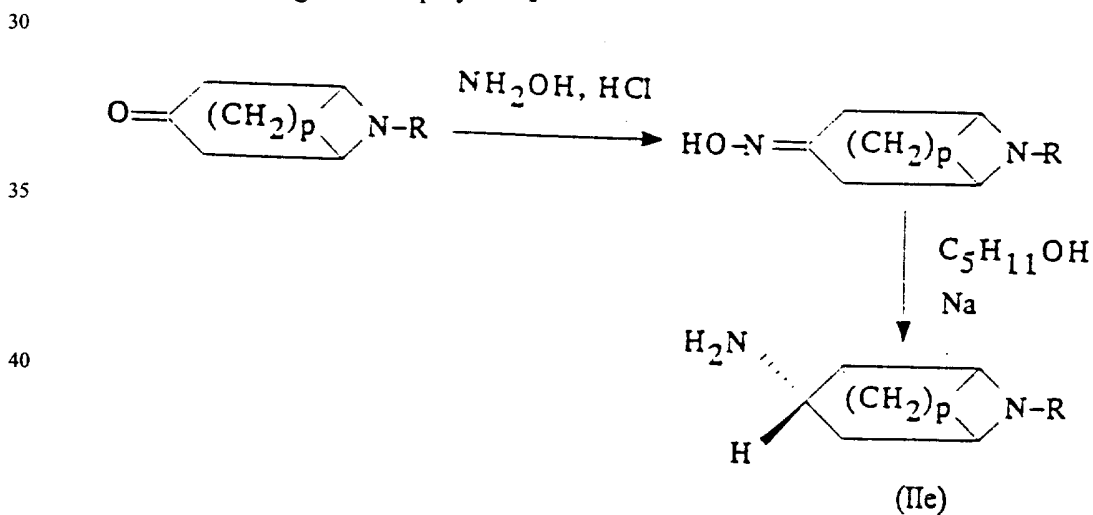
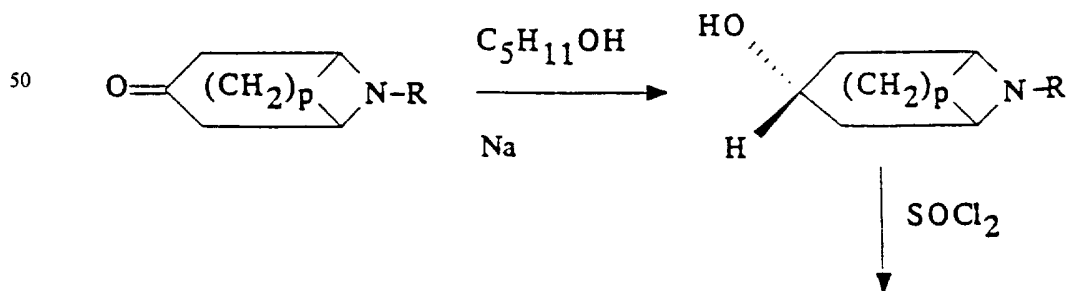
Schéma 2





Je-li  $n_1 = n_2 = 0$  a T představuje heterocyklus (b), připravuje se odpovídající amin obecného vzorce (II) metodou podle publikace Dostert a kol., Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther., 1984, 19 (2), 105-110, podle následujícího schématu 3, podle kterého je možná příprava sloučenin obecného vzorce (II), jejichž skupina  $-\text{NH}_2$  je buď v ekvatoriální (IIe) nebo v axiální (IIa) konfiguraci.

## Schéma 3

Ekvatoriální konfigurace skupiny  $-\text{NH}_2$ :Axiální konfigurace skupiny  $-\text{NH}_2$ :

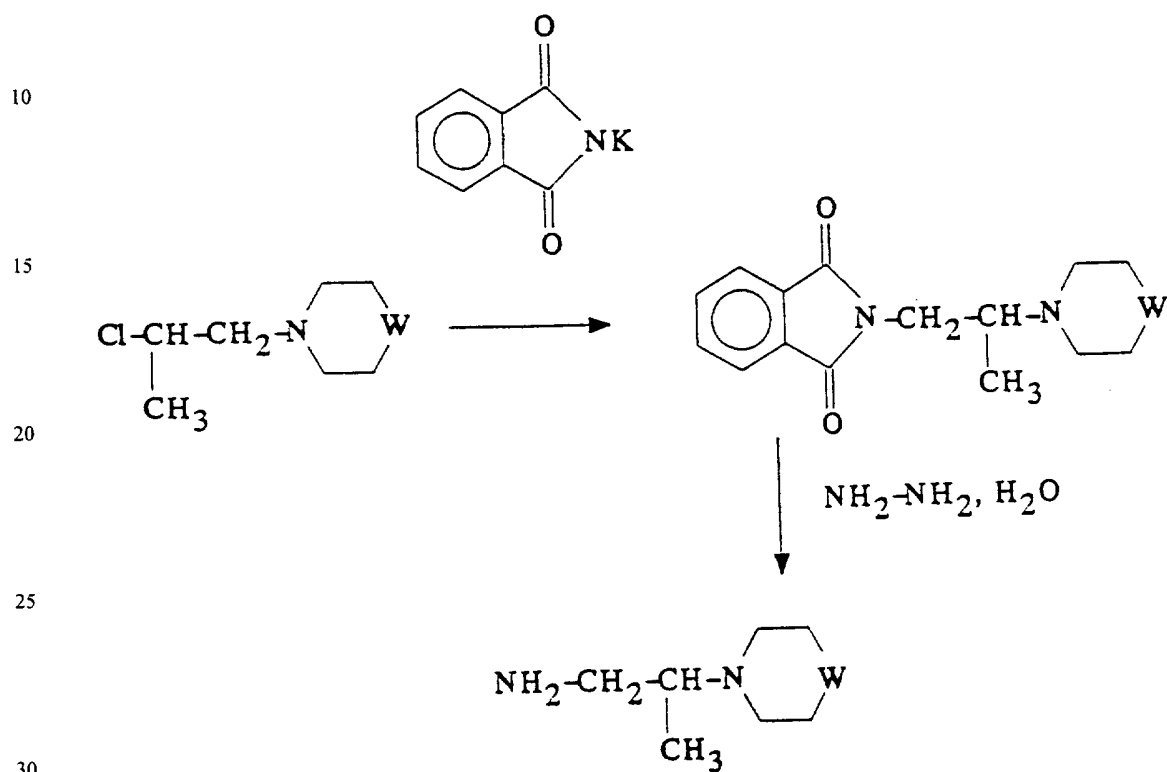




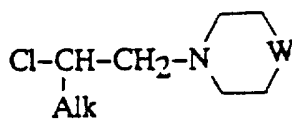


Je-li  $n_1 = n_2 = 1$ ,  $Y_1 = H$ ,  $Y_2 = -CH_3$  a T představuje morfolinovou skupinu nebo thiomorfolinovou skupinu, připravuje se D,L-2-morfolinpropylamin nebo D,L-2-thiomorfolinpropylamin podle následujícího reakčního schématu:

5 Schéma 6



Postupem podle téhož schématu je možno připravit aminy obecného vzorce II, kde  $n_1 = n_2 = 1$ ,  $Y_1 = H$ ,  $Y_2 = \text{Alk}$  (Alk je alkyl, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku) a T představuje morfolinovou nebo thiomorfolinovou skupinu, použije-li se jako výchozí látka amin vzorce



40

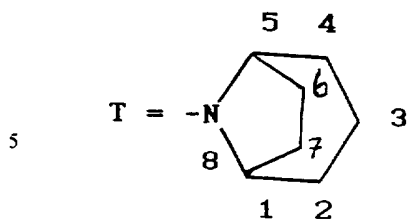
#### Příklady provedení vynálezu

3-Aminopyridazinové deriváty výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu, postup jejich přípravy, farmaceutické prostředky jejich formy a způsoby jejich podávání a rovněž tak farmakologické účinky a metody jejich testování budou v dalším uvedeny v konkrétních příkladech provedení, které jsou ovšem pouze ilustrativní a nijak neomezuji rozsah tohoto vynálezu.

#### 50 Příklad 1

N-3-(8-aza-[3,2,1]-bicyklooktyl)ethylamino-6-(2-hydroxyfenyl)-5-methylpyridazin

$R_6 = 2\text{-OH}$ ,  $R_v = -CH_3$ ,  $Y_1 = Y_2 = H$ ,  $n_1 = n_2 = 1$ ,



10 a) N-3-(8-aza-[3,2,1]-bicyklooktyl)ethylamino-6-(2-methoxyfenyl)-5-methylpyridazin

15 1,04 g N-(8-aza-[3,2,1]-bicyklooktylethylaminu, 1,58 g 3-chlor-5-methyl-6-(2-methoxyfenyl)pyridazinu a 0,38 g chloridu amonného se rozpustí v 2,5 ml butanolu a zahřívá se 48 h pod argonem k refluxu. Reakční směs se zahustí ve vakuu, pak se ke zbytku přidá vodný roztok uhličitanu draselného o koncentraci 20 % do pH 13. Směs se extrahuje ethylacetátem, organická fáze se oddělí dekantací a přidá se k ní pak 30 ml vodného roztoku kyseliny citronové o koncentraci 10 %. Vodná fáze se oddělí, promyje ethylacetátem a alkalizuje 30 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 33 %. Vzniklý olej se extrahuje ethylacetátem, organická fáze se oddělí, suší nad síranem sodným, přefiltruje a zahustí ve vakuu.

20 Zbytek se čistí chromatografií na alumině s eluentem ethylacetátem a pak směsí ethylacetát-methanol 9 : 1 obj. s přídavkem 2 % triethylaminu.

Zahuštěním frakcí čistého produktu se získá 1,2 g očekávaného produktu.

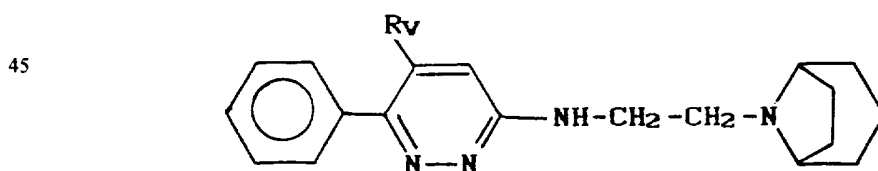
25 b) N-3-(8-aza-[3,2,1]-bicyklooktyl)ethylamino-6-(2-hydroxyfenyl)-5-methylpyridazin

30 1,2 g předešle získaného produktu se rozpustí v 60 ml kyseliny bromovodíkové o koncentraci 48 % a roztok se zahřívá 48 h k refluxu. Reakční směs se zahustí ve vakuu a zbytek se vyjme do vody, nasycené uhličitanem draselným. Vzniklý olej se extrahuje dichlormethanem, organická fáze se oddělí, promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek se rozetře v etheru a přefiltruje; pak se čistí chromatografií na alumině s elucí směsí ethylacetát-methanol 8 : 2 obj. s přídavkem 2 % triethylaminu. Zahuštěním frakcí čistého produktu se získá 0,8 g očekávaného produktu.

35 Teplota tání 208 °C.

Postupem, popsáním v příkladu 1, s obměňováním výchozího 3-chlorpyridazinu se získají sloučeniny, uvedené v tabulce 1.

40 Tabulka 1



50

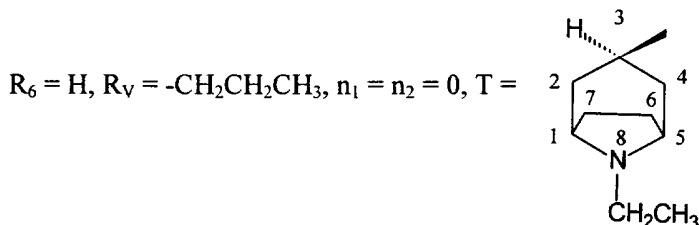
č. příkladu	R <sub>v</sub>	sůl	teplota tání °C
2	-CH <sub>3</sub>	2HCl	226
3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	dioxalát	150

## Příklad 4

Difumarát 3-[3 $\alpha$ -(N-8-ethylaza-[3,2,1]-bicyklooktyl)amino-6-fenyl-5-propylpyridazinu

5

10



15

1 g 3-chlor-6-fenyl-5-propylpyridazinu a 1 g diaminu (IIa) se zahřívá přes noc v autoklávu při 160 °C. Reakční směs se vyjme do dichlormethanu a promyje se vodným roztokem, nasyceným uhličitánem sodným. Organické fáze se dekantují, suší nad síranem hořečnatým, přefiltrují a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu s elucí směsí dichlormethan-methanol 97 : 3 obj. Zahuštěním čistých frakcí se získá zbytek, který krystaluje se dvěma ekvivalenty kyseliny fumarové.

20

Hmotnost 0,44 g, teplota tání 82 °C.

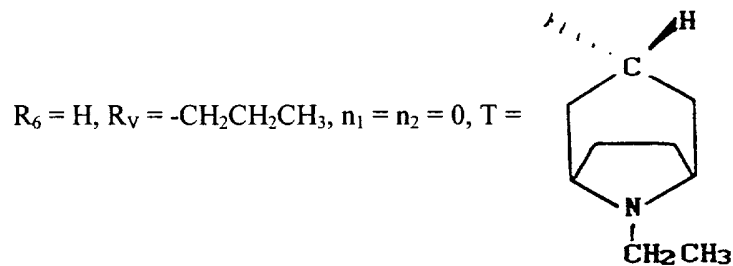
25

## Příklad 5

Difumarát 3-[3 $\beta$ -(N-8-ethylaza-[3,2,1]-bicyklooktyl)amino]-6-fenyl-5-propylpyridazinu

30

35



40

Uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 4 s nahrazením diaminu (IIa) diaminem (IIe).

45

Hmotnost 0,5 g, teplota tání 139 °C.

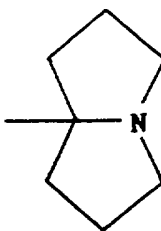
## Příklad 6

Difumarát 3-(1-aza-[3,3,0]-bicyklo-2-oktyl)methylamino-5-methyl-6-fenylpyridazinu

5

 $R_6 = \text{H}, R_V = -\text{CH}_3, Y_1 = \text{H}, n_1 = 1, n_2 = 0, T =$ 

10



15 1,52 g 1-aza-[3,3,0]-bicyklo-2-oktylmethylaminu, 2,21 g 3-chlor-5-methyl-6-fenylpyridazinu  
 a 0,58 g chloridu amonného se rozpustí v 10 ml pentanolu a zahřívá se pod argonem 24 h  
 k refluxu. Reakční směs se ve vakuu zahustí azeotropickým varem s vodou. Zbytek se alkalizuje  
 vodným roztokem uhličitanu draselného o koncentraci 10 % a pak se extrahuje ethylacetátem.  
 Organická fáze se oddělí a přidá se 30 ml vodného roztoku kyseliny citronové o koncentraci  
 20 10 %. Vodná fáze se oddělí, promyje dvakrát ethylacetátem a alkalizuje roztokem hydroxidu  
 sodného o koncentraci 33 % do pH = 13. Vzniklý olej se extrahuje ethylacetátem, organická fáze  
 se dekantuje, suší nad síranem sodným, přefiltruje a chromatografuje na alumině s elucí  
 ethylacetátem a pak směsí ethylacetát-methanol 9 : 1 obj. s přidavkem 2 % triethylaminu.  
 Zahuštěním frakcí čistého produktu se získá 1 g očekávaného produktu.

25 0,6 g získané báze se rozpustí v minimálním množství acetonu a pak se přidá 0,45 g kyseliny  
 fumarové v roztoku v acetonu.

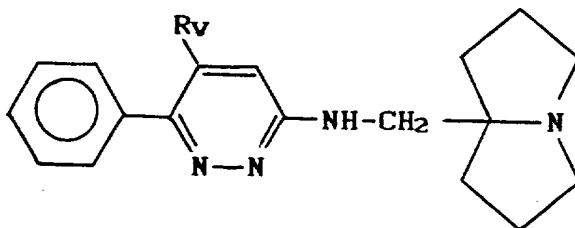
Krystaly se odfiltrují a získá se 0,1 g fumarátu.

30 Teplota tání 153,3 °C.

Postupem, popsáním v příkladu 6, s obměněním výchozího 3-chlorpyridazinu se připraví  
 sloučenina, uvedená v tabulce 2.

35 Tabulka 2

40



45

č. příkladu	$R_V$	sůl	teplota tání °C
7	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	difumarát	179

## Příklad 8

50 Trifumarát (R,S) N-3-[(1-diethylamino-2-propyl)amino]-5-methyl-6-fenylpyridazinu

$R_6 = \text{H}$ ,  $R_V = -\text{CH}_3$ ,  $n_1 = n_2 = 1$ ,  $Y_1 = -\text{CH}_3$ ,  $Y_2 = \text{H}$ ,  $T = -\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

1,59 g N,N-1-diethylamino-2-propanaminu, 2,49 g 3-chlor-5-methyl-6-fenylpyridazinu a 0,65 g chloridu amonného se rozpustí ve 20 ml butanolu. Reakční směs se zahřívá 48 h k refluxu. Butanol se odpaří ve vakuu, zbytek se vyjme do vody a pak se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se oddělí, suší nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na alumině s elucí směsí ethylacetát-hexan 5 : 5 obj. a pak směsí ethylacetát-methanol 9 : 1 obj. s přidavkem 2 % triethylaminu.

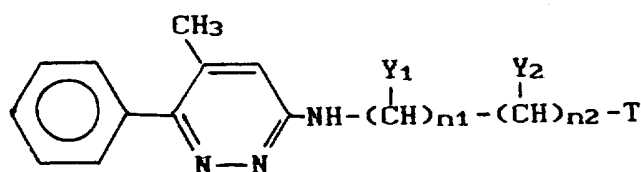
Frakce čistého produktu se zahustí ve vakuu a získá se 1 g oleje, který krystaluje.

Za účelem přípravy fumarátu se 0,54 g kyseliny fumarové rozpustí v 5 ml acetonu a pak se přidá 0,47 g předešle připravené báze v roztoku v acetonu. Po odfiltrování krystalů se získá 0,4 g očekávaného fumarátu.

Teplota tání 148,2 °C.

Stejným postupem jako v předchozích příkladech se získá sloučenina, uvedená v tabulce 3.

Tabulka 3



č. příkladu	$-\text{(CH)}_{n1}-\text{(CH)}_{n2}-\text{T}$	sůl	teplota tání °C
-------------	---	-----	-----------------

9		fumarát	176
---	--	---------	-----

Byly studovány farmakologické vlastnosti sloučenin podle vynálezu, zejména jejich afinita pro cholinergní muskarinové receptory typu  $M_1$  a  $M_2$ .

In vitro byly sloučeniny I testovány metodou, popsanou L. Potterem a d., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1989, 284, 974-978, pokud jde o afinitu k receptorům typu  $M_1$ , a metodou, popsanou R. Hammerem a d., Life Science, 1986, 38, 1653-1662, pokud jde o afinitu k receptorům typu  $M_2$ . Sloučeniny podle vynálezu vykazují dobrou afinitu k receptorům typu  $M_1$  a pozoruhodnou specifitu pro centrální receptory typu  $M_1$  vůči receptorům typu  $M_2$ .

Sloučeniny I podle vynálezu například vykazaly 50 % inhibiční koncentraci, vyjádřenou v nmol/l, řádu 3,2 pro receptory  $M_1$  a 110 pro receptory  $M_2$ .

In vivo byly sloučeniny podle vynálezu testovány na testu rotací, vyvolaných intrastriatálním pirenzepinem, popsaném P. Wormsem a d., Psychopharmacology, 1987, 93, 489-493.

V dávce 0,3 mg na kg tělesné hmotnosti orálně inhibují sloučeniny podle vynálezu silně počet rotací, vyvolaných pirenzepinem. Jako příklad lze uvést, že sloučeniny I podle vynálezu inhibují 62 % rotací, vyvolaných pirenzepinem.

5 Sloučeniny I mohou proto být použity jako léčiva.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují dobrou afinitu k muskarinovým receptorům a silnou účinnost v testech amnézie, vyvolané skopolaminem nebo pirenzepinem. Tyto vlastnosti umožňují používat produkty podle vynálezu ve všech případech, kde je manifestován cholinergní deficit, zejména při léčení paměťových a poznávacích poruch, degenerativních syndromů,  
10 spojených se stárnutím, a senilních demencí.

Sloučeniny podle vynálezu kromě toho nevykázaly v dávkách, v nichž jsou účinné, žádné známky toxicity.

15 Dalším předmětem vynálezu jsou tedy farmaceuticky přijatelné prostředky, obsahující jako účinnou složku alespoň jednu sloučeninu vzorce I nebo některou její sůl.

20 Ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu pro orální, sublingvální, transdermální nebo rektální aplikaci mohou být účinné složky výše uvedeného vzorce I podávány v jednotkové dávce ve směsi s klasickými farmaceutickými nosiči lidem, zejména k léčení paměťových poznávacích poruch nebo degenerativních syndromů. Příslušné jednotkové aplikační dávky zahrnují formy orální aplikace, jako jsou tablety, kapsle, prášky, granule a orální roztoky nebo suspenze, sublingvální a bukální aplikační formy, subkutánní, intramuskulární nebo intravenózní aplikační  
25 formy a rektální aplikační formy.

K dosažení požadovaného účinku může dávka účinné složky činit denně 0,5 až 500 mg.

30 Každá jednotková dávka může obsahovat 0,1 až 100 mg účinné složky v kombinaci s farmaceutickým nosičem. Tato jednotková dávka může být podávána 1 až 5 krát denně.

Jestliže se pevný prostředek připravuje ve formě tablet, mísí se účinná složka s farmaceutickým vehikulem, jako je želatina, škrob, laktóza, stearát hořečnatý, talek, arabská guma nebo analogy. Tablety je možno povlékat sacharózou nebo jinými vhodnými látkami, nebo je možno je  
35 upravovat tak, aby měly prolongovanou nebo retardovanou účinnost a aby kontinuálně uvolňovaly stanovené množství účinné složky.

Prostředek ve formě kapslí se získá mísením účinné složky s ředidlem a zpracováním získané směsi do formy měkkých nebo tvrdých kapslí.

40 Prášky nebo granule, dispergovatelné ve vodě, mohou obsahovat účinnou složku ve směsi s dispergátory nebo smáčedly, nebo se stabilizátory suspenze, jako je polyvinylpyrrolidon, a dále se sladidly nebo s chuťovými přísadami.

45 Pro rektální aplikaci se používají čípky, které se připravují s pojivý, tajícími při teplotě rekta, například s kakaovým máslem nebo polyethylenglykoly.

K parenterální aplikaci se používají vodné suspenze, solné isotonické roztoky nebo sterilní injekční roztoky, které obsahují farmakologicky kompatibilní dispergátory a/nebo smáčedla,  
50 například propylenglykol a butylenglykol.

Účinná složka může být formulována rovněž ve formě mikrokapslí, popřípadě s jedním nebo několika nosiči nebo aditivy.

Jako galenický přípravek je možno připravit kapsle, obsahující následující složky:

	sloučenina podle příkladu 1	0,010 gramu
	laktóza	0,050 gramu
5	stearát hořečnatý	0,005 gramu.

Farmakologická účinnost sloučenin podle vynálezu

10 Sloučeniny 1-7 byly testovány na jejich afinitu k muskarinovým cholinergním receptorům typu  $M_1$  a  $M_2$ . Farmakologické výsledky, dosažené při použití těchto sloučenin, byly získány pomocí testu, provedeného metodou podle publikace: Potter a kol., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1989, 284, 974-978, pokud se týče afinity k  $M_1$  receptorům, a metodou podle publikace: Hammer a kol., Life Science, 1986, 38, 1653-1662, pokud se týče afinity k  $M_2$  receptorům. Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

15

Tabulka

Hodnoty  $IC_{50}$  (M).

Příklad číslo	$M_1$	$M_2$
1	$3,2 \cdot 10^{-9}$	$1,1 \cdot 10^{-7}$
2	$6 \cdot 10^{-8}$	$1,3 \cdot 10^{-6}$
3	$3 \cdot 10^{-8}$	$1,5 \cdot 10^{-5}$
4	$1,9 \cdot 10^{-8}$	$4 \cdot 10^{-7}$
5	$6,5 \cdot 10^{-7}$	$1,2 \cdot 10^{-6}$
6	$4,5 \cdot 10^{-7}$	NT
7	$2 \cdot 10^{-7}$	$1,3 \cdot 10^{-6}$

20

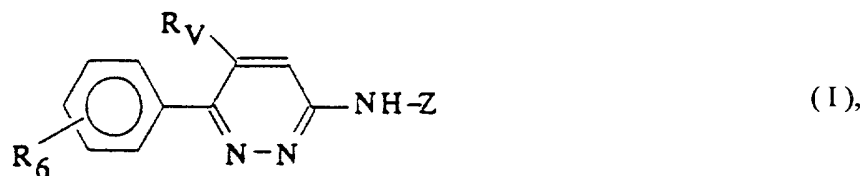
NT = nestanoveno

25

## PATENTOVÉ NÁROKY

30 1. 3-Aminopyridazinové deriváty obecného vzorce I:

35



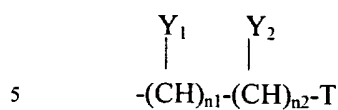
40 ve kterém:

$R_v$  představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

45  $R_6$  představuje vodík, alkoxy skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo hydroxylovou skupinu,



Z představuje skupinu



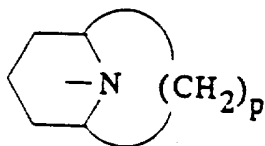
kde

$n_1$  a  $n_2$  znamenají nezávisle 0 nebo 1,

$\text{Y}_1$  a  $\text{Y}_2$  znamenají vodík,

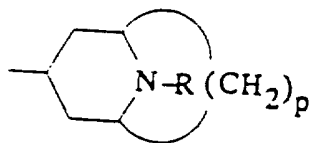
T představuje heterocyklus, zvolený ze souboru, zahrnujícího:

(a)



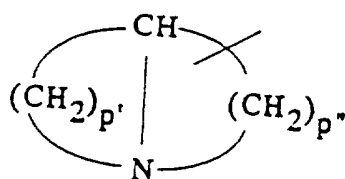
je-li  $n_1 = n_2 = 1$ , a  $p$  představuje 2 nebo 3,

(b)



je-li  $n_1 = n_2 = 0$  a  $p$  je 2 nebo 3, a R znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

(c)



když  $n_1 = 1$ ,  $n_2 = 0$  a  $p'$  a  $p''$  je 3 nebo 4,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli s organickými nebo minerálními kyselinami.

2. 3-Aminopyridazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém skupina Z-NH- představuje 2-(8-azabicyklo[3,2,1]-okt-8-yl)ethylamino skupinu nebo některou z jejich farmaceuticky přijatelných solí, odvozenou od této sloučeniny.

3. 3-Aminopyridazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém skupina Z-NH- představuje 8-ethyl-8-azabicyklo[3,2,1]-okt-3-ylamino skupinu nebo některou z jejich farmaceuticky přijatelných solí, odvozenou od této sloučeniny.

