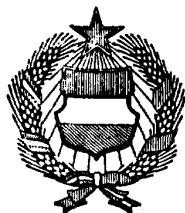


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

(11) 190 412

A bejelentés napja: (22) 82. 09. 14.

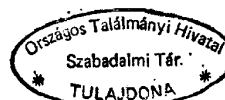
(21) (2925/82)

A bejelentés elsőbbsége: (33) (32) (31)
 US: 81. 09. 17. (302 181),
 82. 07. 27. (402 488),
 82. 08. 13. (407 973)

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 03. 28.

Megjelent: (45) 1988. 05. 31.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
C 07 D 403/10



Feltaláló(k): (72)

SIRCAR Ila, vegyész, Ann Arbor, BRISTOL James Arthur, vegyész,
Ann Arbor, Michigan, US

Szabadalmaz: (73)

WARNER-LAMBERT Company, Morris Plains, New
Jersey, US

(54)

ELJÁRÁS HELYETTESÍTETT 4,5-DIHDRO-6-(HELYETTESÍTETT)-FENIL-3(2H)-
PIRIDAZINONOK ÉS 6-(HELYETTESÍTETT)-FENIL-3(2H)-PIRIDAZINONOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új, vérnyomáscsök-
kentő és szívizomösszehúzódot fokozó (I) általá-
nos képletű vegyületek előállítására, ahol a képlet-
ben

----- jelentése két szénatom közötti egyes-
vagy kettőskötés,

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos
alkilcsoport,

A jelentése 4,5,6,7-tetrahidro-benzimidazol-1-il-,
benzimidazol-1-il-csoport, vagy (d) általános kép-
letű csoport, ahol X = L = Z = CH, vagy
X = Z = N és L = CH vagy L = Z = N és
X = CH, vagy R csoporttal szubsztituált imidazol-
1-il-csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, hidro-
xi-(1-4 szénatomos alkil)-, metil-tio-, metil-szulfil-
vagy metil-szulfonil-csoport.

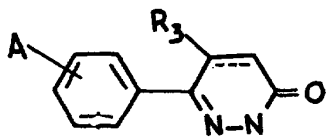
Az eljárás során:

a) egy (XIX) általános képletű helyettesített γ-
oxo-benzol-butánsavat hidrazinnal reagáltatnak és
a kapott (Ia) általános képletű vegyületet kívánt
esetben (Ib) általános képletű vegyületté dehidro-
génezik, vagy

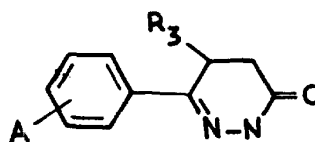
b) egy megfelelő amino-fenil-piridazinont 1,1'-
tiokarbonil-diimidazollal reagáltatnak és a kapott
izotiocianátot amino-acetaldehiddel vagy annak
acetáljával 2-merkaptó-imidazol-származékká ala-
kítják, ezt CH₃J-dal kezelik, majd a kapott metil-
tio-vegyületet kívánt esetben metil-szulfonil- vagy
metil-szulfonil-vegyületté oxidálják, vagy

c) egy megfelelő amino-fenil-piridazinont difor-
mil hidrazinnal vagy dimetoxi-tetrahidrofuránnal
reagáltatnak, és kívánt esetben a bármely eljárással
kapott (I) képletű vegyületet savaddíciós sóvá ala-
kítják.

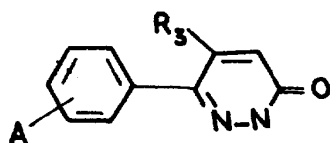
A, b) és c) eljárással a célvegyületek szűkebb
körét állítják elő.



(I)



(Ia)



(Ib)

A találmány tárgya eljárás új 4,5-dihidro-6-(helyettesített)fenil-3(2H)-piriazinon-származékok és 6-(helyettesített)fenil-3(2H)-piriazinon-származékok valamint gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására.

Ezek a vegyületek szív működést fokozó gyógyszerek valamint antihipertenzív gyógyszerek hatóanyagai lehetnek.

Az új 4,5-dihidro-6-(helyettesített)fenil-3(2H)-piriazinon-származékok és a 6-(helyettesített)fenil-3(2H)-piriazinon-származékok az (I) általános képletnek felelnek meg, mely a képletben

----- vonalpár kettős- vagy egyesköstést képvisel két szénatom között;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport és

A jelentése 4,5,6,7-tetrahidro-benzimidazol-1-il-, benzimidazol-1-il-csoport, vagy (d) általános képletű csoport, ahol $X = L = Z = CH$, vagy $X = Z = N$ és $L = CH$ vagy $L = Z = N$ és $X = CH$, vagy R csoporttal szubsztituált imidazol-1-il-csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-, metil-tio-, metil-szulfonil- vagy metil-szulfonil-csoport.

A 4,5,6,7-tetrahidro-benzimidazol-1-il-csoport a (b) általános képletnek felel meg, melynél $m + n = 3$.

Ha A jelentése (b) általános képletű csoport, akkor a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek a (III) általános képletnek;

ha A jelentése imidazol-1-il-csoport, mely a fenilgyűrű 3-as, illetve 4-es helyzetében kapcsolódik, akkor a (IV), illetve (VIII) általános képletnek,

és ha A jelentése (d) képletű csoport, akkor az (V), (VI), illetve (VII) általános képletnek felelnek meg.

Az (I), (III), (IV)–(VIII) általános képletű vegyületek tautomer formákban létezhetnek, mint például a (VIII) általános képletnek megfelelő 6-[4-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinonok és a (VIIIa) általános képletnek megfelelő 6-[4-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-3-piriazinok.

A találmány kiterjed az (I) képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ia) általános képletű 4,5-dihidro-6-(helyettesített)fenil-3(2H)piridazinonok előállítására is, ebben a képletben A és R_3 jelentése az (I) általános képletnél megadottakkal egyezik.

Ezek a vegyületek nem csak közbelső termékeként használhatók az (Ib) általános képletű vegyületek előállításánál, hanem szív működést fokozó gyógyszerkészítmények hatóanyagai is lehetnek.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek alkalmasak szívizomösszehúzóds fokozására olyan betegeknek, akik ilyen kezelést igényelnek. A módszer abban áll, hogy a betegeknek orálisan vagy parenterálisan valamely (I) általános képletű hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményt adunk szilárd vagy folyékony formában.

A találmány kiterjed szívizomösszehúzóds növelő, szív működést fokozó gyógyszerkészítmények előállítására is. Az eljárás abban áll, hogy valamely (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét és a szükséges gyógyszerészetiileg elfogadható vivőanyagot egymással kombináljuk.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek alkalmasak szívizom-összehúzóds fokozására. A kezelés során valamely (I) általános képletnek megfelelő vegyületet hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmény hatásos mennyiségét adjuk a betegnek.

Az (I) általános képletű pirazinonokat a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy egy megfelelően helyettesített γ -oxo-benzol-butánsavat hidrazinnal reagáltatunk, és a kapott 4,5-dihidro-6-(helyettesített)fenil-3(2H)-piridazinont kívánt esetben dehidrogénezük valamely ismert dehidrogénezési módszerrel, így brómozással és dehidrobrómozással; nemes fémmel katalizált dehidrogénezéssel, így palládiummal katalizált dehidrogénezéssel, vagy oxidációs és redukációs folyamatokkal MnO_2 vagy m-nitrobenzolszulfonsav felhasználása mellett az irodalomban leírt szabványos módszerekkel, például W. V. Curran és A. Ross, J. Med. Chem., 17 273 (1974) irodalmi helyen ismertetett módon.

Azokat az (I) általános képletű piridazinonokat, melyek képletében A jelentése metil-tio-, metil-szulfonil- vagy metil-szulfonil-csoporttal szubsztituált imidazolcsoport, a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy egy megfelelő amino-fenil-piridazinont 1,1'-tiokarbonil-diimidazollal reagáltatunk, és a kapott izotiocianátot aminoacetaldehiddel vagy acetaljával reagáltatva 2-merkapto-imidazolszármazékká alakítjuk át. Ezt a vegyületet CH_3J -dal kezeljük, majd a kapott metil-tio-vegyületet metil-szulfonil- és/vagy metil-szulfonil-vegyületté oxidáljuk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, melyek képletében A jelentése olyan (d) általános képletű csoport, ahol $X = L = Z = CH$, illetve $L = Z = N$ és $X = CH$ és R_3 jelentése hidrogénatom, a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő amino-fenil-piridazinont diformilhidrazinnal (amennyiben $L = Z = N$ és $X = CH$), illetve dimetoxi-tetrahidrofuránnal (amennyiben $X = L = X = CH$) reagáltatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek szabad bázis formában és savaddíciós só alakban is használhatók. A savaddíciós só előnyösebben alkalmazható és egyenértékű a bázissal. Vizsgálataink során azt találtuk, hogy a gyakorlatban a szulfát-, foszfát- vagy metánszulfonát-sók jól felhasználhatók. Ezenkívül megfelelőek még más gyógyszerészetiileg elfogadható sók, melyek ásványi savakból, például hidrogénkloridból vagy szulfanilsavból; szerves savakból, például etánszulfonsavból, benzolszulfonsavból, p-toluolszulfonsavból és hasonló savakból származtathatók le, így a hidrokloridok, szulfamátok, etánszulfonátok, benzolszulfonátok, p-toluolszulfonátok és hasonlóak.

Az alapvegyületek savaddíciós sóit úgy állítjuk elő, hogy a szabad bázist vízben vagy vizes alkoholban vagy más oldószerben oldjuk, amely a megfelelő savat tartalmazza és a sót elkülönítjük oly módon, hogy az oldószert lepároljuk, vagy a szabad bázist és a savat szerves oldószerben reagáltatjuk egymással. Ebben az esetben a sót közvetlenül elkülönítjük, de előállíthatjuk az oldat betöményítésével is.

A következő példák a találmány szerinti eljárás bemutatására szolgálnak annak korlátozása nélkül.

1. példa

Metil-4-(1H-imidazol-1-il)- β -oxo-benzol-propanoát

24,2 g (0,13 mól) 4-(1H-imidazol-1-il)acetofenon 250 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát keverés közben hozzáadjuk 6,7 g NaH 70 ml tetrahidrofuránnal készített 50%-os szuszpenziójához. Az oldatot egy óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 30 ml dimetilkarbonátot adunk az oldathoz és az egészet éjszakán át visszafolyatás közben melegítjük. A szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük, a maradékot vízzel kezeljük és ecetsavval semlegesítjük. Az így kapott szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük és metanol/éter-elegyből kikristályosítjuk. Ily módon 15,0 g metil-4-(1H-imidazol-1-il)- β -oxo-benzol-propanoátot kapunk.

2. példa

4-(1H-imidazol-1-il)- γ -oxo-benzol-butánsav

6,1 g metil-4-(1H-imidazol-1-il)- β -oxo-benzol-propanoát 65 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát (0,025 mól) lassú ütemben keverés közben hozzáadjuk 1,2 g (0,025 mól) NaH 20 ml tetrahidrofuránnal készített 50%-os szuszpenziójához és az egészet további egy óra hosszat keverjük. Ezt követően 4,5 g etil-brómacetátot adunk az elegyhez és az egészet visszafolyatás közben melegítjük 7–8 óra hosszat. A tetrahidrofuránt ezután eltávolítjuk, a maradékot vízzel kezeljük és a szerves anyagot éterrel kivonjuk. Az éterrel való kivonás utáni maradékot hidrolizáljuk oly módon, hogy 6 n HCl-oldattal együtt melegítjük 6 óra hosszat. A nyers savat végül dimetilformamidból kikristályosítjuk, így 3,3 g 4-(1H-imidazol-1-il)- γ -oxo-benzol-butánsavat kapunk.

3. példa

4,5-dihidro-6-[4-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon (3a)

4,5 g 4-(1H-imidazol-1-il)- γ -oxo-benzol-butánsav 60 ml etanollal készített oldatát 2,5 ml 85%-os hidrazin-hidráttal együtt melegítjük visszafolyatás közben 17 óra hosszat. Az alkoholt ezután lepároljuk, a maradékot vízzel kezeljük és szűrjük, végül a nyers terméket etanolból kikristályosítjuk. Ily módon 3,5 g 4,5-dihidro-6-[4-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinont kapunk termékként, amely bomlás közben 206–207 °C-on olvad.

Analízis $C_{13}H_{12}N_4O$ képletre

Számított: C 65,00; H 5,00; N 23,33%.

Talált: C 65,06; H 5,35; N 23,39%.

A kapott termék ismert módon

fumarát- (o.p. 235–237 °C bomlással),

maleát- (o.p. 174–175 °C bomlással) és

oxalát- (o.p. 238–239 °C) savaddíciós sóvá alakítható.

Abban az esetben, ha 4-(4-hidroximetil-1H-imidazol-1-il)- γ -oxo-benzol-butánsavat hidrazin-hidráttal reagáltatunk ebben a példában leírt módon, hasonló módon kapunk 4,5-dihidro-6-[4-(4-hidroximetil-1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinont (3 g).

Op. 213,5–215 °C.

Abban az esetben, ha 4-(1H-benzimidazol-1-il)- γ -oxo-benzol-butánsavat hidrazin-hidráttal reagáltatunk ebben a példában leírt módon, hasonlóan kapunk 4,5-dihidro-6-[4-(1H-benzimidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinont (3i).

Op. 262–264 °C.

4,5-dihidro-6-[4-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-5-metil-3(2H)-piridazinon (3j)

6,6 g KCN 8 ml vízzel készített szuszpenzióját lassú ütemben keverés közben hozzáadjuk 17,2 g 4-(1H-imidazol-1-il)benzaldehyd, 19 g p-toluolszulfonsav és 11,4 g morfolin 100 ml dioxánnal készített oldatához. Az elegyet három óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük, utána fele térfogatra betöményítjük és telített K_2CO_3 oldatba öntjük. Az olajat CH_2Cl_2 -vel extraháljuk, a CH_2Cl_2 -kivonatot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk, így olajat kapunk, amelyet szilikagélén átszűrünk. Az olajat végül éterből kikristályosítjuk.

A fenti [4-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-morfolin-acetonitril 120 ml THF-el készített oldatához keverés közben hozzáadjuk 30 csepp 30%-os metanolos KOH-t, ezt követően pedig beviszünk 15 perc leforgása alatt lassú ütemben 4,2 g krotononitrilt és a keletkező elegyet szobahőmérsékleten keverjük 90 percig. Ezután a reakcióelegyet vákuumban betöményítjük, a maradékot vízzel kezeljük és az olajat CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. A metilénkloridos kivonatot vízzel mossuk, szárítjuk és betöményítjük, így nagyon viszkózus gumit kapunk.

A kapott anyagot 30 ml 6 n HCl-ben oldjuk és vízfürdőn 6 óra hosszat melegítjük. A vöröses színű oldatot vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot 50 ml abszolút etanolban felvesszük, az oldatot vízfürdőn 15 percig melegítjük és utána lehütjük. A szervetlen sókat szűrővel elkülönítjük és a szűrletet közvetlenül felhasználjuk a következő lépésben. A szűrletet 4 ml hidrazin-hidráttal (85%-os) négy óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük. Ezután az oldatot lehütjük, vízzel hígítjuk és szűrjük. A szilárd anyag etanol/tetrahidrofuran-elegyből kikristályosodik, így 2,8 g terméket kapunk, amely a 4,5-dihidro-6-[4-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-5-metil-3(2H)-piridazinon (3j).

Op. 197–198 °C.

Analízis $C_{14}H_{14}N_4O$ képletre

Számított: C 66,12; H 5,55; N 22,04%.

Talált: C 66,12; H 5,54; N 21,05%.

A kapott termék ismert módon

fumarát- (o.p. 212–215 °C),

maleát- (o.p. 187–189 °C),

hidrogénfoszfát- (o.p. 107–116 °C bomlással) és

hidrogénszulfát- (o.p. 254–257 °C) savaddíciós sóvá alakítható.

4,5-dihidro-6-[4-(2-metiltio-1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon (3k)

10 g (0,053 mól) 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon 200 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldatát három óra leforgása alatt hozzáadjuk 10 g (0,056 mól) 1,1'-tiokarbonil-diimidazol N,N-dimetilformamiddal készített, jéggel hűtött oldatához. A reakcióelegy lassan szobahőmérsékletre melegszik fel és ezután azt még fél óra hosszat keverjük. Az oldatot 800 ml vízzel hígítjuk, hűtjük, szűrjük és a kivált és elkülönített csapadékot szárítjuk levegőn. Ily módon 10,8 g tiszta izotiocianátot kapunk.

Op. 181–182,5 °C.

10 g fenti izotiocianát 60 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldatát cseppenként hozzáadjuk 7,17 g aminoacetaldehid-dietilacetál 20 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldatához és utána az egészet két óra hosszat 80 °C-on melegítjük. A DMF-et csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a maradékot 100 ml 10%-os HCl-el visszafolytatás közben melegítjük fél óra hosszat. Lehűlés után a szilárd anyagot szűrővel összegyűjtjük, vízzel mosuk és végül kikristályosítjuk. Ily módon 7 g 4,5-dihidro-6-[4-(2-merkaptó-1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinont kapunk.

Op. 310–312,5 °C (bomlik).

2,97 g fenti vegyület 50 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldatát 4,6 g CH₃J-vel kezeljük. A DMF-et desztillációval eltávolítjuk és a maradékot vízzel kezeljük. Az oldatot ezután meglúgosítjuk és a kivált kristályos anyagot szűrővel elkülönítjük. Ily módon termékként 1,75 g 4,5-dihidro-6-[4-(2-metiltio-1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinont (3k) kapunk.

Op. 155–156 °C.

2,08 g 4,5-dihidro-6-[4-(2-metiltio-1H-imidazol-1-il)fenil]-3(2H)-piridazinon 30 ml kloroformmal készített oldatát 1,56 g m-klór-perbenzoesavval oxidáljuk 0 °C-on. Így 1,45 g mennyiségben 4,5-dihidro-6-[4-(2-metilszulfonil-1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinont kapunk (3l).

Op. 187–188 °C.

Abban az esetben, ha 1,68 g 4,5-dihidro-6-[4-(2-metiltio-1H-imidazol-1-il)fenil]-3(2H)-piridazinon 15 ml kloroformmal készített oldatát 2,55 g m-klór-perbenzoesavval oxidáljuk környezeti hőmérsékleten, akkor termékként a fenti módon 1,54 g 4,5-dihidro-6-[4-(2-metilszulfonil-1H-imidazol-1-il)fenil]-3(2H)-piridazinont kapunk (3m).

Op. 200–201 °C.

4. példa

Metil-3-(1H-imidazol-1-il)-β-oxo-benzol-propanoát

53,4 g (0,28 mól) 3-(1H-imidazol-1-il)acetofenon 300 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát keverés közben hozzáadjuk 11,6 g NaH 90 ml tetrahidrofuránnal készített 60%-os szuszpenziójához. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük egy óra hosszat. Ezután 70 ml dimetilkarbonátot adunk az elegyhez és ezt követően az egészet éjszakán át visszafolytatás

közben melegítjük. A szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük, a maradékot vízzel kezeljük, ecetsavval semlegesítjük és az olajat etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos kivonatot szilikagélén szűrjük és a szűrletet bepároljuk. Ily módon termékként 29,8 g metil-3-(1H-imidazol-1-il)-β-oxo-benzol-propanoátot kapunk.

5. példa

3-(1H-imidazol-1-il)-γ-oxo-benzol-butánsav

29,1 g (0,12 mól) metil-3-(1H-imidazol-1-il)-β-oxo-benzol-propanoát 200 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát lassú ütemben keverés közben hozzáadjuk 5,1 g (0,12 mól) NaH 75 ml tetrahidrofuránnal készített 60%-os szuszpenziójához és az elegyet további egy óra hosszat keverjük. Ezután 21,1 g etilbromacetátot adunk az elegyhez és az egészet 7–8 óra hosszat visszafolytatás közben melegítjük. A tetrahidrofuránt eltávolítjuk, a maradékot vízzel kezeljük és a szerves anyagot éterrel extraháljuk. A kapott maradékot az éter eltávolítása után hidrolizáljuk oly módon, hogy 6 n HCl-el nyolc órán át melegítjük. A nyers savat végül vízből kikristályosítjuk és így 12,3 g 3-(1H-imidazol-1-il)-γ-oxo-benzol-butánsavat kapunk.

Op. 140,5–142 °C.

6. példa

4,5-dihidro-6-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon

5,2 g 3-(1H-imidazol-1-il)-γ-oxo-benzol-butánsav 60 ml etanollal készített oldatát 1,8 g 85%-os hidrazin-hidráttal együtt melegítjük visszafolytatás közben négy óra hosszat. Az alkoholt lepároljuk, a maradékot vízzel kezeljük és szűrjük. A nyers terméket végül etanolból kikristályosítjuk. Ily módon 2,9 g 4,5-dihidro-6-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinont kapunk.

Op. 190–190,5 °C.

Analízis C₁₃H₁₂N₄O képletre

45 Számított: C 64,98; H 5,03; N 23,39%.
Talált: C 65,02; H 5,08; N 23,33%.

7. példa

4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-1-il)-γ-oxo-benzol-butánsav

20 g (0,1 mól) 4-fluor-γ-oxo-benzol-butánsav és 12,2 g (0,1 mól) 4,5,6,7-tetrahidrobenzimidazol 50 ml DMSO-val készített oldatát cseppenként, keverés közben és 30 °C körüli hőmérsékleten 9,6 g (0,2 mól) NaH 20 ml toluollal készített 50%-os szuszpenziójához adjuk. Az elegyhez hozzáadunk 50 ml DMSO-t és az egészet éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 100–110 °C-on melegítjük 18 óra hosszat. Az oldatot lehűtjük, éterrel extraháljuk és a vizes oldat pH-ját körülbelül 5-re állítjuk be. A keletkező szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük, vízzel mosuk és DMF-ből kikristályosítjuk, így termékként 4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-

benzimidazol-1-il)- γ -oxo-benzol-butánsavat kapunk.
Op. 234–235 °C.

8. példa

4,5-dihidro-6-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon

9 g 4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-1-il)- γ -oxo-benzol-butánsav és 3,5 g hidrazin-hidrát 80 ml etanollal készített elegyét hat óra hosszat visszafolytatás közben melegítjük. A reakcióelegyet ezután lehűlni hagyjuk és szűrjük, végül a nyers terméket 2-metoxietanolból kikristályosítjuk, így termékként 4,5-dihidro-6-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinont kapunk.

Op. 296–297 °C.

Analízis $C_{17}H_{18}N_4O \cdot 0,1 H_2O$ képletre

Számított: C 68,88; H 6,14; N 18,90%.

Talált: C 68,84; H 6,40; N 18,50%.

9. példa

4,5-dihidro-6-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon

15 g 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)- γ -oxo-benzol-butánsav, amelyet 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetofenonból állítunk elő az 1. és 2. példában leírt módon (op. 234–235 °C), 100 ml etanollal készített oldatát 5,4 g 85%-os hidrazin-hidráttal együtt melegítjük visszafolytatás közben hat óra hosszat. A reakcióelegyet lehűlni hagyjuk és a kivált szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, egymás után mossuk híg nátriumhidrogénkarbonát-oldattal, majd vízzel és végül DMF-ből kikristályosítjuk. Ily módon termékként 8,3 g 4,5-dihidro-6-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinont kapunk.

Op. 311–312 °C (bomlik).

Analízis $C_{12}H_{11}N_5O \cdot 0,1 DMF$ képletre

Számított: C 59,43; H 4,74; N 28,74%.

Talált: C 59,30; H 4,59; N 28,85%.

10. példa

4,5-dihidro-6-[4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon

3,78 g (0,02 mól) 6-(4-aminofenil)-3(2H)-piridazinon és 1,76 g (0,02 mól) diformil-hidrazin elegyét 220 °C-on melegítjük hat óra hosszat. A szilárd anyagot kromatografáljuk és végül acetonitril/metanol-elegyből kikristályosítjuk. Ily módon termékként 4,5-dihidro-6-[4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-fenil]-3(2H)-piridazinont kapunk.

Op. 292,5–293 °C (bomlik).

Analízis $C_{12}H_{11}N_5O$ képletre

Számított: C 59,74; H 4,60; N 29,03%.

Talált: C 59,66; H 4,61; N 29,27%.

11. példa

4,5-dihidro-6-[4-(1H-pirrol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon

5 3,7 g 6-(4-aminofenil)-3(2H)-piridazinon és 2,6 g 2,5-dimetoxitetrahydrofuran 37 ml jégcettel készített elegyét négy óra hosszat visszafolytatás közben melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, szűrjük és a szilárd anyagot etanollal mossuk, végül metanolból kikristályosítjuk. Ily módon termékként 1,2 g 4,5-dihidro-6-[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]-3(2H)-piridazinont kapunk.

Op. 222–223 °C.

Analízis $C_{14}H_{13}N_3O$ képletre

15 Számított: C 70,27; H 5,48; N 17,56%.

Talált: C 70,50; H 5,40; N 17,60%.

12. példa

20 6-[4-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon (13a)

1,6 ml brómot cseppenként hozzáadunk 4,5-dihidro-6-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-3(2H)-piridazinon 3,5 g mennyiségének 25 ml ecetsavval készített oldatához 80 °C hőmérsékleten. Az elegyet hat óra hosszat melegítjük a reakció teljessé tétele érdekében. A szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, éterrel mossuk és szabad bázissá alakítjuk, amelyet etanolból átkristályosítjuk. Ily módon termékként 1,1 g 6-[4-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinont kapunk.

Op. 244–245 °C.

Analízis $C_{13}H_{10}N_4O \cdot 1/5 H_2O$ képletre

35 Számított:

C 64,56; H 4,30; N 23,17; H_2O 1,49%.

Talált: C 64,30; H 4,36; N 23,04; H_2O 1,11%.

40 6-[4-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-5-metil-3(2H)-piridazinon (12i)

3,6 g 4,5-dihidro-6-[4-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-5-metil-3(2H)-piridazinon 100 ml dioxán és 25 ml N,N-dimetilformamid elegyével készített oldatát 12 g MnO_2 -vel együtt melegítjük 90 °C-on éjszakán át. A hőmérséklet 105 °C-ra emelkedik, amelyet 4 óra hosszat meg is tartunk. A szerves szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük és dioxánnal alaposan átmoszuk melegen. A szűrletet és a mosófolyadékokat egyesítjük, vákuumban bepároljuk és a maradékot metanolból és tetrahydrofuranból kikristályosítjuk. Ily módon termékként 2,1 g 6-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metil-3(2H)-piridazinont kapunk.

Op. 284–286 °C.

Analízis $C_{14}H_{12}N_4O$ képletre

Számított: C 66,65; H 4,79; N 22,21%.

Talált: C 66,22; H 4,59; N 22,06%.

13. példa

6-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon

0,7 ml bróm 20 ml ecetsavval készített oldatát cseppenként hozzáadjuk 2,6 g 4,5-dihidro-6-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon 85 ml ecetsavval készített oldatához 90–95 °C-on. A reakcióelegyet 3,5 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük. Lehűlés után a szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük, étterrel mossuk és szabad bázissá alakítjuk, amelyet etanolból átkristályosítunk. Ily módon termékként 1,3 g 6-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinont kapunk.

Op. 234,5–235,5 °C.

Analízis $C_{13}H_{10}N_4O$

Számított: C 65,53; H 4,23; N 23,52%.

Talált: C 65,44; H 4,66; N 23,73%.

14. példa

6-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon

1 g bróm 10 ml ecetsavval készített oldatát cseppenként hozzáadjuk 1,6 g 4,5-dihidro-6-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon 40 ml ecetsavval készített oldatához 86–88 °C-on. Az elegyet ezután 100 °C-on melegítjük 4–5 óra hosszat. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtjük, a szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük, étterrel mossuk és levegőn szárítjuk. Az így kapott hidrobromid-sót szabad bázissá alakítjuk, amelyet etanolból átkristályosítunk. Ily módon 0,6 g 6-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinont kapunk.

Op. 266–267 °C.

Analízis $C_{17}H_{16}N_4O \cdot 0,1 H_2O$

Számított: C 69,35; H 5,50; N 19,03%.

Talált: C 69,25; H 5,36; N 19,03%.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek használhatóságát a szív működés fokozására gyógyszerkészítmények alakjában farmakológiai vizsgálatok útján mutatjuk be. Így például jelentős mértékben megnöveljük a szívizomösszehúzódást pentobarbitállal érzéstelenített kutyánál, miközben alig vagy csak kis mértékben változik a szívsebesség és a vérnyomás. Ezt a módszert a következőkben ismertetjük.

In vivo szívizom összehúzódására gyakorolt hatás érzéstelenített kutyánál

Ez a módszer abban áll, hogy meghatározzuk azt, hogy a vizsgálandó vegyület milyen hatást gyakorol a vegyület megnövelt adagjának intravénás beadása esetén a pentobarbitállal érzéstelenített kutyán szívizomösszehúzódására (bal szívkamravérnyomás dP/dt max), szívsebességére és az aortás vérnyomásra.

Módszerek

Bármelyik nemű kifejlett korcs kutyákat 35 mg/kg pentobarbitállal i. v. érzéstelenítünk és ezt

követően érzéstelenített állapotban tartunk oly módon, hogy infúzió útján 3,5 mg/kg/óra sebességgel pentobarbitált adunk be az állatoknak. A légcsőbe csövet vezetünk, de az állatoknak megengedjük, hogy spontán lélegezzenek. Egy kanült illesztünk a combi vénába a vizsgálandó hatóanyagok bevitelére. Egy Millar-katéter típusú nyomásátvivőt vagy folyadékkal töltött katétert vezetünk be a felszálló aortába a combi artéria útján az aortás vérnyomás mérésére. A Millar-katéter típusú nyomásátvivőt a bal szívkamrába vezetjük a bal nyaki verőér útján a bal szívkamra vérnyomásának mérésére. Tüelekt-ródokat helyezünk el ezután elektrokardiogram (EKG) felvételére.

A bal szívkamra vérnyomását és az aortás vérnyomást egy szalagos regisztráló kártyalapon rögzítjük. A szívsebességet, amelyet egy az EKG R hulláma által vezérelt biotachométer segítségével határozzunk meg, és a bal szívkamra-érnyomás első deriváltját (dP/dt), amelyet egy a megfelelő erősítőhöz kapcsolt differenciátor-erősítővel kapunk, szintén feljegyezzük. Legalább 30 perces időszakaszt használunk ahhoz, hogy kontrolladatokat kapjunk a vizsgálandó vegyület beadása előtt.

Oldhatóságuktól függően a vegyületeket 0,9%-os konyhasóoldatban vagy hígított HCl vagy NaOH oldatban (0,1 n vagy 1,0 n) oldjuk, és normál konyhasó-oldattal hígítjuk azokat a kívánt térfogatra. Etanolt vagy dimetilacetamidot használhatunk oldószerként megfelelő hígítások készítésére. Szükség esetén megfelelő vivőanyag-kontrollokat adhatunk be.

A vizsgálandó vegyületek mindegyik adagját 0,1 ml/kg térfogatban adjuk be egy perces időtartam alatt.

Abban az esetben, ha a fent leírt érzéstelenített kutyákkal végzett kísérletet alkalmaztuk, akkor a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek 0,01–0,31 mg/kg/perc sebesség mellett történő beadás esetén jelentős mértékben növelték a szívizomösszehúzódást, mimellett a szívsebesség és a vérnyomás alig vagy csak kis mértékben változott.

A kapott eredményeket a következőkben táblázatokban összefoglalva adjuk meg.

Érzéstelenített kutya-módszerrel kapott kísérleti eredmények

4,5-dihidro-6-(1H-imidazol-1-il)-fenil-3(2H)-piridazinon-származékok alkalmazása esetén

50

% -os változás

Példa	Adag, mg/kg	Szívizom-összehúzódás	Szívsebesség	Vérnyomás
3a	0,01	9	–4,0	–2,0
	0,03	32	–4,0	–6,0
	0,10	57	–1,0	–10,5
60	0,31	87	2,0	–21,5
	0,01	6	–2,0	–1,0
	0,10	36	–1,0	–1,0
	0,30	71	2,0	–8,0
65	1,0	114	11,0	–20,0

A táblázat folytatása

Példa	Adag, mg/kg	Szívizom-összehúzódság	Szív-sebesség	Vér-nyomás
8	0,01	10	-3,0	-2,5
	0,03	21	-15,0	-7,0
	0,10	51	-17,0	-11,0
	0,31	95	-18,0	-17,0
	1,0	127	-7,0	-27,0

Érzéstelenített kutya-módszerrel kapott kísérleti eredmények

6-(1H-imidazol-1-il)fenil-3(2H)-piridazinon-származékok alkalmazása esetén
%-os változás

Példa	Adag, mg/kg	Szívizom-összehúzódság	Szív-sebesség	Vér-nyomás
13a	0,01	3	0,0	0,0
13a	0,03	15	6,0	-1,5
	0,10	40	16,0	-6,0
	0,31	78	32,0	-9,0

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek antihipertenzív hatását szabványos farmakológiai módszerekkel vizsgáljuk, például a főütőér nyomását jelentős mértékben csökkentjük éber patkánynál. A vizsgálati módszert az alábbiakban írjuk le.

Módszer az aortás vérnyomás és a szívsebesség közvetlen mérésére éber patkánynál

A lüktető vérnyomás folyamatos kimutatását polietilén-kanülökkel művi úton ellátott szabad, éber patkányoknál egy számítógépes adatbefogó rendszerrel (CADCS) végezzük. A módszer alap-elemei a kanülözési folyamat és a CADCS.

Módszer
Kanülözési módszer

A patkányokat 20–40 mg/kg Telazolal (tiletamin · HCl és zolazepam · HCl 1 : 1 arányú elegye) i.m. érzéstelenítjük és a leszálló aortát középső vágással látjuk el. Poliésztercsőből készült kanüloket helyezünk az aortába egy a veseartériák alatti alul-méretezett fűrt nyílás útján. A nyílást egy 23 G rendelkezésre álló tűvel készítjük és az aorta egy szakaszát leszorítjuk a nyílás felett és alatt. Egy PE 100 (0,86 mm belső átmérő) testből és egy PE 50 (0,58 mm belső átmérő) típusú testből álló készüléket egy punkciós kanülbe kötünk be és szubkután vezetünk a hát középvonalán és a fülek között nyitunk meg. A kanüloket a horpaszizomhoz és a lapockacsontok közötti részhez rögzítjük (3–0 erős kereszttöltés). A középvonalú nyílást két lépésben bezárjuk (az izmot először, a bőrt másodszor) egymás feletti öltésekkel (4–0 tartós öltés).

Ezután mindegyik patkánynak 30 000 egység penicillint adunk be szubkután (Penicillin G prokain steril szuszpenzió).

A patkányokat egy rugós forgóhám-együttessel látjuk el, amely arra szolgál, hogy védje a kanüloket és a patkányok viszonylagos szabad mozgását tegye lehetővé. A hámok nylon kapcsokból és fonnott hurkokból készültek fémlaphoz erősítve, amelynél rugók kapcsolódnak (18–8 rozsdamentes acél) sárgaréz forgókhoz. Mindegyik polietilén-kanült egy hurkon át vezetjük és egy kampó segítségével a nyomásátvivőhöz és egy infúziós szivattyúhoz kapcsoljuk egy PE 100 cső útján. A vizsgálat alatt mindegyik patkány olyan heparinos konyhasó-oldatot kap folyamatos lassú infúzióként (körülbelül 400/l vagy 40 egység heparint 24 óra alatt). A kanül további „feltöltését” heparinos konyhasó-oldattal akkor végezzük, amikor az aortás lüktető nyomás (szisztolés és diasztolés nyomás különbsége) 25 Hgmm-nél kisebb.

CADCS

A 32 patkány mindegyikének a lüktető vérnyomását és a szívsebességét minden percben kimutathatjuk két laboratóriumi mikroszámítógép segítségével, amelyet közvetlenül egy adattároló számítógéppel kapcsolunk össze. Az adatokat először egy adattároló tárcsán tároljuk, majd egy mágneses szalagra visszük analízis és adatszolgáltatás céljából egy kereső-számítógép segítségével (Varian V-74 vagy IBM). A teljes rendszer a nyomásvivőtől jövő primer jel módosítását, a szisztolés, a diasztolés és az átlagos vérnyomásra, valamint a labor-mikroszámítógéppel meghatározott szívsebességre, a tárolásra, az analízisre és a kereső-számítógéppel meghatározott adatszolgáltatásra vonatkozó egyperces értékek primer adatainak a leírását magában foglalja.

Az átvivőket analóg jelszabályozó modulusokhoz kapcsoljuk. A modulusok szabályozott gerjesztő feszültséget adnak az átvivőknek, erősítést biztosítanak szükség szerint a mikroprocesszorok elválasztásához és aktív kis átbocsátó szűrőt szolgáltatnak a hajlékony, folyadékkal töltött, keskeny, üreges kanülok által létesített nyomáshullám forma torzulásának a kiegyenlítésére. A torzulás 22–26 Hz, így a szisztolés és diasztolés vérnyomás megbízható megállapítását teszi lehetővé.

A mikroszámítógépeket a bevezető alkotókhoz kapcsoljuk, mégpedig két – 16–16 patkányból álló csoportra – egyet-egyet, a modulusos választófelület egységek, egy analóg kijelzőes átalakító a nyomáshullám formáló jel számára és a digitális bemene-tek, a dózis és az eseményjelző kapcsolók számára, útján. A mikroszámítógép a modulusos választófelület-egységektől származó adatok egymást követő befogását egy belső szinkron nappali óra/idő bázis-generátorral szabályozza. Az időbázisú generátor-nak, mint hivatkozási alapnak az alkalmazása esetén a vérnyomásértéket és az állapotjelző kapcsolót mind a 32 állomás esetén minden msec-ban mérjük. A mikroszámítógép minden vérnyomásmintát fel-

dolgoz, mihelyt megkapja azt és így „folyamatos átlagértéket” ad a szívsebességre az átlagos, a szisztolés és a diasztolés vérnyomásra.

Azt találtuk, hogy abban az esetben, ha a fenti módszert használjuk, akkor az (I)–(VIII) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik, így a 3, 6, 8, 9, 10, 11 példák szerinti vegyületek 1, 3, 10 és 30 mg/kg adagok esetén jelentős mértékű aortás vérnyomás-csökkenést okoznak.

Azt találtuk továbbá, hogy a 12–14. példák szerinti vegyületek abban az esetben, ha a fenti módszert alkalmazzuk, azaz az (I) általános képletnek vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóiknak megfelelő vegyületek, 1, 3, 10 és 30 mg/kg adagok esetén szintén jelentős mértékű aortás vérnyomás-csökkenést okoznak.

A számszerű, szív működést szabályozó adatok tényleges megállapítását, amely meghatározó jellegű bármely más találmány szerinti eljárással előállítható vegyületre, könnyen elvégezhetjük a fent leírt szabványos módszerrel, amely jól ismert a farmakológiai vizsgálatok között, kiterjedt kísérletek szükségessége nélkül.

A találmány kiterjed szív működést fokozó gyógyszerkészítmények előállítására is. Ezek a szív-izomösszehúzódást fokozó gyógyszerek valamely gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, valamint a találmány szerinti eljárással előállítható szív működést fokozó hatóanyagot tartalmaznak, illetőleg ilyen hatóanyagok gyógyszerészetileg elfogadható sóit foglalják magukba.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek alkalmasak szív működés fokozására olyan betegeknek, akiknek szüksége van ilyen kezelésre. A módszer abban áll, hogy a betegnek ilyen gyógyszerkészítmények hatásos mennyiségét adjuk be. A klinikai gyakorlatban a gyógyszerkészítményeket orálisan vagy parenterálisan adjuk, amelyek az adagolási formák széles változatában léteznek.

Orális beadásra alkalmas szilárd készítmények a tabletták, pirulák, porok és a granulátumok. Az ilyen készítmények legalább egy hatóanyagot tartalmaznak közömbös hígítóanyaggal, így keményítővel, kalciumkarbonáttal, szacharózzal vagy laktózzal keverve. Ezek a készítmények ezenkívül további anyagokat tartalmazhatnak a közömbös hígítóanyagok mellett, például csúsztatóanyagokat, így magnéziumsztearátot, talkumot és hasonló anyagokat.

Orális beadásra alkalmas folyékony készítmények a gyógyszerészetileg elfogadható emulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok és elixírek, amelyek általában használt közömbös hígítószereket, így vizet vagy folyékony paraffint tartalmaznak. A közömbös hígítószerek mellett az ilyen készítmények tartalmazhatnak segédanyagokat, így nedvesítő és szuszpendáló szereket, édesítő anyagokat, ízesítő és illatosító anyagokat, továbbá tartósító szereket. A találmány szerinti eljárással előállítható gyógyszerkészítmények orális beadásra kapszulák is lehetnek, amelyek abszorbeálható anyagot, így zselatint foglalnak magukban és a hatóanyagot hígító adalékkal vagy töltőanyaggal együtt vagy anélkül tartalmazzák.

Parenterális beadásra a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítmények a steril vizes, vizes–szerves oldószeres és szerves oldószeres oldatok, szuszpenziók és emulziók. Szerves oldószerek vagy szuszpendáló szerek például a propilén-glikol, polietilén-glikol, növényi olajok, így az olívaolaj és a befecskendezhető szerves észterek, így az etiloleát. Ezek a készítmények szintén tartalmazhatnak segédanyagokat, így stabilizáló, tartósító, nedvesítő, emulgeáló és diszpergáló szereket.

Ezeket a készítményeket sterilizálhatjuk például baktériumokat visszatartó szűrőn való átengedéssel, sterilizáló szernek a készítménybe való bekebelezésével, besugárzással vagy melegítéssel. Ezek a készítmények steril szilárd kompozíciók alakjában is előállíthatók, amelyek közvetlenül oldhatók steril vízben vagy bizonyos steril injekálható közegben.

A hatóanyag százalékos mennyiségét és a szív működés fokozására alkalmas módszert úgy változtathatjuk, hogy megfelelő adagolást érjünk el. A beadható adag változhat a kezelőorvos megítélése szerint és függ a beadás módjától, a kezelés tartamától, a beteg súlyától és állapotától, a hatóanyag erősségétől és a beteg reakciójától. Így tehát a hatásos mennyiséget mindezeknek a követelményeknek a figyelembevételével állapítja meg a kezelőorvos.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű 4,5-dihidro-6-(helyettesített)-fenil-3(2H)-piridazinonok és 6-(helyettesített)-fenil-3-(2H)-piridazinonok valamint gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol a képletben

----- jelentése két szénatom közötti egyes-

40 vagy kettőskötés,

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

A jelentése 4,5,6,7-tetrahidro-benzimidazol-1-il-, benzimidazol-1-il-csoport, vagy (d) általános képletű csoport, ahol X = L = Z = CH vagy X = Z = N és L = CH vagy L = Z = N és X = CH, vagy R csoporttal szubsztituált imidazol-1-il-csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)-, metil-tio-, metil-szulfonil- vagy metil-szulfonil-csoport, azzal jellemezve, hogy

a) valamely (XIX) általános képletű helyettesített γ-oxo-benzol-butánsavat hidrazinnal reagáltatunk, és a kapott (Ia) általános képletű vegyületet 55 kívánt esetben (Ib) általános képletű vegyületté dehidrogénezzük, e képletekben A és R₃ jelentése a tárgyi körben megadott, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

60 ----- jelentése a tárgyi körben megadott, R₃ jelentése a tárgyi körben megadott,

A jelentése R" csoporttal a 2-es helyen szubsztituált imidazol-1-il-csoport, ahol R" metil-tio-, metil-szulfonil- vagy metil-szulfonil-csoportot képvisel, egy megfelelő amino-fenil-piridazinont 1,1'-tio-

karbonil-diimidazollal reagáltatunk és a kapott izotiocianátot aminoacetaldehiddel vagy annak acetáljával 2-merkaptó-imidazol-származékká alakítjuk, ezt CH_3J -dal kezeljük, majd a kapott metiltio-vegyületet kívánt esetben metil-szulfonil-, illetve metil-szulfonil-vegyületté oxidáljuk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására ahol

----- jelentése a tárgyi körben megadott, R_3 jelentése a tárgyi körben megadott, A olyan (d) általános képletű csoportot képvisel, melynél $\text{X} = \text{L} = \text{Z} = \text{CH}$ vagy $\text{L} = \text{Z} = \text{N}$ és $\text{X} = \text{CH}$ egy megfelelő amino-fenil-piridazinon diformil-hidrazinnal (amennyiben $\text{L} = \text{Z} = \text{N}$ és $\text{X} = \text{CH}$), illetve dimetoxi-tetrahidrofuránnal (amennyiben $\text{X} = \text{Z} = \text{CH}$) reagáltatunk, és kívánt esetben az a), b) vagy c) eljárással kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében ----- és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, és A jelentése imidazol-1-il-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1981. 09. 17.)

3. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás olyan (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, és A jelentése benzimidazol-1-il-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

4. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás (XI) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben R és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1982. 07. 27.)

5. Az 1. igénypont szerinti a) vagy c) eljárás (XII) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben X , L , Z és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1982. 07. 27.)

6. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás (XIII) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben R és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

7. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás olyan (Ib) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott és A jelentése benzimidazol-1-il-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

8. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás (XVI) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben R és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

9. Az 1. igénypont szerinti a) vagy c) eljárás (XVII) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben Z , L , X és R_3 jelentése az 1.

igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

10. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás (XVIII) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben R és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

11. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 4,5-dihidro-6-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

12. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 4,5-dihidro-6-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

13. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 4,5-dihidro-6-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

14. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás 4,5-dihidro-6-[4-(1H-1,2,4-triazol-4-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

15. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás 4,5-dihidro-6-[4-(1H-pirrol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

16. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 4,5-dihidro-6-[4-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1981. 09. 17.)

17. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 4,5-dihidro-6-[4-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-5-metil-4(2H)-piridazinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1981. 09. 17.)

18. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 4,5-dihidro-6-[4-(1H-benzimidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

19. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 4,5-dihidro-6-[4-(4-hidroximetil-1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

20. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás 4,5-dihidro-6-[4-(2-metiltio-1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

21. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás 4,5-dihidro-6-[4-(2-metilszulfonil-1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

22. Az 1. igénypont szerinti *b)* eljárás 4,5-dihidro-6-[4(2-metilszulfonil-1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

23. Az 1. igénypont szerinti *a)* eljárás 6-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

24. Az 1. igénypont szerinti *a)* eljárás 6-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

25. Az 1. igénypont szerinti *a)* eljárás 6-[4-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-3(2H)-piridazinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1981. 09. 17.)

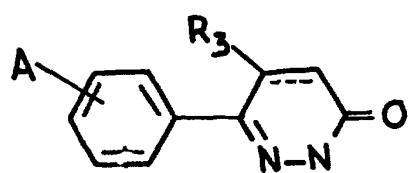
26. Az 1. igénypont szerinti *a)* eljárás 6-[4-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-5-metil-3(2H)-piridazinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1981. 09. 27.)

27. Eljárás szívizomösszehúzódást fokozó és vérnyomáscsökkentő gyógyszerkészítmények előállí-

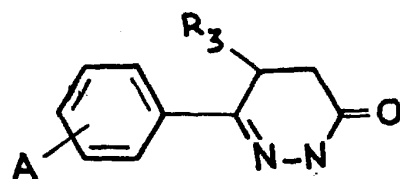
tására *azzal jellemezve*, hogy valamely – az 1. igénypont szerinti bármely eljárással előállított – (I) általános képletű hatóanyagot, melynek képletében --- , R_3 és A jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy annak valamely gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésnél szokásosan alkalmazott szilárd vagy folyékony vivőanyaggal és/vagy kívánt esetben valamely egyéb segédanyaggal keverjük és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbség: 1982. 07. 27.)

28. Eljárás szívizomösszehúzódást fokozó és vérnyomáscsökkentő gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely – a 2. igénypont szerint előállított – (I) általános képletű hatóanyagot, melynek képletében --- és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, és A jelentése imidazol-1-il-csoport, vagy a hatóanyag valamely gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésnél szokásosan alkalmazott szilárd vagy folyékony vivőanyaggal és/vagy kívánt esetben valamely egyéb segédanyaggal keverjük és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbség: 1981. 09. 17.)

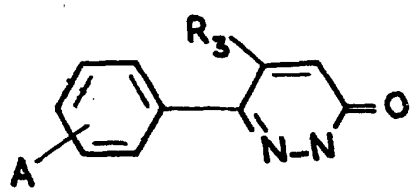
3 oldal rajz



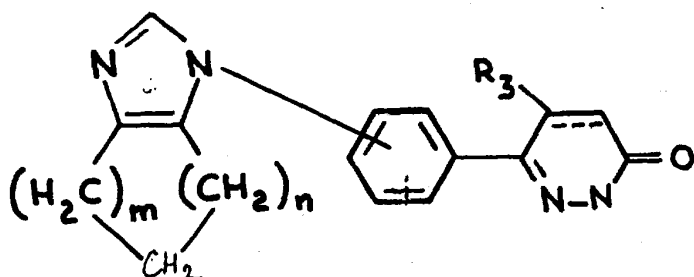
(I)



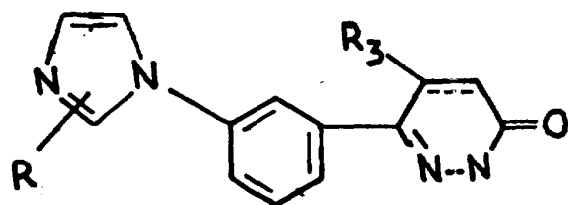
(Ia)



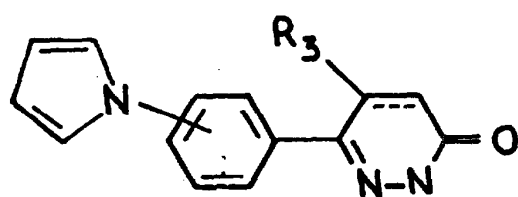
(Ib)



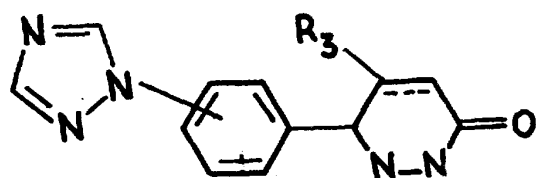
(III)



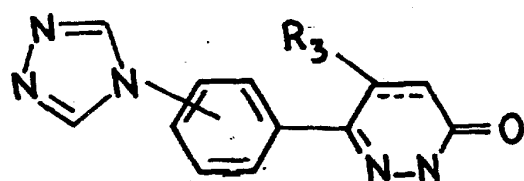
(IV)



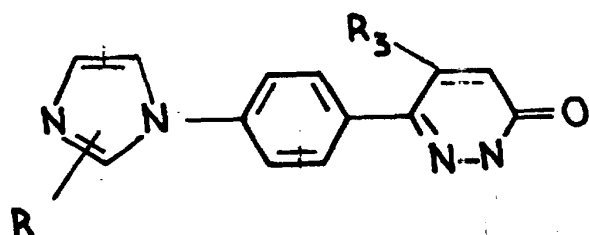
(V)



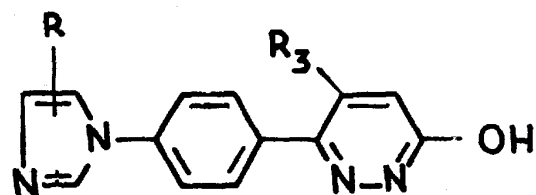
(VI)



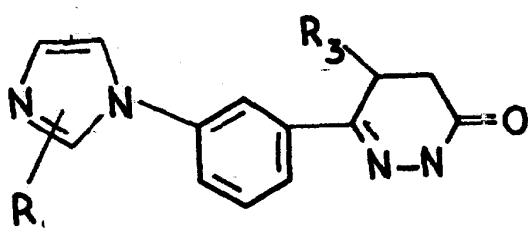
(VII)



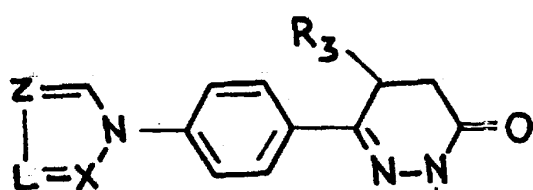
(VIII)



(VIII A)



(XI)



(XII)

