

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

(13)

193924 B

(22) A bejelentés napja: 84.04.20. (21) 1548/84

(33) US:

(32) 83.04.22.

84.02.02.

(31) 487 780

575 412

(51) Int.Cl.

C 07 D 403/04

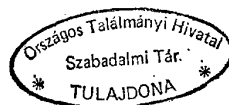
C 07 D 401/04

C 07 D 237/26

C 07 D 417/04

C 07 D 413/04

A 61 K 31/50



(41) (42) A közzététel napja: 1985.03.28.

(45) Megjelent: 1989.02.10.

(72) Feltalálók:

SIRCAR Ila, BRISTOL James Artur, Ann
Arbor, Michigan, US

(73) Szabadalmaz:

Warner-Lambert Company, Ann Arbor,
Michigan, US

(54) ELJÁRÁS HELYETTESÍTETT INDENO-PIRIDAZINONOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

Eljárás az új, kardiotonikus hatású (I) általános képletű indeno-piridazinonok előállítására, ahol az (I) általános képletben a== jelzés egy egyszeres kötést vagy kettős-kötést jelent,

A jelentése az indeno-piridazin-gyűrűrendszer 7-es helyzetéhez kapcsolódó alábbi csoportok valamelyike;

– adott esetben összesen egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil- (1-4 szénatomos) alkil- vagy fenil-csoporttal szubsztituált, egyik nitrogénatomján keresztül kapcsolódó 2 vagy 3 nitrogénatomot tartalmazó, 5 tagú heteroaromás csoport, amely adott esetben két szomszéd-

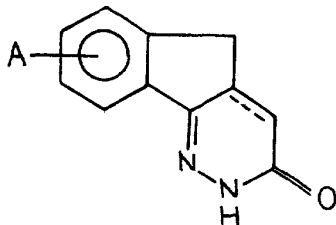
os szénatomján egy benzol- vagy egy ciklohexán-csoporttal lehet kondenzálva; vagy

– piperidino-, piperazino-, pirrolidino morfolino- vagy tiomorfolino-csoport, melyek adott esetben egy hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil vagy piridil-csoporttal lehetnek szubsztituálva; vagy

– 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport, ahol az alkilrész adott esetben egy amino-csoporttal lehet helyettesítve; vagy

– 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]dekán-8-il-csoport; vagy

– 1-6 szénatomos alkanoil-amino-csoport.



(I)

A találmány tárgya eljárás új, helyettesített indeno-piridazinonok előállítására. Az irodalomban leírtak gyulladáscsökkentő hatású, halogénezett indeno-piridazinonokat, és különösen a 7-fluor-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-ont [II Farmaco, Ed. Sci. 37(2), 133-140 (1981)].

A találmány a kardiotonikus (a szív izomtónusát fokozó) és antihipertenzív (a kórosan magas vérnyomást csökkentő) hatású, helyettesített 3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-onok előállítására irányul.

A találmány szerinti megoldás eljárás a kardiotonikus és antihipertenzív szerek hatóanyagaként használható (I) általános képletű, ahol a==== jelzés egy egyszeres kötést vagy kettőskötést jelent.

A jelentése az indeno-piridazin-gyűrűrendszer 7-es helyzetéhez kapcsolódó alábbi csoportok valamelyike:

– adott esetben összesen egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos) alkil- vagy fenil-csoporttal szubsztituált, egyik nitrogénatomján keresztül kapcsolódó 2 vagy 3 nitrogénatomot tartalmazó, 5 tagú heteroaromás csoport, amely adott esetben 2 szomszédos szénatomján egy benzol- vagy egy ciklohexán-csoporttal lehet kondenzálva; vagy
– piperidino-, piperazino-, pirrolidino morfolino- vagy tiomorfolino-csoport, melyek adott esetben egy hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil vagy piridil-csoporttal lehetnek szubsztituálva; vagy
– 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport, ahol az alkilrész adott esetben egy amino-csoporttal lehet helyettesítve; vagy
– 1-4-dioxo-8-azaspiro[4,5]dekán-8-il-csoport; vagy
– 1-6 szénatomos alkanoil-amino-csoport, új, helyettesített 3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-onok előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek tautomer formákban létezhetnek, például az A-reakcióvázatban megadott 3-(2H)-piridazinonok és/vagy az (IA) képlettel jellemezhető 3-piridazinolok formájában.

A találmány szerinti előnyös vegyületek különösen az alábbiak:

2,4,4a,5-tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-il)-3H-indeno[1,2-d]-piridazin-3-on,
2,4,4a,5-tetrahidro-7-(piperidin-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on,
2,4,4a,5-tetrahidro-7-(4-hidroxil-piperidin-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on,
2,4,4a,5-tetrahidro-7-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]dekán-8-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on és
2,5-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on.

A találmány tárgya továbbá eljárás a szívizom összehúzódó-képességét fokozó, kardiotonikus gyógyászati készítmények és/vagy a kórosan magas vérnyomás csökkentésére szolgáló, antihipertenzív hatású gyógyászati ké-

szítmények előállítására, amely készítmények az (I) általános képletű vegyületeknek a gyógyhatás kifejtéséhez szükséges mennyiségét tartalmazzák, valamely gyógyászati lag elfogadható vívőanyag kíséretében.

Az (I) általános képletű indeno[1,2-c]piridazin-3-onok előállítása céljából valamely, alkalmas módon helyettesített (V) általános képletű 2,3-dihidro-5-(helyettesített)-1-oxo-1H-indán-2-ecetsavat hidrazinnal reagáltatjuk, és így olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol

a==== jelzés egy egyszeres kötést jelent, és kívánt esetben az így kapott terméket dehidrogénezés útján olyan (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, amelyben a===== jelzés kettőskötést jelent. Ez utóbbi átalakítást ismert dehidrogénezési módszerekkel végeztjük, például brómozással és ezt követő dehidrobrómozással, továbbá nemesfémekkel, mint például palládiummal katalizált dehidrogénezés útján vagy oxidációs módszerekkel, például mangán-dioxiddal vagy a W. V. Curran és A. Ross által leírt (J. Med. Chem., 17, 273 (1974)), reagensként m-nitro-benzol-szulfonsavat alkalmazó módszerrel.

A kiindulási (V) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (VI) általános képletű vegyületet valamely, az A csoportként alkalmazható csoport bevitelére alkalmas vegyülettel reagáltatunk, és így a (VI) általános képletű vegyületben lévő fluoratomot valamely ilyen csoporttal helyettesítjük.

E helyettesítési reakciót az alkalmazott oldószer, például piridin forrpontján, valamely vízmentes só, például nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát, továbbá valamely katalizátor, például réz-oxid jelenlétében végeztük.

A (VI) általános képletű vegyületek ismertek, lásd II Farmaco, Ed. Sci., 37(2), 133-140 (1981).

A jelen találmány szerinti vegyületek mint kardiotonikus szerek hasznosságát azzal szemléltethetjük, hogy hatásukat ismert farmakológiai vizsgálatokkal kimutatjuk, például oly módon, hogy pentobarbitállal altatott kutyák szívizmának összehúzódó-képességét e vegyületek segítségével lényegesen megnöveljük, és eközben a pulzusszám és a vérnyomás csak igen kis mértékben változik. Az alábbiakban ismertetjük e hatás kimutatását.

A szívizom összehúzódó-képességét fokozó szerek in vivo hatásának kimutatása altatott kutyán

E vizsgálat-sorozatban meghatározzuk, milyen hatást gyakorolnak a jelen találmány szerinti vegyületek növekvő intravénás dózisai pentobarbitállal altatott kutyákon a szívizom összehúzódó-képességére, a bal szívkamrában mérhető vérnyomásra (keressük a vérnyomás differenciáljának — dP/dt — maximumát), a pulzusszámmra és az aortában mérhető vérnyomásra.

Módszerek

Felnőtt, mindkét nembeli korcs kutyákat intravénásan adott 35 mg/kg pentobarbitálal elaltatunk, majd óránként 3,5 mg/kg pentobarbitál infúziós adagolása útján altatott állapotban tartunk. A légcsőbe csövet helyezünk, de hagyjuk, hogy az állatok maguktól lélegezzenek.

A vizsgálendő vegyületek adagolása céljára a femorális (comb-) vénába kanült helyezünk. Az aortában uralkodó nyomás mérése céljából a felszálló aortába a femorális artérián keresztül egy Millar-féle, nyomásérzékelő és -továbbító fejjel ellátott katétert vagy folyadékkal töltött katétert vezetünk. A bal szívkamrában uralkodó nyomás mérése a bal kamrába a bal carotis (nyaki) artérián keresztül ugyancsak egy Millar-féle, nyomásérzékelő és -továbbító fejjel ellátott katétert vezetünk. A II-es elvezetésű elektrokardiogramm felvétele céljából az állatok bőre alá tüelektródákat helyezünk.

A bal kamrában és az aortában uralkodó nyomást egy szalag-írókészüléken rögzítjük.

Ugyancsak rögzítjük a pulzusszámot, amelynek méréséhez egy, az elektrokardiogramm R-hulláma által vezérelt biotachométert használunk, továbbá a bal kamrában mért vérnyomás első differenciálját, amelyet egy — megfelelő nyomás-erősítőhöz kapcsolt — differenciáló erősítő berendezés ad meg. A kontrollértékeket a vizsgálendő vegyületek beadása előtt legalább félórán át vesszük fel.

A vegyületeket oldhatóságuktól függően 0,9%-os nátrium-klorid-oldatban, híg (0,1 normál vagy 1 normál) sósav- vagy nátrium-hidroxid-oldatban oldjuk fel, majd 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal hígítjuk a kívánt térfogatra. Amennyiben megfelelő hígításokat lehet elérni, akkor oldószerként használhatunk etanol vagy dimetil-acetamidot is. Szükség esetén a vívőanyagokkal kontroll-kísérleteket végzünk.

A vizsgálendő vegyületek valamennyi dózisát 1 perc alatt, az állat testtömegére számított 0,1 ml/kg térfogatban adjuk be. A kísérleti eredményeket a következő táblázat tartalmazza:

Táblázat

Szívizom-összehúzódnás százalékos fokozása altatott kutyán

Vegyület	Dózis mg/kg	Szívizom-össze- húzódnás változása százalékban
2,4,4a,5-tetrahydro-7-(1H-imidazol-1-il)-	0.01	20
-3H-indeno [1,2-c] piridazin-3-on	0.03	65
2,5-dihydro-7-(1H-imidazol-1-il)-3H-indeno [1,2-c] -	0.10	111
piridazin-3-on	0.31	169
2,4,4a,5-tetrahydro-7-(2- -etil-4-metil-1H-imidazol- -1-il)-3H-indeno [1,2-c] pi- ridazin-3-on	0.01	9
	0.03	4
	0.10	-14
2,4,4a,5-tetrahydro-7-(2- -etil-4-metil-1H-imidazol- -1-il)-3H-indeno [1,2-c] pi- ridazin-3-on	0.01	13
	0.03	37
	0.10	88
2,4,4a,5-tetrahydro-7-(2- -etil-4-metil-1H-imidazol- -1-il)-3H-indeno [1,2-c] pi- ridazin-3-on	0.01	13
	0.03	49
	0.10	81
2,4,4a,5-tetrahydro-7-(1H-benzimidazol-1-il)-	0.01	11
-3H-indeno [1,2-c] piridazin-3-on	0.03	42
	0.10	81

A fentiekben ismertetett, altatott kutyákon végzett mérések során a jelen találmány szerinti vegyületek tehát hatásosnak bizonyulnak, így például a 2,4,4a,5-tetrahydro-7-(1H-imidazol-1-il)-3H-indeno [1,2-c] piridazin-3-on intravénás adagolásban, a körülbelül 0,01 mg/kg és 0,31 mg/kg közötti dózis-tartományban a dózissal növekvő mértékben, szig-

nifikánsan megnöveli a szívizom összehúzódnaképességét, és emellett csak igen kis mértékben változtatja meg a pulzusszámot és csak mérsékelten csökkenti a vérnyomást. A jelen találmány szerinti vegyületeket antihipertenzív szerekként is használhatjuk.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban példákkal szemléltetjük.

1. példa

a) lépés

2,3-Dihidro-5-(1H-imidazol-1-il)-1-oxo-1H-indén-2-ecetsav

3,3 g 5-fluor-2,3-dihidro-1-oxo-1H-indén-2-ecetsav (amelyet G. Cignarella, M. Loriga, G. A. Pinna, M. A. Pirisi, P. Schaitti és D. Selva módszerével, *Il Farmaco, Ed. Sci.* 37(2), 133-140 (1981) állítunk elő), 2,2 g vízmentes káliumkarbonát, 1,65 g imidazol, 0,15 g réz(II)oxid és 15 ml piridin elegyét 24 órán át forraljuk. Utána az oldatlan részeket kiszűrjük, a szűrletet vízzel hígítjuk és a vizes elegy pH-ját 5-re állítjuk. A kivált szilárd anyagot kiszűrjük, vízzel mossuk, és etanolból átkristályosítjuk. Ily módon 1,6 g terméket, 2,3-dihidro-5-(1H-imidazol-1-il)-1-oxo-1H-indén-2-ecetsavat kapunk, op.: 224-226°C (bomlik).

b) lépés

2,4,4a,5-Tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on

1,48 g 2,3-dihidro-5-(1H-imidazol-1-il)-1-oxo-1H-indén-2-ecetsav és 0,38 g 85%-os hidrazin-hidráttal 15 ml etanollal készült oldatát 3 órán át forraljuk. Utána a szilárd részeket kiszűrjük, etanollal mossuk és etanolból átkristályosítjuk. Ily módon 0,7 g terméket, 2,4,4a,5-tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-ont kapunk, op.: 263-264°C (bomlik).

Analízis a $C_{14}H_{12}N_4O$ képlet alapján:
számított: C 66,65; H 4,69; N 22,21;
talált: C 66,40; H 4,98; N 22,25.

2. példa

2,4,4a,5-Tetrahidro-7-(piperidin-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on

2 g 5-fluor-2,3-dihidro-1-oxo-1H-indén-2-ecetsav, 2,65 g kálium-karbonát és 50 ml piperidin elegyét 20 órán át forraljuk. Utána a szuszpenziót celit-ágyon átszűrjük és a celit-ágyat 50 ml metanollal mossuk. Az egyesített szűrletről és mosófolyadékról az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékként kapott nyers olajos terméket 50 ml vizes sósavban oldjuk, és az oldatot 50 ml etil-acetáttal kirázzuk. A vizes részt elválasztjuk, megsűrjük és ammónium-hidroxid-oldattal pH=7-re állítjuk. Ezután 60 ml kloroform és 40 ml izopropanol elegyével kirázzuk, a szerves részt elválasztjuk, 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton megsűrítjük és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékként kapott, 1,4 g tömegű olajat feloldjuk 25 ml etanolban, hozzáadunk 0,4 g hidrazin-hidráttal és az elegyet 2 órán át forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, és a kivált anyagot kiszűrjük. Ily módon 0,7 g terméket kapunk, op.: 282-284°C.

Analízis a $C_{16}H_{19}N_3O$ képlet alapján:
számított: C 71,35; H 7,11; N 15,60;
talált: C 71,38; H 6,90; N 15,56.

A 2. példában leírt módon eljárva állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

4

2,4,4a,5-tetrahidro-7-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on, op.: 246-248°C;

5 2,4,4a,5-tetrahidro-7-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]dekan-8-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on, op.: 252-254°C.

3. példa

2,5-Dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on

10 0,8 g—az 1. példában kapott—tetrahidro-piridazinon 25 ml ecetsavval készült oldatához keverés közben, 95-100°C hőmérsékleten hozzácsépegtetjük 0,6 g bróm 7 ml ecetsavval készült oldatát. Ezután a reakcióelegyet 6 órán át 110-115°C hőmérsékleten keverjük, majd lehűtjük, a kivált szilárd anyagot kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk és levegőn megsűrítjük. Utána a terméket 20 ml vízben szuszpendáljuk, az elegy pH-ját 10-re állítjuk, és a szilárd anyagot kiszűrjük, majd vízzel mossuk. Végül a terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, így módon 0,23 g terméket kapunk, op.: 304-307°C (bomlik).

25 Az alábbi, 4-13. példákban megadott vegyületeket az 1. példában leírt módon állítjuk elő, oly módon, hogy 5-fluor-2,3-dihidro-1-oxo-1H-indén-2-ecetsavat a megfelelő aminnal reagáltatunk. Az ehhez szükséges aminok a kereskedelembe kaphatók, kivéve a 9. példában használt amint, a tetrahidro-benzimidazolt, amelyet a H. Schubert és H. Fritsche által részletesen leírt [*J. Prakt. Chemie*, 4, 207 (1958)] módszerrel állítunk elő.

35

4. példa

2,4,4a,5-Tetrahidro-7-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on
Op.: 261-264°C (bomlik).

40

5. példa

2,4,4a,5-Tetrahidro-7-(2-etil-4-metil-1H-imidazol-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on
Op.: 239-241°C.

45

6. példa

2,4,4a,5-Tetrahidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on
Op.: 252-253°C (bomlik).

50

7. példa

2,4,4a,5-Tetrahidro-7-(4-hidroxi-metil-1H-imidazol-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on
Op.: 274-277°C (bomlik).

55

8. példa

2,4,4a,5-Tetrahidro-7-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on
Op.: 301-302°C (bomlik).

60

9. példa

2,4,4a,5-Tetrahidro-7-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on
Op.: 275,5-277°C.

65

10. példa

2,4,4a,5-Tetrahidro-7-(1H-benzimidazol-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on
Op.: 272-274°C.

11. példa

2,4,4a,5-Tetrahidro-7-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on
Op.: 302-304°C.

12. példa

2,4,4a,5-Tetrahidro-7-(tiomorfolin-4-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on
Op.: 265-268°C.

13. példa

2,4,4a,5-Tetrahidro-7-[4-(2-piridil)-piperazin-1-il]-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on
Op.: 286-288°C.

Az alábbi, 14-17. példákban megadott vegyületeket a 2. példában leírt módon állítjuk elő, oly módon, hogy az 5-fluor-2,3-dihidro-1-oxo-1H-indén-2-ecetsavat a megfelelő aminnál reagáltatjuk. Az ehhez szükséges aminok a kereskedelembe kaphatók.

14. példa

2,4,4a,5-Tetrahidro-7-(morfolin-4-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on
Op.: 256-258°C.

15. példa

2,4,4a,5-Tetrahidro-7-[(3-amino-propil)-amino]-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on-monohidroklorid
Op.: 288-290°C.

16. példa

2,4,4a,5-Tetrahidro-7-(4-metil-piperazin-1-il)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on
Op.: 244-246°C.

17. példa

2,4,4a,5-Tetrahidro-7-(butil-amino)-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on
Op.: 230-234°C.

18. példa

a) **7-Amino-2,4,4a,5-Tetrahidro-3H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on**

5-Fluor-2,3-dihidro-1-oxo-1H-indén-2-ecetsav (10 g, 50 mmól) és ammónium-acetát (10 g) elegyét olajfürdőn 120°C hőmérsékleten melegítjük. Két óra eltelté után további 30 g ammónium-acetátot adagolunk és vízmentes ammóniát vezetünk a reakcióelegybe, 19 óra hosszat, folyamatosan. A reakcióelegyet lehűtjük, 1 N sósav-oldatot (300 ml) adunk hozzá. A kapott szuszpenziót leszűrjük a szűrletet 50 t%-os nátrium-hidroxiddal semlegesítjük, és kloroform/2-propanol oldószerkeleggyel (3:2 tömegarány, 3x200 ml) extraháljuk. Az egyesített frakciókat bepároljuk, így olajat kapunk. Az olajat etanolban oldjuk (100 ml) és a visszafolytatás hőmérsékletére melegítjük

hidrazin (55 t%-os, 10 ml) hozzáadása után. A melegítést 19 óra hosszat folytatjuk, így amino-piridazinon-vegyületet kapunk (1,69 g). A fenti vizes fázist is melegítjük, hidrazin felesleg jelenlétében, így további 2,32 g cím szerinti vegyületet kapunk.

b) **N-(3,4,4a,5-tetrahidro-3-oxo-2H-1-indeno[1,2-c]piridazin-7-il)-acetamid**

Az amint ecetsav-anhidriddel a visszafolytatás hőmérsékletén melegítve N-(3,4,4a,5-tetrahidro-3-oxo-2H-indeno[1,2-c]piridazin-7-il)-acetamidot kapunk. Olvadáspont: 300°C.

19. példa

A 18. példa szerinti eljáráshoz hasonló módon, de az ecetsav-anhidrid helyett propionsav-anhidridet alkalmazva, N-(3,4,4a,5-tetrahidro-3-oxo-2H-indeno[1,2-c]piridazin-7-il)-propion-amidot kapunk, olvadáspont: 286-289°C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű, ahol a = — jelzés egy egyszeres kötést vagy kettős-kötést jelent,

A jelentése az indeno-piridazin-gyűrűrendszer 7-es helyzetéhez kapcsolódó alábbi csoportok valamelyike;

— adott esetben összesen egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil- (1-4 szénatomos) alkil- vagy fenil-csoporttal szubsztituált, egyik nitrogénatomján keresztül kapcsolódó 2 vagy 3 nitrogénatomot tartalmazó, 5 tagú hetero-aromás csoport, amely adott esetben két szomszédos szénatomján egy benzol- vagy egy ciklohexán-csoporttal lehet kondenzálva, vagy

— piperidino-, piperazino-, pirrolidino-, morfolino- vagy tiomorfolino-csoport, melyek adott esetben egy hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil vagy piridil-csoporttal lehetnek szubsztituálva; vagy

— 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport, ahol az alkilrész adott esetben egy amino-csoporttal lehet helyettesítve; vagy

— 1,4-dioxo-8-azaspiro [4,5] dekan-8-il-csoport; vagy

— 1-6 szénatomos alkanoil-amino-csoport

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (V) általános képletű — ahol A jelentése a tárgyi körben megadott — vegyületet hidrazinnal reagáltatunk, és kívánt esetben az így kapott, olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol a — jelzés egy egyszeres kötést jelent, dehidrogénezés útján átalakítjuk egy olyan (I) általános képletű vegyületté, ahol a — jelzés kettőskötést jelent. (Elsőbbsége: 1983. 04. 22.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (III) általános képletű — ahol R_i jelentése, 1-4 szénatomos alkil-csoport és a — jelzés jelentése az 1. igénypontban megadott — vegyületek

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált (V) általános képletű vegyületet alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1983. 04. 22.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2,4,4a,5-tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-il)-3H-indeno-[1,2-c]piridazin-3-on és 2,4,4a,5-tetrahidro-7-(butil-amino)-3H-indeno-[1,2-c]piridazin-3-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

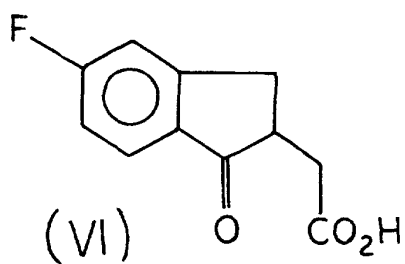
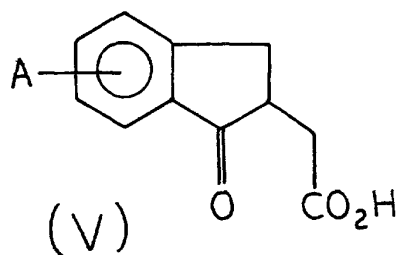
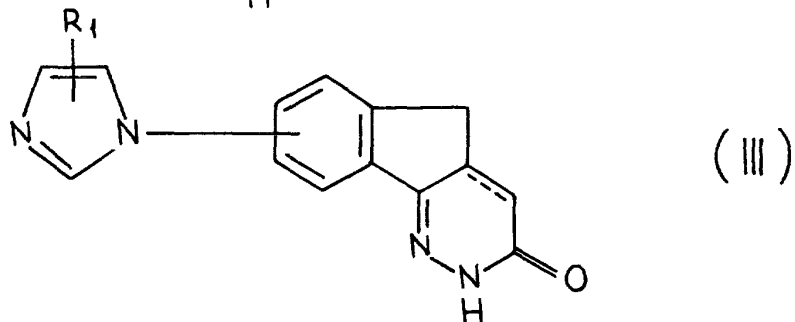
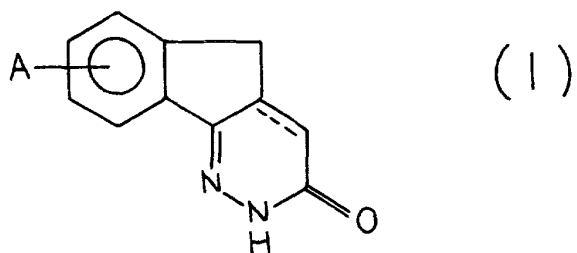
(Elsőbbsége: 1984. 02. 02.)

4. Eljárás főként a szívizom összehúzódó-képességét megnövelő vagy a vérnyomást csökkentő hatású gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű indeno-piridazinont, ahol a ----- jelzés és A jelentése az 1. igénypontban megadott, a gyógyszerkészítésnél szokásos oldó-, vivő-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával, ismert módon orális vagy parenterális gyógyászati készítményé alakítunk.

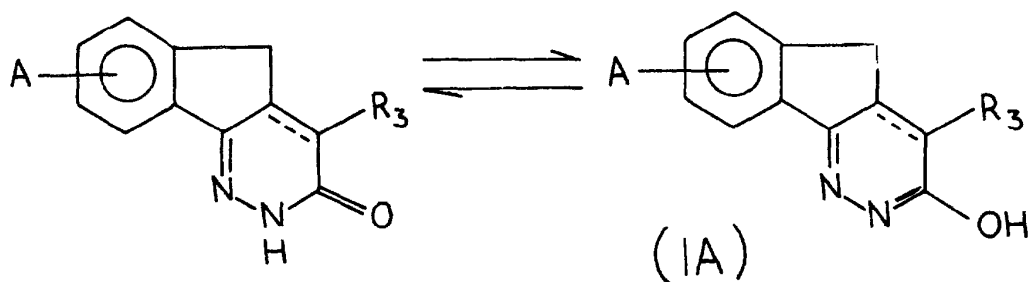
(Elsőbbsége: 1983. 04. 22.)

1 lap képletekkel

Int.Cl. C 07 D 403/04, C 07 D 401/04, C 07 D 237/26, C 07 D 417/04,
C 07 D 413/04, A 61 K 31/50



A-reakcióegyenlet



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 7530. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod