

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

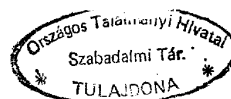
(11) (13)
195193 B

(22) A bejelentés napja: 85.07.10 (21) 2670/85
(33) GB:
(32) 84.07.27.
(31) 8419253

(51) Int.Cl.
C 07 D 237/26
C 07 D 237/36
A 61 K 31/50

(41) (42) A közzététel napja: 1986.07.28.

(45) Megjelent: 1989.10.09.



(72) Feltalálók:
CIGNARELLA Giorgio, GANDOLFI Carme-
lo A., TOFANETTI Odoardo, CIPOLLA Pier-
vitto, TOGNELLA Sergio, Milánó, IT

(71) Bejelentő:
Boehringer Biochemia Robin S. p. A.,
Milánó, IT

(54) ELJÁRÁS TRICIKLUSOS DIHIDROPIRIDAZINON- SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

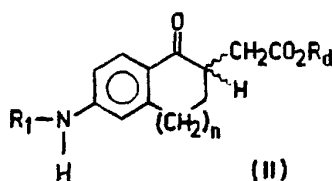
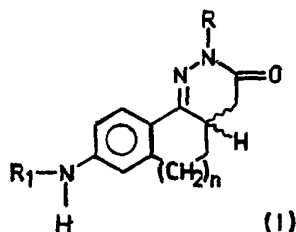
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek racém alakjainak és enantiomerjeinek előállítására.

- Az (I) általános képletben
- n értéke 0, 1 vagy 2;
 - R jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkilcsoport
 - R₁ jelentése hidrogénatom vagy R₃-CO- általános képletű csoport
 - R₃ jelentése adott esetben helyettesített alkilcsoport

Az (I) általános képletű vegyületek racém alakja vagy optikailag aktív enantiomerjeik előállítására egy (II) általános képletű vegyületet — n és R₁, helyettesítők jelentése az előzőekben megadott, R_d jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkilcso-

port — egy (III) általános képletű hidrazin-származékkal — R jelentése az előzőekben megadott — reagáltatnak, majd kívánt esetben az R₁ helyettesítőként hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet az R₃COOH általános képletű sav aktivált formájával reagáltatják, vagy kívánt esetben az R helyettesítőként hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet egy RX általános képletű vegyülettel reagáltatják — R jelentése az előzőekben megadott, X klór-, bróm- vagy jódatom.

A találmány tárgya még az (I) általános képletű hatóanyagot tartalmazó, szív és érrendszerre ható gyógyászati készítmények előállítására is.



A találmány tárgya eljárás triciklusos dihidropiridazinon-származékok, valamint az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati és állatgyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerint előállított vegyületek (I) általános képletében

- n értéke 0, 1 vagy 2;
- R jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkilcsoport;
- R_1 jelentése hidrogénatom, vagy R_3 -CO- általános képletű csoport és
- R_3 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy 1—4 szénatomos alkanoil-tio-csoporttal vagy 1—3 halogénatommal helyettesített lehet.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben n értéke 0, a 4,4a-dihidro-2H,5H-indeno [1,2-c] piridazin-3-on-származékok, és az A gyűrűn lévő amino helyettesítőjük 7-amino-helyettesítő.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben n értéke 1, a 4,4a,5,6-tetrahidro-2H-benzo [h] -cinnolin-3-on-származékok, és az A gyűrűn lévő amino helyettesítőjük 8-amino-helyettesítő.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben n értéke 2, a 2,4,4a,5,6,7-hexahidro-3H-benzo [6,7] cikloheptén [1,2-c] piridazin-3-on-származékok, és az A gyűrűn lévő amino helyettesítőjük 9-amino-helyettesítő.

A találmány tárgyát képezi még az (I) általános képletű vegyületek optikai antipódjainak, azaz enantiomerjeinek, az optikai antipódok racém elegyének és a diasztereoizomerek elegyének előállítására.

A képletrajzokban a B és C gyűrű kapcsolódásánál a CH kötés abszolút konfigurációjának jelölésére jelet alkalmazunk, ha a helyettesítő a B és C gyűrű kapcsolódásához képest β -konfigurációjú, azaz az A és B gyűrű által képezett sík fölött helyezkedik el (exo-konfiguráció); pontozott vonalat alkalmazunk az α -konfiguráció jelölésére, azaz annak jelölésére, hogy a helyettesítő az A és B gyűrűk által képezett sík alatt helyezkedik el (endo-konfiguráció).

A hullámvonal azt jelöli, hogy a helyettesítőnek a B és C gyűrű kapcsolódásához viszonyított sztereokémiai helyzetét nem jelöljük meg, például a racém elegyek esetében.

Ha R , R_1 akirális helyettesítők, az (I) általános képletű vegyület az (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek 1:1 arányú elegye.

Következésképpen, ha R , R_1 királis helyettesítők, a találmány szerint előállított vegyületek racém diasztereoimer izomerek elegyei; ezen elegyek előállítása is a találmány körébe tartozik.

A találmány szerint előállított vegyületek közül előnyösek a következők:

- 4,4a-dihidro-2H,5H-indeno [1,2-c] piridazin-3-on-7-amin;
- 4,4a-dihidro-2H,5H-indeno [1,2-c] piridazin-3-on-7-formamid;

2

4,4a-dihidro-2H,5H-indeno [1,2-c] piridazin-3-on-7-acetamid;

4,4a,5,6-tetrahidro-2H-benzo (h) cinnolin-3-on-8-amin;

5 4,4a,5,6-tetrahidro-2H-benzo (h) cinnolin-3-on-8-acetamid;

4,4a,5,6-tetrahidro-2H-benzo (h) cinnolin-3-on-8-2'-klór-acetamid;

10 2-(n-butyl)-4,4a-5,6-tetrahidro-2H-benzo (h) -cinnolin-3-on-8-amin;

2,4,4a,5,6,7-hexahidro-3H [6,7] cikloheptén [1,2-c] piridazin-3-on-8-amin;

15 2,4,4a,5,6,7-hexahidro-3H-benzo [6,7] cikloheptén [1,2-c] piridazin-3-on-8-acetamid;

2,4,4a,5,6,7-hexahidro-3H-benzo [6,7] cikloheptén [1,2-c] piridazin-3-on-8-benzamid

és az egyes optikai antipódok.

20 A találmány szerinti eljárás értelmében egy (II) általános képletű racém és/vagy optikailag aktív vegyületnek — n és R_1 jelentése az előzőekben megadott, R_d jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkilcsoport — (III) általános képletű hidrazin-származékkal való reagáltatásával — R jelentése az előzőekben megadott — (Ia) és/vagy (Ib) általános képletű vegyületeket — n és R_1 és R jelentése az előzőekben megadott — állítunk elő.

25 Azokat a (Ia) általános képletű vegyületeket, amelyekben R_1 jelentése hidrogénatom, adott esetben egy R_3 CO₂H általános képletű sav aktivált formájával acilezhetjük.

30 Azokat a (Ia) általános képletű vegyületeket, amelyekben R_1 jelentése hidrogénatom, adott esetben egy R_3 CO₂H általános képletű sav aktivált formájával acilezhetjük.

35 A találmány szerinti eljárással racém (II) általános képletű vegyületekből kiindulva racém végterméket nyerünk.

40 A (II) általános képletű vegyületnek a (III) általános képletű hidrazinszármazékkal való reagáltatását oldószeres közegben végezhetjük. Oldószerként alkalmazhatunk 1—4 szénatomos alkoholokat; glikolokat, például etilén-glikolt, propilén-glikolt; étereket, például dimetoxi-etánt, dioxánt, tetrahydrofuránt; vizet; hangyasavat és ecetsavat és ezek elegyeit. A reagenseket ekvimoláris mennyiségben reagáltatjuk és/vagy a hidrazin-származék előzőekben említett oldószerében oldható sóját feleslegben alkalmazzuk.

45 A reagáltatást szobahőmérséklet és az elegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük, a reakcióidő néhány perc és 24 óra közötti. Előnyös oldószer az etanol, előnyös hőmérséklet az elegy forráspontja, az előnyös reakcióidő 30 perc.

50 Az (Ia) általános képletű, R_1 helyettesítőként hidrogénatomot tartalmazó vegyületek adott esetben végrehajtandó acilezését szerves és/vagy szerves bázis jelenlétében, közömbös oldószerben, például diklór-metánban, 1,2-diklór-etánban, benzolban, toluolban, klór-benzolban, dimetoxi-etánban, tetrahydrofuránban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, piridinben, dimetil-anilinben, N,N-dietyl-acetamidban végezhetjük az

55

60

65

$R_3\text{-CO}_2\text{H}$ általános képletű karbonsav ismert aktivált formáival.

Előnyös aktivált formák a sav-kloridok, savanhidridek és vegyes anhidridek.

Szervetlen bázisként használhatunk alkálifém- és alkáliföldfém-hidrogén-karbonátokat és -karbonátokat.

Szerves bázisként alkalmazhatunk tercier-aminokat, például trietil-amint, tributil-amint, piridint, kollidint, dimetil-anilint, dietil-anilint. A reagáltatást az acilezőszer ekvimoláris mennyiségével vagy feleslegével végezhetjük, 0°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten. A reagáltatást előnyösen szobahőmérsékleten végezzük.

A dihidropiridazinon gyűrűn R helyettesítőként hidrogénatomot tartalmazó vegyületek kívánt esetben végrehajtandó alkilezését megfelelő halogén vegyülettel, közömbös oldószerben, például acetonban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfidban, dimetoxi-etánban, tetrahydrofuranban, benzolban, dietil-acetamidban vagy ezek elegyeiben hajtjuk végre bázis, például kálium-hidroxid, kálium-terc-butilat, kálium-karbonát, $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Na}$, $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{K}$, nátrium-hidrid vagy diizopropil-ditioamid jelenlétében. A reagáltatást -60°C és 80°C közötti hőmérsékleten, néhány perc és 24 óra közötti időtartamon át végezzük. A reagenseket ekvimoláris mennyiségben vagy feleslegben alkalmazzuk.

Az új (II) általános képletű vegyületeket többlépéses eljárással állítjuk elő. Egy (IV) általános képletű vegyületet — n értéke az előzőekben megadott, R_a jelentése 1—3 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport; trifluor-metil-csoport, fenilcsoport vagy benzil-oxi-csoport — in situ létrehozott glioxilsavval vagy annak észterével reagáltatva (V) általános képletű vegyületet állítunk elő. Az (V) általános képletben R_a , R_b és n jelentése az előzőekben megadott.

Az (V) általános képletű vegyületet ezután (VI) általános képletű vegyületté redukáljuk. A (VI) általános képletben R_a jelentése az előzőekben megadott, R'_2 hidrogénatom, rövidszénláncú acilcsoport, előnyösen acetyl-csoport, trifluor-acetyl-csoport, benzoilcsoport, benzil-oxi-karbonil-csoport, amelyek adott esetben lehidrolizálhatók, és így a kapott szabad aminocsoport adott esetben ismert módszerrel más helyettesített aminocsoporttá alakítható, például az $R_3\text{CO}_2\text{H}$ általános képletű savak aktivált formáival acilezhető.

A glioxilsav-észterek ismert vegyületek, amelyek in situ előállíthatók borkősav és borkősav-észterek lúgos perjodáttal savas közegben való reagáltatásával. A (IV) általános képletű vegyületek reagáltatását glioxilsav származékokkal (szabadsavval vagy észterrel) vízzel elegyedő oldószerben, például rövidszénláncú alkil-alkoholokban, előnyösen a glioxilsav észterezésére alkalmazott alkohollal azonos alkoholban, dimetoxi-etán-

ban, tetrahydrofuranban, dioxánban vagy ezek elegyeiben végezzük, bázikus katalizátor, például alkálifém-hidroxidok, alkálifém-hidrogén-karbonátok és karbonátok vizes oldatai és/vagy erős, szerves bázisok, például Triton A, tetra-butil-ammónium-hidroxid, piperidin, morfolin, pirrolidin jelenlétében.

A reagáltatást előnyösen -5°C és az elegy visszafolyás hőmérséklete között, előnyösen szobahőmérsékleten végezzük. A reakcióidő néhány perc és néhány nap közötti, de általában nem több 8 óránál és gyakran 3 óra is elegendő a reakció befejeződéséhez. Az (V) általános képletű vegyületek kettős kötéseinek redukálását egyszerűen vizes ecetsavban cinkporral végezzük, 30 percig $80-120^\circ\text{C}$ hőmérsékleten tartva az elegyet.

A redukálást másképpen is elvégezhetjük, szobahőmérsékleten, nyomáson katalitikus hidrogénezéssel, Adam-féle szénhordozós platina- és/vagy palládium-katalizátor jelenlétében. Ezt a megoldást főleg akkor választjuk, ha az aminocsoport acilezésére benzil-oxi-karbonil-csoportot használtunk, így az eljárással egyidőben a kettőskötést redukáljuk, és az aminocsoport védőcsoportját eltávolítjuk.

A (VI) általános képletű vegyületről az aminocsoport acil védőcsoportját, az R'_1 helyettesítőként rövidszénláncú acil, trifluor-acetyl vagy benzoilcsoportot tartalmazó vegyület oldatának tömény ásványi sav oldattal, így hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal vagy $6n\text{ H}_2\text{SO}_4$ -val visszafolyás mellett néhány percig forralva távolítjuk el, a szabad amint lúgos feldolgozással nyerjük ki.

A (IV) általános képletű vegyületeket ismert vegyületekből kiindulva többlépéses eljárással is előállíthatjuk.

Ha a (IV) általános képletben n értéke 0, az eljárás kiindulási anyagául indánt alkalmazzhatunk.

Ha a (IV) általános képletű vegyületben n értéke 1, a megfelelő kiindulási anyag az 1,2,3,4-tetrahydro-naftalin.

Ha a (IV) általános képletű vegyületben n értéke 2, a megfelelő kiindulási anyag a benzo-cikloheptán.

Ennek megfelelően az (V) általános képletű vegyületek előállításának kiindulási vegyületei a (VII) általános képletű biciklusos vegyületek, ahol n értéke az előzőekben megadott. A (IV) általános képletű vegyületek (VII) általános képletű kiindulási anyagokból való előállítása a következő lépések szerint játszódik le:

a) a (VII) általános képletű vegyület Friedel-Crafts reakciója a (VIII) általános képletű acil-kloriddal, R_1 jelentése 2—4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, a (IX) általános képletű vegyületet eredményezi, a képletben n és R_1 jelentése az előzőekben megadott;

b) a (IX) általános képletű ketonok oximjának Beckmann átrendeződése és/vagy adott esetben Schmidt reakciója, amely

szerint azonos ketont hidrogén-azidoldattal kezelünk, így a (X) általános képletű amidokat nyerjük, a képletben R''_1 és n jelentése az előzőekben megadott;

- c) a (X) általános képletű vegyületet (XI) általános képletű vegyületté oxidáljuk, amelynek acil-amino-csoportját kívánt esetben lehidrolizáljuk, és ezután adott esetben a vegyületet trifluor-ecetsav-anhidriddel vagy benzil-oxi-karbonil-kloriddal reagáltatjuk. Így a (IV) általános képletű vegyületeket nyerjük. A fenti reakciók jól ismertek, további magyarázatot nem igényelnek.

Minthogy a benzo-cikloheptán, azaz olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben n értéke 2, nem mindig könnyen hozzáférhető, a megfelelő (IX) általános képletű vegyületet előállíthatjuk 5-oxo-5-fenil-pentánsavból kiindulva is. Ez a vegyület jól ismert, benzolból és glutársavanhidridből állítható elő, Friedel-Kraft reakcióval. Az 1. reakcióvázlatban bemutatott eljárás alkalmas azoknak a (IV) általános képletű vegyületeknek az előállítására is, amelyekben n értéke 0 vagy 1. A kiindulási anyag a 4-oxo-4-fenil-butánsav, benzolból és borostyánkő-savanhidridből Friedel-Kraft reakcióval állítható elő.

A reakcióvázlatban szereplő (XII) általános képletű ω -keto- ω -fenil-alkánsavat, p értéke 1 vagy 2, a megfelelő (XIII) általános képletű m -nitro-vegyületté alakítjuk, majd a keto- és a nitrocsoportot egyidejűleg katalitikusan redukáljuk, így módon a (XIV) általános képletű m -amino-fenil- ω -alkánsavat nyerjük, a képletben P_1 és P_2 jelentése hidrogénatom.

A redukálást adott esetben valamely anhidrid és/vagy vegyes anhidrid jelenlétében is végezhetjük, így a (XIV) általános képletű vegyület acil-amino-származékát nyerjük, amely vegyületben P_1 és P_2 egyike hidrogénatom, a másik acilmaradék.

Kívánt esetben az acilezési reakciót végezhetjük a katalitikus redukálás végén is, így módon olyan (XIV) általános képletű acil-amino-származékot nyerünk, amelyben P_1 és P_2 egyike hidrogénatom, a másik 2-4 szénatomos acilcsoport, előnyösen acetil- vagy trifluor-acetil-csoport; benzoil-, benzil-oxi-karbonil-csoport. Ezt a vegyületet például polifoszorsavban gyűrűzárásnak alávetve a (IV) általános képletű vegyületet nyerjük. Lényegében azonos elv alapján állíthatók elő a 2. reakcióvázlatban ismertetett módon a (IV) általános képletű, R_n helyettesítőként metilcsoportot tartalmazó $n = 0$ értékű vegyületek, a (XVIa) vagy (XVIb) képletű ismert bróm-benzil-származékokból

kiindulva, azokat a (XVIIa) és (XVIIb) általános képletű vegyületek közbeiktatásával, R_f jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, m -acetil-amino-fenil-3-propánsavvá alakítva, majd ezen a vegyületen polifoszorsav alkalmazásával gyűrűzárást végezve. Így 5-acetil-amino-indán-3-ont nyerünk.

- A fenti folyamatokban, így a malonészterek alkilezésében, a hidrolízisnél, amelyet dekarboxilezés követ; és a polifoszorsav katalizátorral végzett gyűrűzárásnál ismert reakciókörülményeket alkalmazunk.

Más eljárás szerint a m -nitro-benzo-sav karbonil-diimidazollal kezelve átalakítható a megfelelő imidazolidná, amelyet magnézium-etilát-monomalonsav -etil-észterrel reagáltatva m -nitro-benzoil-ecetsav-etil-észtert nyerünk.

- Ezt a vegyületet hidrogénezve olyan (XIV) általános képletű vegyületet nyerünk, amelyben p értéke 1. Ezen a vegyületen például polifoszorsav katalizátor alkalmazásával gyűrűzárást végrehajtva olyan (IV) általános képletű vegyületet nyerünk, amelyben n értéke 0.

A találmány szerint előállított vegyületek általában a humán- és az állatgyógyászat területén a szív- és érrendszert védő anyagként használhatók.

- A találmány szerint előállított vegyületek akut toxicitása igen alacsony, terápiás indexük nagyon kedvező.

Az 1. táblázatban egészen végzett akut toxicitási vizsgálatok eredményeit mutatjuk be. A következőkben az 1. táblázatban a vegyületek jelölésére szolgáló számozás magyarázatát adjuk:

- BBR-1507 dl-7-acetil-amino-4,4a-dihidro-2H,5H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on;
BBR-1508 dl-8-acetil-amino-4,4a,5,6-tetrahidro-2H-benzo[h]-cinnolin-3-on;
BBR-1509 dl-8-acetil-amino-2,4,4a,5,6,7-hexahidro-3H-benzo(6,7)-cikloheptén[1,2-c]piridazin-3-on;
BBR-1510 dl-8-amino-4,4a-5,6-tetrahidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-on;
BBR-1511 dl-2-(n-butil)-8-amino-4,4a,5,6-tetrahidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-on;
BBR-1512 dl-7-amino-4,4a-dihidro-2H,5H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on;
BBR-1513 dl-9-amino-2,4,4a,5,6,7-hexahidro-3H-benzo[6,7]cikloheptén[1,2-c]piridazin-3-on;
BBR-1514 dl-8-klór-acetil-amino-4,4a,5,6-tetrahidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-on

A vegyületeket orálisan és intraperitoneálisan adtuk be.

1 táblázat

Vegyület	LD ₅₀ (mg/kg)		Vegyület	LD ₅₀ (mg/kg)	
	os	i. p.		os	i. p.
BBR-1507	>1000	310	BBR-1511	>1000	1000
BBR-1508	>1000	360	BBR-1512	400	200
BBR-1509	>1000	>1000	BBR-1513	700	483
BBR-1510	>1000	610	BBR-1514	>1000	>1000

Valamennyi vegyület nagy aggregálódást gátló aktivitással bír.

Tengerimalacok lemezkében gazdag plazmáját (PRP) alkalmazva, és a lemezkék aggregálódását folyamatosan regisztrálva igazoltuk, hogy a találmány szerint előállított vegyületek in vitro gátolják a lemezkék aggregálódását. A vizsgálathoz Born-féle fénytranszmissziós aggregométert [Born G. V. R. Nature (London) 194, 927 (1962)] alkalmaztunk.

A BBR-1507 — BBR-1514 vegyületeket 10 percig 37°C hőmérsékleten inkubáltuk PRP-ban, mielőtt az aggregálószereket hozzájuk adtuk volna. Aggregálószerként 0,5 μmol/l ADP-t, 8 μg/ml kollagént és 0,625 E/ml trombint alkalmaztunk. A vizsgálatok során 5—15 μg/ml koncentrációban alkalmazva a vizsgálandó vegyületeket, teljes gátlást tapasztaltunk.

Ugyancsak a BBR-1507 — BBR-1513 vegyületeket vizsgáltuk orálisan adagolva egernek, arachidonáttal indukált hirtelen halál kivédésére. A vegyületeket hatásosnak találtuk. BBR-1509, BBR-1511 és BBR-1513 jelölésű vegyületeket 20 mg/kg dózisban alkalmazva azonosan aktívnak találtuk a 200 mg/kg dózisban alkalmazott acetil-szalicilsavval (ASA).

A BBR-1507, 1510, 1512 vegyületek az ASA hatásához képest 30% többlet-hatást mutatnak, a BBR-1508 vegyület 40% többlet-hatást mutat.

A hirtelen halál a humán mortalitás egyik fő tényezője, a szív kamra fibrillációval kapcsolatos akut szív-elégtelenségként határozható meg. Etiológiája ennél sokkal bonyolultabb, összefüggésben lehet érgörccsel,

tromboembóliával, ateroszklerózissal és aritmiával. A tromboxán A₂-t a hirtelen halál kiváltásában mediátornak tekintik érösszehúzó, lemezke aggregáló és aritmiát okozó hatása miatt (lásd a Myers, A.K. és Ramwell P.W., Thromboxane and Sudden death. Proceed. Platelets Prostaglandins and ardiovascular system, Firenze, 1984. február 8—11., 22. oldal szakirodalmi helyen).

A találmány szerint előállított vegyületek a fentieknek megfelelően alkalmasak emlősökben a lemezkék aggregálódásának gátlására, a trombusképződés megelőzésére, és a lemezkék tapadásának csökkentésére.

Ezért a találmány szerint előállított vegyületek hasznosak trombózis és miokardiális infarktus kezelésében és megelőzésében, ateroszklerózis kezelésében és idős betegek megelőzésében az agyi ischaemiás jelenségek megelőzésére, valamint miokardiális infarktust követő hosszútávú kezelésre.

Különösen alkalmasak erre a célra a BBR-1511, 1513 és 1509 vegyületek, amelyek éber, normál és spontán magas vérnyomású patkányoknak 100—200 mg/kg dózisban intraperitoneálisan adagolva is csak igen kis mértékű, 5—8 Hgmm vérnyomás emelkedést okoznak, bár ez a vérnyomás emelkedés tartós.

A BBR-1507, 1508 és 1510 vegyületek ezzel szemben nagyobb mértékű és tartós vérnyomás-emelő hatást okoznak éber, normál vérnyomású és spontán magas vérnyomásos patkányoknak intraperitoneálisan vagy orálisan adagolva.

Amint az a 2. táblázatban látható, a szisztolés középvernyomás csökkenése (BP) hosszantartó és a hatás tartama dóziszfüggő.

2. táblázat

Vegyület	Dózis mg/kg	SHR patkányok		Normál vérnyo- mású patkányok	
		i. p.	p. o.	p. o.	
		ΔBP sziszt. óra	ΔBP sziszt. óra	ΔBP sziszt. óra	
BBR-1507	50	-55	>4		
	12,5	n. t. ^x	-58	5,6	-26 3
	6,25	n. t. ^x	-50	>4	- 8 3
	3,125	n. t. ^x	-25	3	n. t. ^x
	1,56	n. t. ^x	-18	1,5	n. t. ^x
BBR-1508	25	-90	3	-65	4,6 -48 4
	12,5	-50	3	-55	4,6 -20 4
	6,25	n. t. ^x	-30	4	- 8 1,5
	3,125	n. t. ^x	-30	2	inaktív
BBR-1510	12,5	-80	>4	-60	>3 -28 >6
	6,25	-55	1	-40	3,4 n. t. ^x
	3,125	n. t. ^x	-46	2	n. t. ^x
	1,56		-48	1	n. t. ^x

x:n.t. = nem vizsgáltuk

Vérnyomáscsökkentő és értágító hatásuk folytán a találmány szerint előállított vegyületek alkalmasak magas vérnyomásos betegségek, például eszenciális magas vérnyomás, különösképpen a lemezkék fokozott aggregálódásával kapcsolatos magas vérnyomásos tünetek kezelésére.

Valamennyi vegyület közös tulajdonsága a sejtvédőképesség. 20–100 mg/kg dózistartományban jó hatásúnak bizonyulnak gyomor etanol és ASA által kiváltott károsodásának megakadályozására.

Ez a sejtvédő hatás különösen meglepő volt azért, mert a vizsgált vegyületek közül néhány, például különösképpen a BBR-1507, 1508 és 1510 ugyancsak hatásosak a karra-genin által indukált talp ödéma csökkentésében. A vegyületeket orálisan, 20, 60 és 200 mg/kg dózisban adagolva vizsgáltuk, valamivel (1,5–2-szer) aktívabbnak találtuk őket, mint az ASA-t.

A BBR-1509 és BBR-1514 vegyületek hatástalanok, a BBR-1513 vegyület alig hatásos a talp ödéma csökkentésében, bár valamennyi vegyület a lemezke aggregálódás gátlásában

mind in vivo, mind in vitro legalább olyan aktív, mint az ASA (lásd az előző vizsgálatokat).

Ezek a vizsgálatok valószínűsítik, hogy a találmány szerint előállított vegyületek hatásának mechanizmusa nem a ciklooxygenáz enzimek gátlása. A találmány szerint előállított vegyületek biológiai profilja, beleértve a vérnyomáscsökkentő és értágító hatást, az in vitro és in vivo aggregálódást gátló hatást és a sejtvédő hatást, prosztaciklin-mimetikus hatást jeleznek.

A találmány szerint előállított vegyületek ezért a perifériás keringés zavarainak kezelésében is hasznosak, így például olyan betegségek kezelésében is hasznosak, így például olyan betegségek kezelésében és megelőzésében, mint a visszérgyulladás, máj-vese tünetegyüttes, nem obstruktív bélfodor inschémia, izületi gyulladás és a láb ischémias fekélyesedése.

A találmány szerint előállított vegyületek adagolhatók orálisan intravénásan, szubkután, intramuszkulárisan és a végbelen át. Veszélyhelyzetekben előnyös az intravénás adagolás.

Az alkalmazott dózis 0,5–100 mg/kg/nap a beteg állapotától, súlyától, korától és az adagolás módjától függően.

Mint azt az előzőekben ismertettük, a találmány szerint előállított vegyületek embernek vagy állatnak is adagolhatók különféle kiszerezési formákban, például orálisan tabletta, kapszula vagy folyadékok formájában, végbélen át kúpok formájában; parenterálisan, szubkután vagy intramuszkulárisan, ezek közül veszélyhelyzetekben az intravénás adagolás előnyös. Tartós hatás elérésére a találmány szerinti vegyületek steril implantátumok formájában is használhatók. A gyógyászati és állatgyógyászati készítmények a találmány szerinti vegyületet tartalmazzák hatóanyagként, a készítmények előállítása szokásos módon, szokásos, gyógyászati célra alkalmas hordozó és/vagy segédanyagok alkalmazásával történik.

Intravénás injekciók vagy infúziók céljára például steril vizes izotóniás oldatok előnyösek. Szubkután vagy intramuszkuláris injekciók készítésére steril vizes vagy nemvizes oldatok vagy szuszpenziók alkalmazhatók; anyagot tartalmazó vagy a hatóanyaggal impregnált szilikongumi kapszula alkalmas.

Szokásos hordozó- vagy hígítóanyagok például a víz, zselatin, laktóz, dextróz, szacharóz, mannit, szorbit, cellulóz, talkum, sztearinsav, kalcium- vagy magnézium-sztearát, glikol, keményítő, gumiarabikum, tragantgyanta, algininsav vagy alginátok, lecitin, poliszorbit, növényi olajok, stb.

A következőkben a találmányt példákban mutatjuk be.

1. példa

1 g dl-[1-oxo-5-amino-indán-2-il]-ecetsav 20 ml etanolban készült oldatához hozzáadunk 0,26 ml 90%-os hidrazin-hidrárt oldatot. Az elegyet két órán át visszafolyás mellett forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A kivált kristályokat kiszűrjük. Ily módon 0,87 g dl-7-amino-4,4a-dihidro-2H,5H-indeno[1,2-c]piridazin-3-ont nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 235°C (bomlik). I.R. 3200, 3280, 1650 cm⁻¹.

H-NMR (DMSO/TMS) 10,4 (s, 1H, N=NH); 6,4–7,4 (m, 3H, Ar); 5,6 (s, 2H, NH₂); 2,4–3,6 (m, 5H, CH₂-CH-CH₂) ppm.

2. példa

1 g n-butil-hidrazin-hidrogén-kloridból és 0,82 g kálium-acetátból készült n-butil-hidrazin-acetát 15 ml etanolos oldatát hozzáadjuk 0,9 g dl-[6-amino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naft-2-il]-ecetsav-etil-észter 15 ml etanolban készült oldatához. Az elegyet 3 órán át 60°C hőmérsékleten tartjuk, majd az etanol felesleget vákuumban ledesztilláljuk róla. A visszamaradó anyagot etil-acetát és 5%-os vizes dikálium-hidrogén-foszfát között osztjuk meg. A szerves fázisokat egyesítjük, víz-

zel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szárazra pároljuk.

A visszamaradó anyagot metanolból kristályosítva dl-2-n-butil-8-amino-4,4a,5,6-tetrahidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ont nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 140–142°C. IR: 3450, 3330, 1670 cm⁻¹.

H-NMR (CDCl₃/TMS) = 8 (d, 1H); 6,6 (d, 2H); 3,7–3,9 (m); 2,1–2,9 (m); 1,8 (m).

3. példa

3 g dl-8-amino-4,4a,5,6-tetrahidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-on és 5,7 g n-butil-bromid 75 ml acetonban készült oldatát 5 g finoman porított kálium-karbonát jelenlétében visszafolyás mellett forraljuk. Az elegyet leszűrjük, az acetont lepároljuk róla, majd a visszamaradó anyagot víz és etil-acetát között megosztjuk. A szokásos feldolgozási móddal 3,9 g nyersteget kapunk, amelyet metanolból kristályosítva dl-2-n-butil-8-amino-4,4a,5,6-tetrahidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ont nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 141–142°C.

Hasonlóképpen 7-amino-indeno-piridazin-3-on-származékokból és 9-amino-benzo-ciklohepten-piridazin-3-on-származékokból a következő vegyületeket nyerjük: dl-2-n-butil-7-amino-4,4a-dihidro-2H,5H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on;

dl-2-n-butil-7-acetil-amino-4,4a-dihidro-2H,5H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on;

dl-2-n-butil-9-amino-2,4,4a,5,6,7-hexahidro-3H-benzo[6,7]cikloheptén[1,2-c]piridazin-3-on, op.: 97–98°C;

dl-2-n-butil-9-acetil-amino-2,4,4a,5,6,7-hexahidro-3H-benzo[6,7]cikloheptén[1,2-c]piridazin-3-on.

4. példa

1,05 g hidrazin-hidrogén-kloridból és 2 g kálium-acetátból előállított hidrazin-acetát 20 ml etanolban készített oldatát hozzáadjuk 2 g [5-acetil-amino-1-oxo-indán-2-il]-ecetsav etanolos oldatához. Az elegyet visszafolyás mellett 1,5 órán át forraljuk majd 2 órán át 0 és 5°C közötti hőmérsékleten tartjuk. A kivált kristályokat kiszűrjük. Ily módon 1,85 g dl-7-acetil-amino-4,4a-dihidro-2H,5H-indeno[1,2-c]piridazin-3-ont nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 315°C.

I.R. 3200, 1700, 1650 cm⁻¹; H-NMR (DMSO/TMS) = 10,8 (s, 1H); 10,1 (s, 1H); 7,4–7,8 (m, 3H, Ar); 2,4–3,3 (m, 5H); s, 3H, CH₃CO).

5. példa

3,27 g dl-6-acetil-amino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naft-2-il-ecetsav 60 ml etanolban készült oldatát 1 ml 90%-os hidrazin-hidráttal reagáltatjuk és az elegyet 3 órán át visszafolyás mellett forraljuk. A reakcióelegyet 0–5°C-ra hűtjük, a csapadékot kiszűrjük, és aceton, etanol elegyből átkristályosítjuk. 8-acetil-amino-4,4a,5,6-tetrahidro-2H-ben-

zo [h]cinnolin-3-ont nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 284°C.

I.R. 3100, 1700, 1650, cm^{-1} ; H-NMR (DMSO/TMS) = 11,4 (s, 1H); 10,4 (s, 1H); 7,8–8,5 (m, 3H, Ar).

2,55 g kapott vegyület 38 ml 4n hidrogén-kloridban készült szuszpenzióját visszafolyás mellett forraljuk az oldódás bekövetkeztéig. 2,5 óra elteltével az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, etil-acetáttal extraháljuk a reagálatlan anyagok eltávolítására. A vizes fázist pH = 8,5-re lúgosítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, és szokásos módon feldolgozzuk. Ily módon 8-amino-4,4a,5,6-tetrahidro-2H-benzo [h]cinnolin-3-ont nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 277°C.

I.R. 3180, 3130, 1670 cm^{-1} .

H-NMR (DMSO/TMS): 10,8 (s, H); 7,8–6,3 (m, 3H, Ar); 5,5 (széles s, 2H, NH_2).

6. példa

Az 5. példa szerinti eljárásban dl-7-acetil-amino-1-oxo-benzo-cikloheptán-2-il-ecetsavat alkalmazva a következő dihidropiridazinonokat nyerjük:

dl-9-acetil-amino-2,4,4a,5,6,7-hexahidro-3H-benzo [6,7]cikloheptén [1,2-c]piridazin-3-on, op.: 253–256°C (etanol); IR = 3200, 1700, 1650 cm^{-1} .

DMSO- d_6 /TMS: 10,6 (s, 1H); 9,9 (s, 1H); 7,2 (m, 3H, Ar); 1,8 (s, 3H, CH_3CO).

dl-9-amino-2,4,4a,5,6,7-hexahidro-3H-benzo [6,7]cikloheptén [1,2-c]piridazin-3-on, op.: 212–214°C;

IR = 3420, 3340, 3200, 1700 cm^{-1} .

DMSO- d_6 /TMS: 10,8 (s, 1H); 6,4–7,4 (m, 3H, Ar); 5,3 (s, 2H, NH_2).

7. példa

1,1 g dl-7-amino-4,4a-dihidro-5H-indeno [1,2-c]piridazin-3-on 25 ml toluolban készült oldatát 0,65 g trietil-aminnal és 0,735 g klór-acetil-kloriddal reagáltatjuk. A reakcióelegyet 6 órán át 50°C hőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután lehűtjük és vízzel megosztjuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot DMF-víz elegyből kristályosítjuk, így módon 1,05 g dl-7- α -klór-acetil-amino-4,4a-dihidro-2H,5H-indeno [1,2-c]piridazin-3-ont nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 200°C.

I.R. = 3200, 1725, 1640, 1550 cm^{-1} .

H-NMR (DMSO/TMS): 10,8 (s, 1H); 7,5–8 (m, 3H, Ar); 4,4 (s, 2H, CH_2Cl).

0,5 g fenti vegyület 8 ml DMF-ban készült oldatához 0,4 g kálium-tio-acetátot adunk, és az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 25 ml vízzel meghígítjuk. A csapadékot kiszűrjük és acetontól kristályosítjuk. Így módon 0,42 g dl-7-acetil-tio-acetil-amino-4,4a-dihidro-2H,5H-indeno [1,2-c]piridazin-3-ont nyerünk.

I.R. = 3200, 1720, 1641, 1550, 1230 cm^{-1} .

8

H-NMR: 10,8 (s, 1H); 10,1 (s, 2H); 7,4–7,8 (m, 3H, Ar); 4,2 (s, 2H); 2 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$).

8. példa

A 7. példa szerinti eljárással α -klór-propionil-klorid és benzol-szulfonil-klorid alkalmazásával a következő vegyületet nyerjük:

7- α -klór-propionil-amino-4,4a-dihidro-2H,5H-indeno [1,2-c]piridazin-3-on, op.: 250°C;

9. példa

11,8 g acetyl-klorid, 24 g indán és 100 ml száraz benzol elegyéhez keverés közben 5–8°C hőmérsékleten hozzácepegtetünk 25 g vízmentes alumínium-trikloridot. A keverést ezen a hőmérsékleten 6 órán át folytatjuk, amíg a hidrogén-klorid fejlődés meg nem szűnik, majd az elegyet 200 g jég és 100 ml 6n hidrogén-klorid hozzáadásával a vizes és szerves fázis között megosztjuk. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist benzollal extraháljuk. A szerves benzolos rétegeket összegyűjtjük, semlegesre mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószerfelesleget vákuumban lepároljuk. A visszamaradó 28,5 g anyagot 128 Pa vákuumban desztilláljuk, és a 80–85°C forráspontú frakciókat összegyűjtjük, így módon 16 g 5-acetil-indánt nyerünk.

I.R. = 1680 cm^{-1} .

H-NMR (CDCl_3 /TMS): 7,1–7,8 (m, 3H, Ar); 2,9 (t, 4H); 2,55 (s, 3H, CH_3); 1,9–2,4 (m, 2H).

15 g 5-acetil-indán 50 ml etanolban készült oldatához hozzáadjuk 15 g hidroxil-amin-hidrogén-klorid és 21,5 g kálium-acetát 50 ml etanolban készült oldatát, majd az elegyet 20 percig visszafolyás mellett forraljuk. Az oldószer feleslegét vákuumban lepároljuk, és az elegyet vízzel meghígítjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük. Így módon 15,01 g 5-acetil-indán-oximot nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 104°C.

I.R. = 3200 cm^{-1} .

H-NMR (CDCl_3 /TMS): 8,15 (s, 1H, N-OH);

13,8 g fenti oximot 140 ml piridinben oldunk, az oldatot 0–2°C hőmérsékletre hűtjük és keverés közben 18 ml benzol-szulfonil-kloridot adunk hozzá. A keverést 3 órán át folytatjuk, majd az elegyet 0,7 kg jég és 450 ml 6n hidrogén-klorid elegyére öntjük.

A kivált csapadékot kiszűrjük, vákuumban szárítjuk, majd vizes etanolból kristályosítjuk. Így módon 11,2 g 5-acetil-amino-indánt nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 61°C.

I.R.: 3250, 1660 cm^{-1} .

60 H-NMR (CDCl_3 /TMS): 7,6–7,9 (m, 1H, NH); 7,1–7,5 (m, 3H, Ar).

11 g acetyl-amino-indánt 30 ml jégcect és 8,4 ml ecetsavanhidrid elegyében oldunk, és hozzácepegtetjük 8,4 g krómsavanhidrid 14,7 ml ecetsavban és 3,7 ml vízben készült

65

oldatát. Az adagolást keverés mellett 5–10°C hőmérsékleten végezzük. Az elegyet ezután további 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vizes nátrium-hidrogén-szulfittal elbontjuk az oxidálószer felesleget, és az elegyet 250 g 1:1 arányú jég-víz elegyre öntjük. A kivált kristályokat kiszűrjük, majd etanolból kristályosítjuk. Ily módon 7,8 g 5-acetil-amino-indán-1-ont nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 168°C.

I.R.: 3250, 1690 cm^{-1} .

H-NMR (CDCl_3/TMS): 8,05 (s, 1H, NH); 7,2–7,8 (m, 3H, Ar); 2,5–3,3 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2,2 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$).

11,3 g nátrium-perjodáttól és 1,3 ml kén-savból előállított perjódsav 75 ml vízben készült (0–2°C-os kevert oldatához hozzáadjuk 8 g borkősav 20 ml vízben készült lehűtött oldatát. Ily módon in situ glikolsavat állítunk elő.

Ehhez az elegyhez, a hőmérsékletet 20–24°C-on tartva, hozzáadunk 75 ml etanolban és 86,5 ml 2,75 n vizes nátrium-hidroxidban lévő 5 g 5-acetil-amino-indán-1-ont. Az elegyet további 15 órán át keverjük, majd a kivált anyagot kiszűrjük. Az eluátumot 2n kén-savval megsavanyítjuk. Ily módon 2,5 g kristályos 5-acetil-amino-1-oxo-indán-2-ilidén-ecetsavat nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 255–258°C.

H-NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$): 10,7 (2, 1H, NH); 6,4–6,8 (m, 1H, $=\text{C}'$); 2 (s, H

3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$).

2,25 g fenti vegyület 25 ml 80%-os vizes ecetsavban készült, 100°C hőmérsékletre melegített oldatához részletekben hozzáadunk 1,65 g cinkport. A keverést még 45 percig folytatjuk. A szervetlen anyagot a reakcióelegyből kiszűrjük, és 25 ml 80%-os meleg, vizes ecetsavval mossuk. Az eluátumokat gyűjtjük, az ecetsav felesleget vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó vizes fázist etil-éterrel extraháljuk. A szokásos feldolgozás után 1,65 g 5-acetil-amino-1-oxo-indán-2-il-ecetsavat nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 178–180°C.

I.R. = 3330, 1690, 1550 cm^{-1} ;

H-NMR (DMSO/TMS): 6,3–8,3 (m, 4H, Ar és NH); 3,15 (t, 2H, CH_2); 2,75 (t, 2H, CH_2); 2,2 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$).

0,5 g fenti vegyületet 2,5 ml tömény hidrogén-kloridban oldunk és az elegyet 20 percig visszafolyás mellett forraljuk. Ezután az elegyet 10°C-ra hűtjük és 2n nátrium-hidroxiddal pH = 4 értékre állítjuk. A csapadékot kiszűrjük. Ily módon 0,39 g 5-amino-1-oxo-indán-2-il-ecetsavat nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 192–194°C.

I.R. 3300–3400, 1690 cm^{-1} .

10. példa

A 9. példa szerinti eljárással, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalint alkalmazva a következő vegyületeket nyerjük:

- 5 6-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin, forráspont: 88–90°C/25,6 Pa;
6-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-oxim, olvadáspont: 104–105°C (etanol);
10 6-acetil-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin, olvadáspont: 105–106°C (vizes etanol);
6-acetil-amino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalin, olvadáspont: 123–124°C;
6-acetil-amino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naft-2-ilidén-ecetsav, olvadáspont: 223–225°C
15 6-acetil-amino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naft-1-il-ecetsav; olvadáspont: 195–197°C;
6-amino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naft-1-il-ecetsav.

20 11. példa

70 ml 1 mól/l-es kloroformos NH_3 oldatot hozzáadunk 20 ml kloroformban oldott 5 g 6-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalinhoz, és az elegyhez keverés közben 40 perc alatt hozzáadunk 2,5 ml kén-savat ($d = 1,84$). Az elegyet további 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd vízzel, 10%-os vizes dikálium-hidrogén-foszfáttal, majd ismét vízzel mossuk, amíg a mosófolyadék semlegessé válik. A szerves fázist kalcium-kloridon szárfítjuk, az oldószert vákuumban lepároljuk. Ily módon 4,65 g 6-acetil-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalint nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 105,5–106°C.

- 35 I.R. = 3150, 1670 cm^{-1} ;
H-NMR 10,1 (s, 1H, NH); 7,1–8,0 (m, 3H, Ar); 1,7–3,1 (m+s, 11H).

Hasonló módon, 5-acetil-indánból kiindulva 5-acetil-amino-indánt nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 62°C.

40

12. példa

60 g glutársavanhidrid 140 ml benzolban készült oldatát hozzáadjuk 152 g alumínium-triklorid 200 ml benzolban készült, 5–10°C-ra hűtött, kevert szuszpenziójához. 30 g így kapott 4-benzoil-butánsavat (o.p. 124–126°C) hozzáadunk 60 ml salétromsav és 6 ml kén-sav –15°C-ra hűtött kevert elegyéhez. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 450 g jégre öntjük. A kristályos csapadékot kiszűrjük. Ily módon 21,7 g 4-(m-nitro-benzoil)-butánsavat nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 135–137°C. Ezt a vegyületet 500 ml ecetsavban és 30 ml ecetsavanhidridben oldjuk, és 65°C hőmérsékleten 3 g szénhordozós, 10% fémtartalmú palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük a reakcióelegyből, az eluátumot vákuumban 50 ml-re töményítjük, majd 150 ml vízzel meghígítjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük, majd vizes etanolból kristályosítjuk. Ily módon 16,8 g 5-(m-acetil-amino-fenil)-pentánsavat nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 137–138°C.

65

17

Ezt az oldatot hozzáadjuk 110 ml 85% foszfor-pentoxid tartalmú, 100°C-os polifoszorsav oldathoz. Az elegyet 3 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd 500 g jeges vízre öntjük. A vizes fázist metilén-dikloriddal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, 5%-os vizes nátrium - hidrogén - karbonát-oldattal semlegesre mossuk, nátrium - szulfáton szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot etanolból kristályosítjuk. Ily módon 8,23 g 7-acetil-amino-benzo-cikloheptán-1-ont nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 115–116°C.

I.R. = 3300, 1650, 1600 cm^{-1} .

H-NMR (CDCl_3/TMS): 7,2 (m, 3H, Ar); 2,2–3,0 (m, 8H); 1,8 (s, 3H, CH_3CO).

In situ glioxilsavat állítunk elő a következő módon: 9,8 g nátrium-perjodát és 1,25 ml kénsav reagáltatásával előállított perjód-savat 72 ml vízben oldunk, és a 0–2°C hőmérsékletű elegyhez keverés közben hozzáadjuk 9,4 g borkősav 27 ml vízben készült lehűtött oldatát. Ezután az elegyhez 6,5 g 7-acetil-amino-benzo-cikloheptán-1-ont, 170 ml 2,75 n vizes nátrium-hidroxidot és 160 ml etanolt adunk, és a reakcióelegy hőmérsékletét 16 órán át 20–24°C-on tartjuk.

Az elegyet 250 ml vízzel meghígítjuk, és a reagálatlan anyag eltávolítására etil-éterrel mossuk. A vizes fázist 4n kénsavval megsavanyítjuk, ezzel a sárga csapadék kiválását teljessé tesszük. A kapott csapadékot kiszűrjük, majd etanolból kristályosítjuk. Ily módon 6,15 g 7-acetil-amino-1-oxo-benzo-cikloheptán-2-ilidén-ecetsavat nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 240–243°C.

I.R. 3300, 1720, 1650 és 1600 cm^{-1} .

H-NMR ($\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$): 10,2 (s, 1H, NH); 7,4–7,6 (m, 3H, Ar); 6,6 (s, 1H, =C); 2,4–3,6

H
(m, 6H); 2,0 (s, 3H, CH_3CO).

6 g 7-acetil-amino-1-oxo-benzo-cikloheptán-2-il-ecetsav 70 ml 80%-os vizes ecetsavban készült szuszpenzióját 100°C-ra melegítjük, majd keverés közben 5,3 g cinkport adunk hozzá. A keverést további 1 órán át folytatjuk. A szervetlen anyagokat az elegyből kiszűrjük, majd 70 ml meleg, 80%-os vizes ecetsavval mossuk. Az eluátumokat összegyűjtjük, és az ecetsavat vákuumban lepároljuk róla. A visszamaradó vizes fázist etil-éterrel extraháljuk, az egyesített extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert lepároljuk. A kapott nyerste-terméket hexán-etil-éter eleggyel eldörzsöljük. Így 5,1 g 7-acetil-amino-1-oxo-benzo-cikloheptán-2-il-ecetsavat nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 198°C.

6n vizes hidrogén-kloriddal, a visszafolyás hőmérsékletén végzett hidrolizálással

10

18

4,2 g 7-amino-1-oxo-benzo-cikloheptán-2-il-ecetsavat nyerünk.

13. példa

5 A 12. példa szerinti eljárással, 4-benzoil-butánsav helyett 3-benzoil-propionsavat alkalmazva a következő köztermékeket nyerjük:

10 3-(m-nitro-benzoil)-propionsav;
3-(m-acetil-amino-fenil)-butánsav;
6-acetil-amino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin.

14. példa

15 8,58 g magnézium-etilát 40 ml száraz tetrahydrofuránban készült szuszpenziójához keverés közben, nitrogén-atmoszférában hozzácsöpögtetjük 19,8 g malonsav-monoetil-észter 50 ml száraz tetrahydrofuránban készült oldatát. A keverést addig folytatjuk, amíg a reagens teljesen feloldódik.

20 16,8 g karbonil-diimidazol 40 ml száraz THF-ban készült oldatához 0–5°C-on keverés közben 20 perc alatt hozzáadjuk 16,7 g m-nitro-benzo-sav 40 ml száraz THF-ban készült oldatát. A kapott m-nitro-benzoil-imidazolid-oldatot ezután hozzáadjuk az előzőekben külön elkészített magnézium-monomalonsav-etil-észter komplex kevert oldatához. Ezt az adagolást 10 perc alatt végezzük el, majd a keverést még egy órán át folytatjuk.

30 A reakcióelegyet ezután 400 ml 10%-os vizes nátrium-dihidrogén-foszfát-oldatba öntjük, és a kapott csapadékot kiszűrjük. Ily módon 12,2 g m-nitro-benzoil-ecetsav-etil-észtert nyerünk.

35 Az így kapott vegyület 250 ml ecetsavban és 12 ml trifluor-ecetsavanhidridben készült oldatát a 12. példa szerint hidrogénezük. Az így kapott 3-(m-trifluor-acetil-amino-fenil)-propionsavon ezután polifoszorsav jelenlétében gyűrűzárást hajtunk végre. Ily módon 5-trifluor-acetil-amino-indán-1-ont nyerünk.

15. példa

45 A 12. példa szerinti eljárásban 5-(trifluor-acetil-amino)-indán-1-ont alkalmazva a következő vegyületeket nyerjük:

50 5-trifluor-acetil-amino-1-oxo-indán-2-ilidén-ecetsav;
5-trifluor-acetil-amino-1-oxo-indán-2-il-ecetsav;
55 dl-7-trifluor-acetil-amino-4,4a-dihidro-2H,5H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on, olvadáspont: 234°C, amelyet 1n kénsavval hidrolizálva dl-7-amino-4,4a-dihidro-2H,5H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on nyerünk.

16. példa

60 5,8 g dl-6-acetil-amino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il-ecetsav 90 ml etanolban készült kevert szuszpenziójához hozzáadjuk 2,69 g (R)-(+)-1-fenil-etil-amin 30 ml etanolban készült oldatát. Az elegyet 60°C-ra melegítjük, hogy a reagensek teljesen feloldódja-

65

nak, majd az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Az oldatból kiváló 4,6 g rózsaszín kristályos anyagot kiszűrjük, majd etanolból kétszer átkristályosítjuk. Ily módon 2,8 g (+)-6-acetil-amino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il-ecetsav-(R)-(+)-1-fenil-etil-ammóniumsót nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 195°C.

A kapott sót vízben oldjuk, majd 2n hidrogén-kloriddal kezeljük. A kapott csapadékot kiszűrjük. Így (+)-6-acetil-amino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il-ecetsavat nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 195°C.
 $[\alpha]_D^{20} = +23,2^\circ$ (DMSO)

A fenti eljárásban (S)-(-)-1-fenil-etil-aminot alkalmazva a (-)-6-acetil-amino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il-ecetsavat nyerjük. A kapott termék olvadáspontja 193°C.
 $[\alpha]_D^{20} = -22,75^\circ$ (DMSO)

17. példa

5,36 g (1R,2S)-(-)-efedrin és 8 g dl-(5-acetil-amino-1-oxo-indán-2-il)-ecetsav 24 ml etanolban készült szuszpenzióját visszafolyás mellett forraljuk, hogy a reagensek teljesen feloldódjanak.

Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd a kivált kristályos anyagot kiszűrjük. A kapott 6,09 g anyagot etanolból háromszor kristályosítva tiszta (-)-5-acetil-amino-1-oxo-indán-2-il)-ecetsav-(1R,2S)-efedrini um sót nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 160–162°C.

A kapott sót vízben oldjuk, és 2n kénsavval kezeljük. Így (-)-(1-oxo-5-acetil-amino-indán-2-il)-ecetsavat nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 190–192°C.
 $[\alpha]_D = -31,1$ (DMSO)

Ebben az eljárásban (1S,2R)-(+)-efedrinit alkalmazva (+)-(1-oxo-5-acetil-amino-indán-2-il)-ecetsavat nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 191–192°C.
 $[\alpha]_D = +32$ (DMSO)

18. példa

1,1 g (+)-6-acetil-amino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il-ecetsav-(R)-(+)-1-fenil-etil-ammóniumsó 50:50 arányú etanol-víz elegyben készült oldatához 0,32 ml 90%-os hidrazin-hidráttal adunk, majd az elegyet 2 óráig visszafolyás mellett forraljuk.

Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a kapott kristályos csapadékot kiszűrjük. Így 0,72 g (-)-8-acetil-amino-2H,5H-4,4a,5,6-tetrahidro-benzo[h]cinnolin-3-ont nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 283–288°C.
 $[\alpha]_D^{20} = -153^\circ$ (DMSO);
 DMSO-d₆-TMS δ 11,4 (S, 1H, =N-NH).

Hasonló eljárással, (Z)-(1-oxo-5-acetil-amino-indán-2-il)-ecetsav-(-)-efedrini um sóból kiindulva (-)-7-acetil-amino-4,4a-dihidro-2H,5H-indeno[1,2-c]piridazin-3-ont nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 307°C.
 $[\alpha]_D = -93^\circ$ (DMSO)

19. példa

A 4. és 5. példák szerinti eljárásban a következő, a 16. és 17. példák szerint előállított optikailag aktív savakat alkalmazva:

- 5 -6-acetil-amino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il-ecetsav,
 - (5-acetil-amino-1-oxo-indán-2-il)-ecetsav;
 - (7-acetil-amino-1-oxo-benzo-cikloheptán-2-il)-ecetsav; a következő vegyületeket nyer-
- 10 jük:
 - (-)-8-acetil-amino-2H-4,4a,5,6-tetrahidro-benzo[h]cinnolin-3-on,
 - (+)-(8-acetil-amino-2H-4,4a,5,6-tetrahidro)-benzo[h]cinnolin-3-on, olvadáspont: 284–285°C, $[\alpha]_D = +158^\circ$ (DMSO);
- 15 - (-)-7-acetil-amino-4,4a-dihidro-2H,5H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on;
 - (+)-7-acetil-amino-4,4a-dihidro-2H,5H-indeno[1,2-c]piridazin-3-on, olvadáspont: 308–309°C; $[\alpha]_D = +92^\circ$ (DMSO);
- 20 - (-)-9-acetil-amino-2,4,4a,5,6,7-hexahidro-3H-benzo[6,7]ciklohepten[1,2-c]piridazin-3-on, olvadáspont: 255–256°C;
 - (+)-9-acetil-amino-2,4,4a,5,6,7-hexahidro-3H-benzo[6,7]ciklohepten[1,2-c]piridazin-3-on, olvadáspont: 252–253°C.
- 25 A jobbraforgató antipódok minden farmakológiai vizsgálatban aktívabbak, mint a balra forgatók.

30 SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű triciklusos dihidropiridazinon-származékok — a
- 35 képletben
 — n értéke 0, 1 vagy 2;
 — R jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy
 — R₁ jelentése hidrogénatom vagy -CO-R₃ csoport, ahol
- 40 R₃ jelentése adott esetben egy 1–4 szénatomos alkanoil-tio-csoporttal vagy 1–3 halogénatommal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport,
- 45 racém alakjainak vagy optikailag aktív enantiomerjeinek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
 egy (II) általános képletű vegyületet — n és R₁ jelentése a tárgyi körben megadott,
- 50 R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport — egy (III) általános képletű hidrazinszármazékkal — R jelentése a tárgyi körben megadott — reagáltatunk és kívánt esetben
- 55 az R₁ jelentésében -CO-R₃ csoportot tartalmazó vegyületek előállítására egy olyan kapott (I) általános képletű vegyületet, melyben R₁ jelentése hidrogénatom, egy R₃COOH általános képletű karbonsav — R₃ jelentése a tárgyi körben megadott — megfelelő aktívált formájával reagáltatjuk vagy kívánt esetben
- 60 R jelentésében hidrogénatomtól eltérő helyettesítőt tartalmazó vegyületek előállítására egy olyan kapott (I) általános képletű
- 65 vegyületet, amelyben R jelentése hidrogén-

21

atom egy RX általános képletű halogénszármazékkal reagáltatunk — R jelentése a tárgyi körben megadott, kivéve a hidrogénatom jelentést; X jelentése klór-, bróm- vagy jód-atom.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) és (III) általános képletű vegyületek reagáltatását — a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott — 1—4 szénatomos alkoholokban, gli-

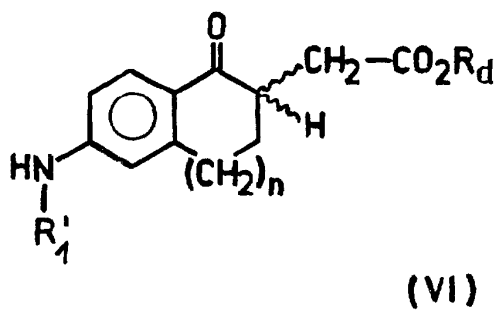
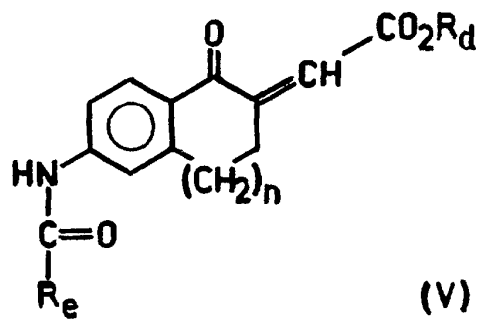
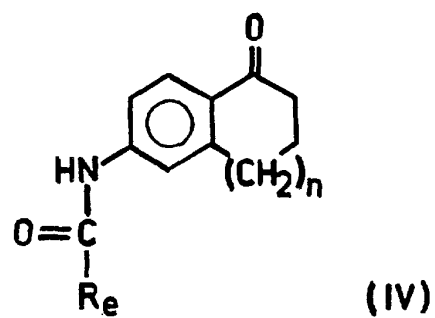
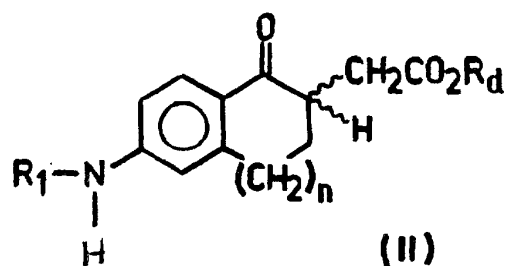
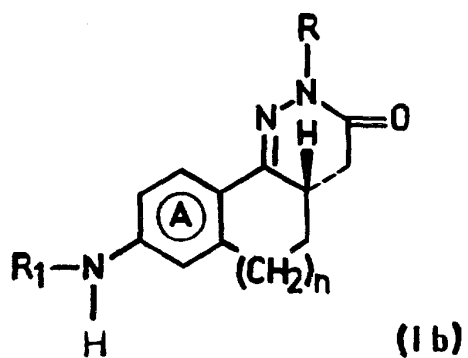
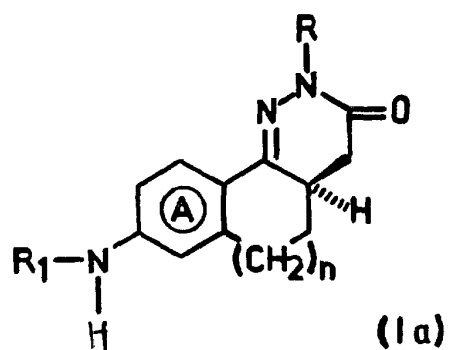
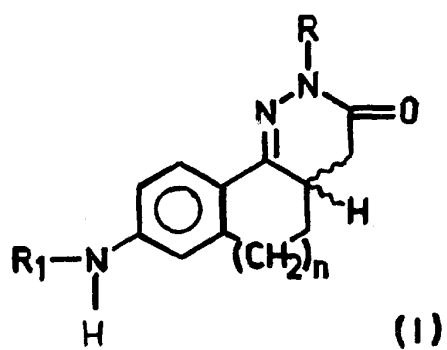
22

kokban, éterekben, vízben, hangyasavban vagy ecetsavban végezzük.

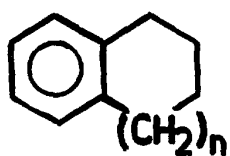
3. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű hatóanyagot — a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott — gyógyászati célra alkalmas hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

4 lap rajz képletekkel

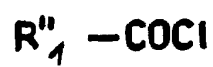
Int.Cl₄ C 07 D 237/26, C 07 D 237/36
A 61 K 31/50



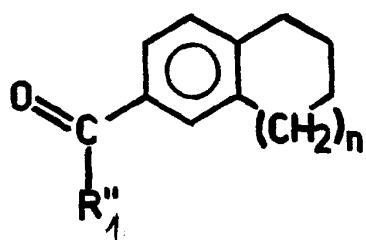
Int.Cl. C 07 D 237/26, C 07 D 237/36
A 61 K 31/50



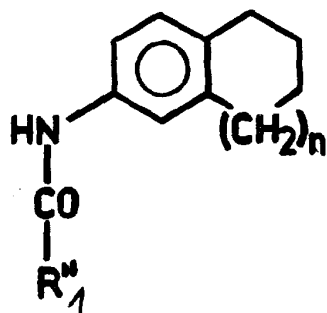
(VII)



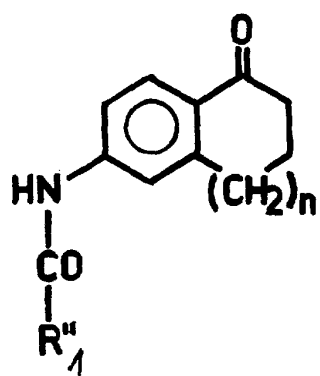
(VIII)



(IX)

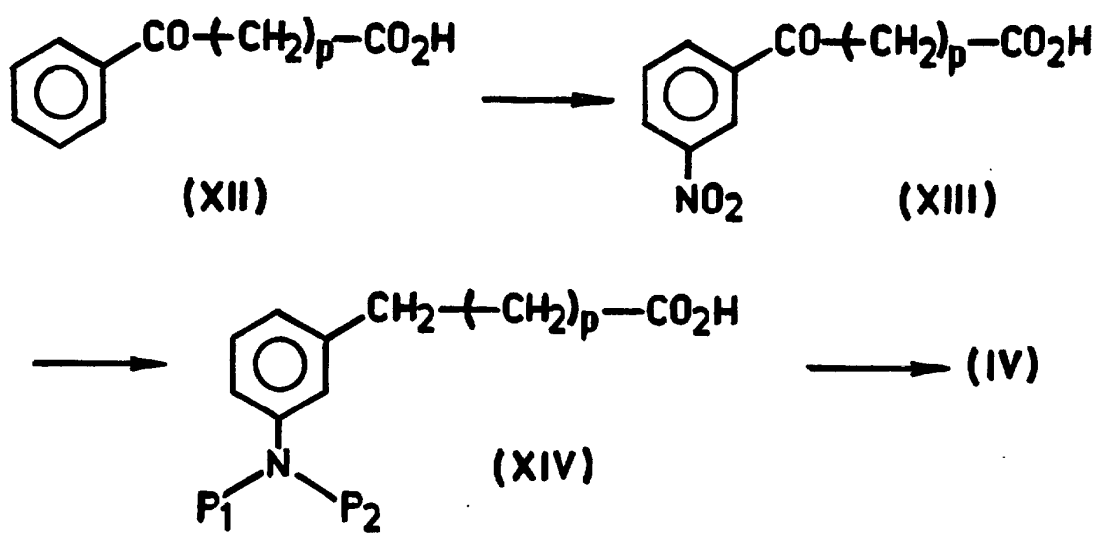


(X)



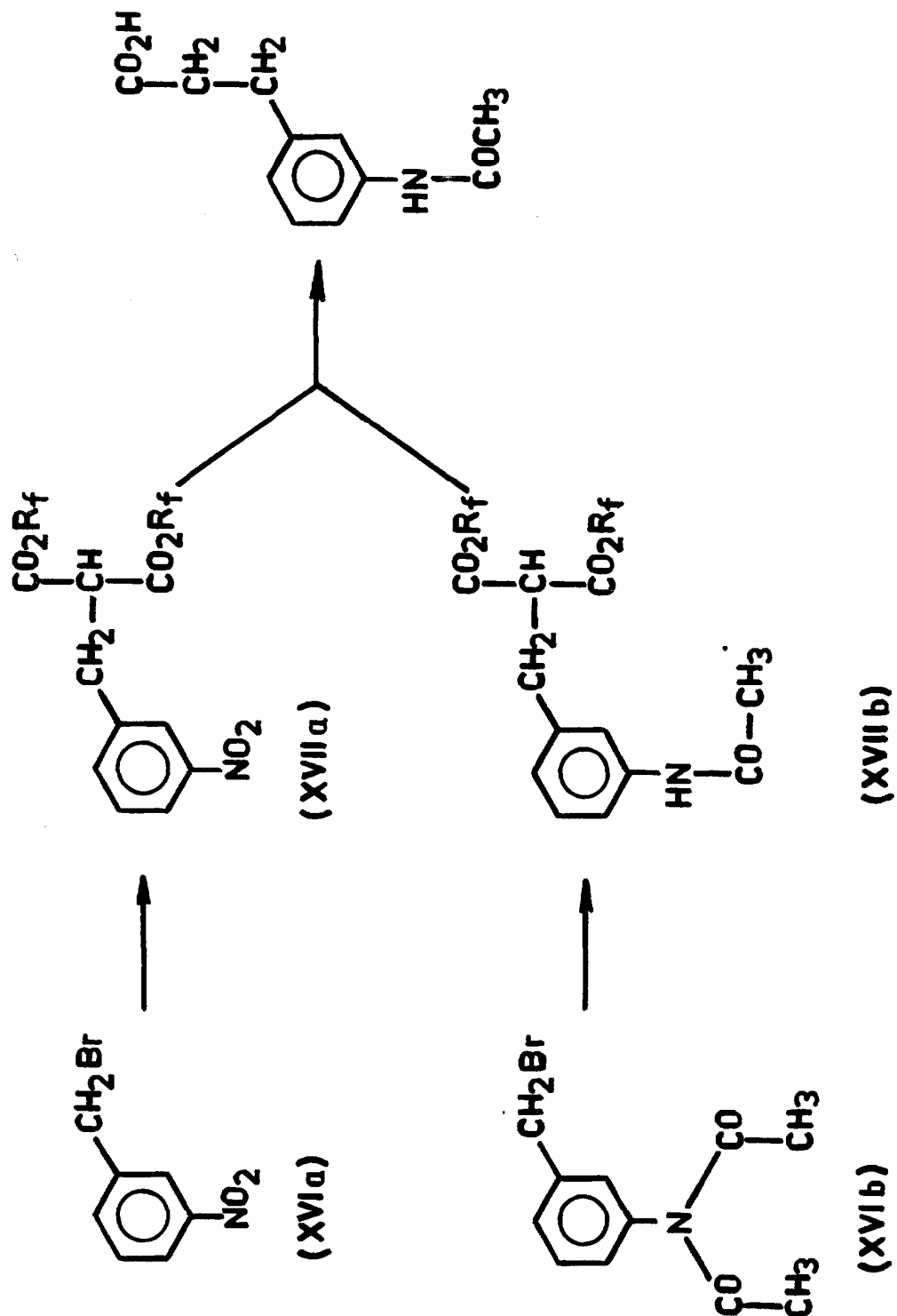
(XI)

1. reakcióvázlat



Int.Cl₄ C 07 D 237/26, C 07 D 237/36
A 61 K 31/50

2. reakcióvázlat



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

№ 6011. Nyomdaipari vállalat, Ungvár