(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461 (11) 208 615

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D403/10

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D / 243 270 7
(31) 302181;402488 407973
(22) 15.09.82
(32) 17.09.81;27.07.82 13.08.82
(44) 04.04.84
(33) US;US US

(71) siehe (73)
(72) SIRCAR, ILA;BRISTOL, JAMES A.;US;
(73) WARNER-LAMBERT CO., MORRIS PLAINS, US
(74) PAB (PATENTANWALTSBUERO BERLIN) 1524055 1130 BERLIN FRANKFURTER ALLEE 286

(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SUBSTITUIERTEN 4,5-DIHYDRO-6-(SUBSTITUIERTEN)-PHENYL-3(2H)-PYRIDAZINON- UND 6-(SUBSTITUIERTEN)PHENYL-3(2H)-PYRIDAZINON-VERBINDUNGEN**

(57) Substituierte 4,5-Dihydro-6-(substituierte)-phenyl-3(2H)-pyridazinon- und 6-(substituierte) Phenyl-3(2H)-pyridazinon-Verbindungen werden hergestellt durch Umsetzung von substituierten γ-Oxobenzol-buttersäuren mit entsprechend substituierten Hydrazinen unter Bildung von 4,5-Dihydro-6-(substituierten)phenyl-3(2H)-pyridazinonen, die zu 6-(substituierten)Phenyl-3(2H)-pyridazinonen dehydriert werden können. Diese Verbindungen sind geeignet als herzstärkende Mittel.

Titel der Erfindung:

Verfahren zur Herstellung von substituierten 4,5-Dihydro-6-(substituierten)-phenyl-3(2H)-pyridazinon- und 6-(substituierten)Phenyl-3(2H)-pyridazinon-Verbindungen.

Anwendungsgebiet der Erfindung:

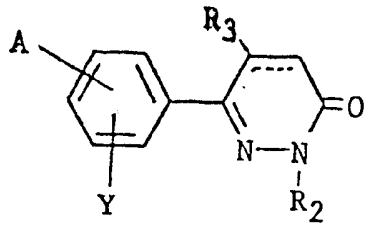
Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von 4,5-Dihydro-6-(substituierten)-phenyl-3(2H)-pyridazinon- und 6-(substituierten)Phenyl-3(2H)-pyridazinon-Verbindungen. Die so erhaltenen Verbindungen und ihre pharmakologisch verträglichen Salze sind geeignet als herzstärkende und blutdrucksenkende Mittel.

Ziel der Erfindung:

Das Ziel der Erfindung besteht darin, Verfahren zur Herstellung neuer herzstärkender und blutdrucksenkender Mittel zu entwickeln und dadurch neue wirksame Arzneimittel zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

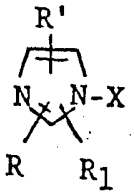
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 4,5-Dihydro-6-(substituierten)phenyl-3(2H)-pyridazinon- und 6-(substituierten)Phenyl-3(2H)-pyridazinon-Verbindungen der Formel



I

in der ---- eine Doppel- oder Einfach-Bindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen bedeutet, R_2 und R_3 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe sind, Y ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine niedere Alkyl- oder niedere Alkoxygruppe ist und A eine der unter a) bis e) angegebenen Bedeutungen hat und sich in 3- oder 4-Stellung des Phenylringes befindet;

a) A =

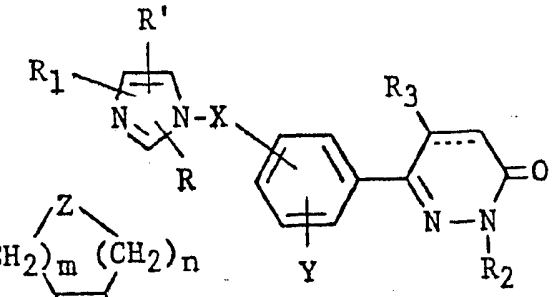


wie in der Formel II, wobei R_1, R' und R unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff oder Halogenatom oder eine niedere Alkylgruppe oder eine Hydroxyalkylgruppe bedeuten oder eine Gruppe der Formeln CH_2OH, SCH_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, $(CH_2)_kNR''R'''$, wobei k 0 bis 2 ist und R'' und R''' unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten, wobei die niedere Alkyl-

/3

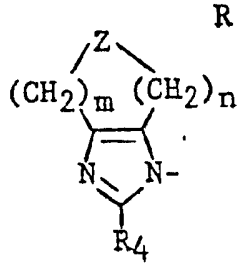
gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält; oder wenn sie an die 4- oder 5-Stellung des Imidazolringes gebunde sind, zusammen genommen werden können unter Bildung von i) einem 5-, 6-, oder 7-gliedrigen Ring, der außerdem ein Stickstoffatom enthalten kann; ii) einem Benzolring, der gegebenenfalls durch Halogen-, Hydroxy-, niederAlkyl- und niederAlkoxy-substituiert ist und iii) einem Pyridinring;

X $=(CH_2)_n$ oder $O(CH_2)_{n+1}$ ist, wobei n 1 - 4 bedeutet sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze:

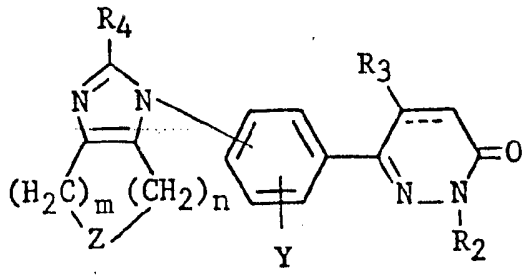


II

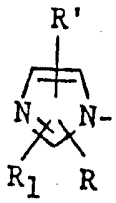
b) A =



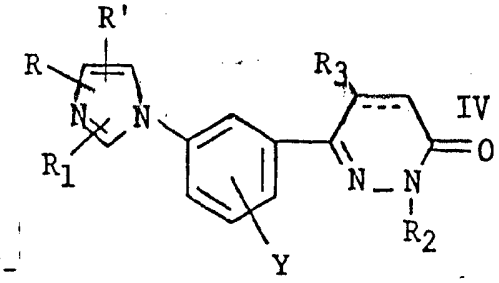
wie in der Strukturformel III, wobei m + n = 3, R_4 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeutet, Z = CH_2 oder NR_5 ist, wobei R_5 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe oder COR_6 bedeutet, wobei R_6 eine niedere Alkyl- oder Arylgruppe ist.



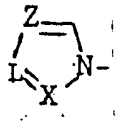
III

c) A = 

in 3-Stellung des Phenylringes wie in der Strukturformel IV, wobei R', R_1 und R die unter a) angegebene Bedeutung haben



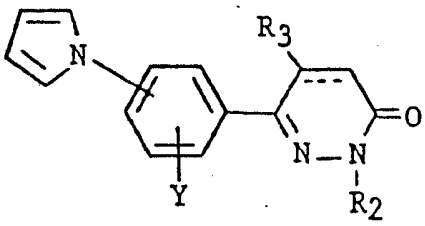
IV

d) A = 

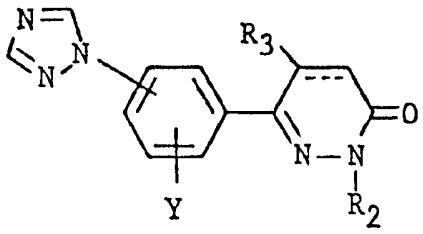
wobei i) X = L = Z = CH wie in der Strukturformel V

ii) X = Z = N und L = CH wie in der Strukturformel VI

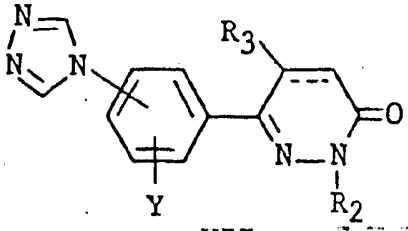
iii) L = Z = N und X = CH wie in der Strukturformel VII



V

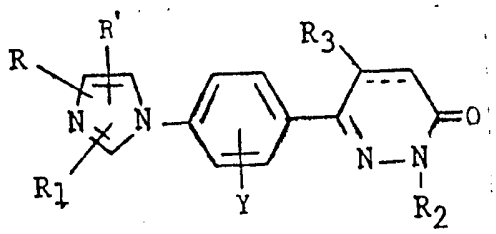


VI



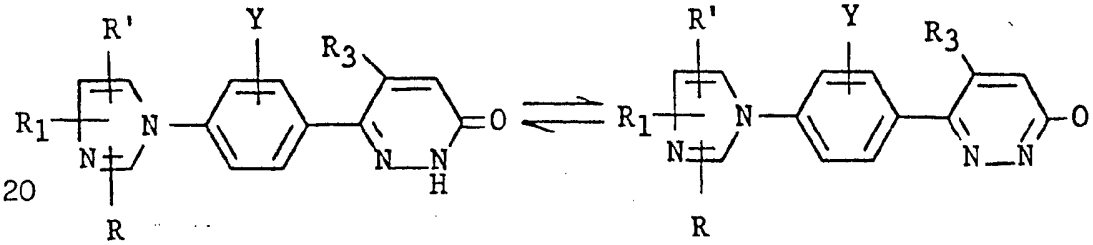
VII

e) A hat die gleiche Bedeutung wie unter c) angegeben und befindet sich in 4-Stellung an dem Phenylring, entsprechend der Strukturformel VIII



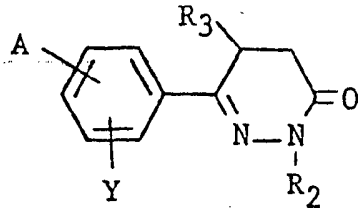
VIII

Die Verbindungen der Formeln I - VIII, bei denen R_2 ein Wasserstoffatom ist, können in tautomerer Form vorliegen, z. B. als 6-[4-(1H-Imidazol-1-yl)-phenyl]-3-(2H)-pyridazinone der Formel VIII und/oder 6-[4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl]-3-pyridazinole der Formel VIIIA.



VIII VIII A

Die Erfindung bezieht sich auch auf die Herstellung von 4,5-Dihydro-6-(substituierten)phenyl-3(2H)-pyridazinonen der Formel IX



IX

/6

in der A, Y, R_2 und R_3 die oben bei den Formeln I - VIII angegebene Bedeutung haben.

Diese Verbindungen sind nicht nur geeignet als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der Formeln I - VIII, sondern sind selbst als herzstärkende Mittel geeignet.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Mittel führen zu einer Erhöhung der Kontraktibilität des Herzens bei einem Patienten, der einer derartigen Behandlung bedarf. Die Verbindungen werden oral oder parenteral in fester oder flüssiger Dosierungsform in einer wirksamen Menge verabreicht, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Trägern und/oder Hilfsmitteln.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Pyridazinone der Formel I - VIII ist dadurch gekennzeichnet, daß man entsprechend substituierte γ-Oxobenzol-buttersäuren mit entsprechend substituierten Hydrazinen umsetzt unter Bildung von 4,5-Dihydro-6-(substituierten)phenyl-3(2H)-pyridazinonen, die zu dem gewünschten Produkt mit Hilfe bekannter Dehydrierungsverfahren dehydriert werden können, z. B. durch Bromierung und Dehydro-bromierung, durch Dehydrierung mit Hilfe von Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder durch Oxidations-Reduktions-Verfahren unter Verwendung von MnO_2 oder m-Nitrobenzolsulfonsäure als Reagens, entsprechend dem Verfahren von W. V. Curran und A. Ross, J. Med. Chem., 17, 273 (1974).

Die Verbindungen der Formeln I - VIII sind sowohl in Form der freien Base als auch in Form ihrer Säure-Additions-Salze für die vorgesehenen Zwecke geeignet. Die Säure-Additions-Salze sind bequemer in der Anwendung und in der Praxis werden sie ebenso häufig wie die freien Basen angewandt. Im Rahmen der Erfindung hat es sich als günstig erwiesen, das Sulfat, Phosphat oder Methansulfonat herzustellen. Andere geeignete pharmakologisch verträgliche Salze sind jedoch erfindungsgemäß ebenfalls herstellbar, wie solche, die abgeleitet sind von Mineralsäuren wie das Hydrochlorid und Sulfamid; und von organischen Säuren wie von Äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und ähnlichen.

Die Säure-Additions-Salze der basischen Verbindungen werden hergestellt, entweder durch Lösen der freien Basen in Wasser oder wässrigem Alkohol oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel, das die entsprechende Säure enthält und Isolieren der Salze durch Abdampfen des Lösungsmittels oder durch Umsetzung der freien Base und der Säure in einem organischen Lösungsmittel, wobei sich das Salz direkt abscheidet oder durch Einengen der Lösung erhalten werden kann.

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Methyl 4-(1H-Imidazol-1-yl)-β-oxobenzolpropionat

Eine Lösung von 24,2 g, (0,13 mol) 4-(1H-Imidazol-1-yl)acetophenon in 250 ml Tetrahydrofuran wurde

unter Rühren zu einer Suspension von 50 % NaH (6,7 g) in 70 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 30 ml Dimethylcarbonat zugegeben und das Gemisch über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Der Feststoff wurde abfiltriert und der Rückstand mit Wasser behandelt und mit Essigsäure neutralisiert. Der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und aus einem Methanol-Ether-Gemisch auskristallisiert. Man erhielt 15,0 g Methyl-4-(1H-imidazol-1-yl)-β-oxobenzolpropionat.

Beispiel 2

4-(1H-Imidazol-1-yl)-γ-oxobenzol-buttersäure

Eine Lösung von 6,1 g, (0,025 mol) Methyl-4-(1H-imidazol-1-yl)-β-oxobenzolpropionat in 65 ml Tetrahydrofuran wurde langsam unter Rühren zu einer Suspension von 1,2 g (0,025 mol) 50 % NaH in 20 ml Tetrahydrofuran gegeben und die Lösung eine weitere Stunde gerührt. Dann wurden 4,5 g Äthylbromacetat zugegeben und das Gemisch 7 bis 8 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Das Tetrahydrofuran wurde entfernt, der Rückstand mit Wasser behandelt und die organische Schicht mit Ether extrahiert. Der nach Entfernung des Ethers erhaltene Rückstand wurde durch 8 Stunden langes Erhitzen mit 6n HCl hydrolysiert. Die rohe Säure wurde schließlich aus Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhielt 3,3 g 4-(1H-Imidazol-1-yl)-γ-oxobenzol-buttersäure.

Beispiel 3

4,5-Dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon (3a)

Eine Lösung von 4,5 g 4-(1H-Imidazol-1-yl)-γ-oxobenzol-buttersäure in 60 ml Ethanol wurde 17 Stunden mit 2,5 ml 85 %igem Hydrazin-hydrat in 60 ml Ethanol unter Rückfluß erhitzt. Der Alkohol wurde abgedampft, der Rückstand mit Wasser behandelt und filtriert. Das rohe Produkt wurde schließlich aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 3,5 g 4,5-Dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon : Fp 206 - 207 °C (Zers.)

Analyse

berechnet für $C_{13}H_{12}N_4O$:	C 65,00;	H 5,00;	N 23,33
gefunden	C 65,06;	H 5,35;	N 23,39

Ähnlich erhielt man durch Umsetzung von 4-(2-Methyl-1H-imidazol-1-yl)-γ-oxobenzol-buttersäure mit Hydrazin-hydrat nach dem Verfahren dieses Beispiels 4,5-Dihydro-6-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon (3b).

Ähnlich erhielt man durch Umsetzung von 4-(2-Phenyl-1H-imidazol-1-yl)-γ-oxobenzol-buttersäure mit Hydrazin-hydrat nach dem Verfahren dieses Beispiels 4,5-Dihydro-6-[4-(2-phenyl-1H-imidazol-1-yl)-phenyl]-3-(2H)-pyridazinon (3c).

Ähnlich erhielt man durch Umsetzung von 4-(2-Ethyl-4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-γ-oxobenzol-buttersäure

mit Hydrazin-hydrat nach dem Verfahren dieses Beispiels 4,5-Dihydro-6-[4-(2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon (3d).

Ähnlich erhielt man durch Umsetzung von 4-(1H-Imidazol-1-yl)-γ-oxobenzol-buttersäure mit Methylhydrazin und 2-Hydroxethyl-hydrazin nach dem Verfahren dieses Beispiels 4,5-Dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon (3e) bzw. 4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-ethyl)-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon (3f).

Ähnlich erhielt man durch Umsetzung von 4-(4-Hydroxymethyl-1H-imidazol-1-yl)- γ-oxobenzol-buttersäure mit Hydrazin-hydrat, nach dem Verfahren dieses Beispiels 4,5-Dihydro-6-[4-(4-hydroxymethyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon (3g), Fp 213,5 - 215 °C.

Ähnlich erhielt man durch Umsetzung von 4-(4,5-Diethyl-1H-imidazol-1-yl)-γ-oxobenzol-buttersäure mit Hydrazin-hydrat, nach dem Verfahren dieses Beispiels 4,5-Dihydro-6-[4-(4,5-diethyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon (3h).

Ähnlich erhielt man durch Umsetzung von 4-(1H-Benzimidazol-1-yl)-γ-oxobenzol-buttersäure mit Hydrazinhydrat, nach dem Verfahren dieses Beispiels 4,5-Dihydro-6-[4-(1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)- pyridazinon (3i), Fp 262 - 264 °C.

4,5-Dihydro-6-/4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl/-5-methyl-3(2H)-pyridazinon (3j)

Eine Suspension von 6,6 g KCN in 8 ml Wasser wurde langsam unter Rühren zu einer Lösung eines Gemisches von 17 g 4-(1H-Imidazol-1-yl)benzaldehyd, 19 g p-Toluolsulfonsäure und 11,4 g Morpholin in 100 ml Dioxan gegeben. Das Gemisch wurde 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt, auf die Hälfte seines Volumens eingeengt und in eine gesättigte K_2CO_3-Lösung gegossen. Das Öl wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, der Auszug mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt ein Öl, das durch Silicagel filtriert wurde. Das Öl wurde schließlich aus Ether auskristallisiert.

Zu einer Lösung des oben angegebenen /4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl/-4-morpholinacetonitrils in 120 ml THF wurden unter Rühren 30 Tropfen 30 %iges KOH in Methanol gegeben und anschließend langsam 4,2 g Crotonsäurenitril innerhalb von 15 Minuten und das Reaktionsgemisch wurde 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser behandelt und das Öl mit CH_2Cl_2 extrahiert. Der Auszug wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei man ein hochviskoses gummiartiges Produkt erhielt.

Dieses Produkt wurde in 30 ml 6n HCl gelöst und 6 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Die rötliche Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 150 ml absolutem Ethanol aufgenommen, 15 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt und gekühlt. Die anor-

ganischen Salze wurden abfiltriert und das Filtrat direkt für die nächste Stufe verwendet. Das Filtrat wurde mit 4 ml 85 %igem Hydrazin-hydrat 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde gekühlt, mit Wasser verdünnt und filtriert. Der Feststoff wurde aus Ethanol/Tetrahydrofuran umkristallisiert. Man erhielt 2,8 g 4,5-Dihydro-6-/4-(1H-imidazol-1-yl)-phenyl/-5-methyl-3(2H)-pyridazinon: (3j), Fp 197 - 198 °C.

Analyse:

berechnet für $C_{14}H_{14}N_4O$:
C 66,12; H 5,55; N 22,04;

gefunden C 66,12; H 5,54; N 21,05.

<u>4,5-Dihydro-6-/4-(2-methylthio-1H-imidazol-1-yl)-phenyl/-3(2H)-pyridazinon (3k)</u>

Eine Lösung von 10 g, (0,053 mol) 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon in 200 ml N,N-Dimethylformamid wurde zu einer eiskalten Lösung von 10 g (0,056 mol) 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol in 50 ml N,N-Dimethylformamid innerhalb von 3 Stunden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 Minuten gerührt. Die Lösung wurde mit 800 ml Wasser verdünnt, gekühlt, filtriert und das Produkt an der Luft getrocknet. Man erhielt 10,8 g rohes Isothiocyanat, Fp 181 - 182,5 °C.

Eine Lösung von 10 g des oben erwähnten Isothiocyanats in 60 ml N,N-Dimethylformamid wurde zu einer Lösung von 7,17 g Aminoacetaldehyd-diethyl-acetal in 20 ml N,N-Dimethylformamid zugetropft und anschliessend 2 Stunden auf 80 °C erwärmt. Das DMF wurde unter

vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 10 ml 10 % HCl 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand abfiltriert, mit Wasser gewaschen und schließlich umkristallisiert. Man erhielt 7 g 4,5-Dihydro-6-[4-(2-mercapto-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon, Fp 310 - 312,5 °C (Zers.).

Eine Lösung von 2,97 g der obigen Verbindung in 50 ml N,N-Dimethylformamid wurde mit 4,6 g CH_3I behandelt. Das DMF wurde abdestilliert und der Rückstand mit Wasser behandelt. Die Lösung wurde dann basisch gemacht und das kristalline Produkt abfiltriert. Man erhielt 1,75 g 4,5-Dihydro-6-[4-(2-methylthio-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon, (3k), Fp 155 - 156 °C.

Eine Lösung von 2,08 g 4,5-Dihydro-6-[4-(2-methylthio-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon in 30 ml Chloroform wurde mit 1,56 g m-Chlor-perbenzoesäure bei 0 °C oxidiert. Man erhielt 1,45 g 4,5-Dihydro-6-[4-(2-methylsulfinyl-1H-imidazol-1-yl)-phenyl]-3(2H)-pyridazinon (3l), Fp 187 - 188 °C.

Ähnlich wurde eine Lösung von 1,68 g 4,5-Dihydro-6-[4-(2-methylthio-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon in 15 ml Chloroform bei Raumtemperatur oxidiert mit 2,55 g m-Chlorperbenzoesäure. Man erhielt 1,54 g 4,5-Dihydro-6-[4-(2-methylsulfonyl-1H-imidazol-1-yl)-phenyl]-3(2H)-pyridazinon, (3m), Fp 200 - 201 °C.

Beispiel 4

Methyl-3-(1H-imidazol-1-yl)-β-oxobenzolpropionat

Eine Lösung von 53,4 g (0,28 mol) 3-(1H-Imidazol-1-yl)acetophenon in 300 ml Tetrahydrofuran wurde zu einer Suspension von 11,6 g 60 %igem NaH in 90 ml Tetrahydrofuran unter Rühren hinzugegeben. Die Lösung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 70 ml Dimethylcarbonat zugegeben und anschließend das Gemisch über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Der Feststoff wurde abfiltriert, der Rückstand mit Wasser behandelt, mit Essigsäure neutralisiert und das Öl mit Ethylacetat extrahiert. Der Auszug wurde durch Silica-Gel filtriert und eingedampft. Man erhielt 29,8 g Methyl-3-(1H-imidazol-1-yl)-β-oxobenzolpropionat.

Beispiel 5

3-(1H-Imidazol-1-yl)-γ-oxobenzol-buttersäure

Eine Lösung von 29,1 g (0,12 mol) Methyl-3-(1H-imidazol-1-yl)-β-oxobenzolpropionat in 200 ml Tetrahydrofuran wurde langsam unter Rühren zu einer Suspension von 5,1 g (0,12 mol) 60 %igem NaH in 75 ml Tetrahydrofuran gegeben und die Lösung eine weitere Stunde gerührt. Dann wurden 21,1 g Ethylbromacetat zugegeben und anschließend das Gemisch 7 bis 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Tetrahydrofuran wurde entfernt, der Rückstand mit Wasser behandelt und das organische Produkt mit Ether extrahiert. Der nach Entfernung des Ethers erhaltene Rückstand wurde durch

8 Stunden langes Erhitzen mit 6n HCl hydrolysiert. Die rohe Säure wurde schließlich aus Wasser umkristallisiert. Man erhielt 12,3 g 3-(1H-Imidazol-1-yl)-γ-oxobenzol-buttersäure, Fp 140,5 - 142 °C.

Beispiel 6

4,5-Dihydro-6-[3-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon

Eine Lösung von 5,2 g 3-(1H-Imidazol-1-yl)-γ-oxobenzol-buttersäure in 60 ml Ethanol wurde mit 1,8 g 85 % Hydrazin-hydrat 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Alkohol wurde abgedampft, der Rückstand mit Wasser behandelt und filtriert. Das rohe Produkt wurde schließlich aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 2,9 g 4,5-Dihydro-6-[3-(1H-imidazol-1-yl)-phenyl]-3(2H)-pyridazinon, Fp 190 - 190,5 °C.

Analyse:

berechnet für:	$C_{13}H_{12}N_4O$;					
	C	64,98;	H	5,03;	N	23,39
gefunden:	C	65,02;	H	5,08;	N	23,33.

Beispiel 7

4-(4,5,6,7-Tetrahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-γ-oxobenzol-buttersäure

Eine Lösung von 20 g (0,1 mol) 4-Fluor-γ-oxobenzol-buttersäure und 12,2 g (0,1 mol) 5,6,7,8-Tetrahydrobenzimidazol in 50 ml DMSO wurde zu einer Suspension von 9,6 g (0,2 mol) 50 % NaH in 20 ml Toluol unter

Rühren zugegeben, wobei die Temperatur bei etwa 30 °C gehalten wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurden weitere 50 ml DMSO zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 18 Stunden auf 100 bis 110 °C erwärmt. Die Lösung wurde gekühlt, mit Ether extrahiert und die wässrige Lösung auf pH ~5 eingestellt. Der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus DMF umkristallisiert. Man erhielt 10 g 4-(4,5,6,7-Tetrahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-γ-oxobenzol-buttersäure, Fp 234 - 235 °C.

Beispiel 8

4,5-Dihydro-6-/4-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl/-3(2H)-pyridazinon

Ein Gemisch aus 9 g 4-(4,5,6,7-Tetrahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-γ-oxobenzol-buttersäure und 3,5 g Hydrazin-hydrat in 80 ml Ethanol wurde 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch konnte sich abkühlen und wurde filtriert. Das rohe Produkt wurde schließlich aus 2-Methoxyethanol umkristallisiert. Man erhielt 4,5 g 4,5-Dihydro-6-/4-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl/-3(2H)-pyridazinon, Fp 296 - 297 °C.

Analyse:

berechnet für:	$C_{17}H_{18}N_4O \cdot 0,1\ H_2O$			
	C 68,88;	H 6,14;	N 18,90;	
gefunden:	C 68,84;	H 6,40;	N 18,50.	

/17

Beispiel 9

4,5-Dihydro-6-/4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl/-3-(2H)-pyridazinon

Eine Lösung von 15 g 4-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)-γ-oxobenzol-buttersäure /Fp 234 - 235 °C, erhalten aus 4-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)acetophenon nach dem Verfahren der Beispiele 1 und 2/ in 100 ml Ethanol wurde mit 5,4 g 85 % Hydrazin-hydrat 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch konnte sich abkühlen und der Feststoff wurde abfiltriert, nacheinander mit verdünnter $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen und schließlich aus DMF umkristallisiert. Man erhielt 8,3 g 4,5-Dihydro-6-/4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl/-3(2H)-pyridazinon, Fp 311 - 312 °C (Zers.)

Analyse:

berechnet für: $C_{12}H_{11}N_5O \cdot 0,1$ DMF
C 59,43; H 4,74; N 28,74;

gefunden: C 59,30; H 4,59; N 28,85.

Beispiel 10

4,5-Dihydro-6-/4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl/-3(2H)-pyridazinon

Ein Gemisch von 3,78 g (0,02 mol) 6-(4-Aminophenyl)-3(2H)-pyridazinon und 1,76 g (0,02 mol) Diformylhydrazin wurde 6 Stunden auf 220 °C erhitzt. Die feste Masse wurde (gelöst und) chromatographiert und schließlich aus Acetonitril/Methanol umkristallisiert. Man erhielt 4,5-Dihydro-6-/4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-phenyl/-3(2H)-pyridazinon, Fp 292,5 - 293 °C (Zers.)

Analyse:
berechnet für $C_{12}H_{11}N_5O$:

	C 59,74;	H 4,60;	N 29,03;
gefunden:	C 59,66;	H 4,61;	N 29,27.

Beispiel 11

4,5-Dihydro-6-/4-(1H-pyrrol-1-yl)phenyl/-3(2H-pyridazinon

Ein Gemisch von 3,7 g 6-(4-Aminophenyl)-3(2H)-pyridazinon und 2,6 g 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran in 37 ml Eisessig wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt, filtriert und der Feststoff mit Ethanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 1,2 g 4,5-Dihydro-6-/4-(1H)-pyrrol-1-yl)phenyl/-3(2H)-pyridazinon, Fp 222 - 223 °C.

Analyse:
berechnet für: $C_{14}H_{13}N_3O$

	C 70,27;	H 5,48;	N 17,56;
gefunden:	C 70,50;	H 5,40;	N 17,60.

Beispiel 12

4,5-Dihydro-6-/4-/2-(1H-imidazol-1-yl)ethoxy/phenyl/-3(2H)-pyridazinon

o,56 g (0,5 mmol) Kalium-tert.-butoxid würden zu einer Lösung von 0,34 g (0,5 mmol) Imidazol in 10 ml trockenem DMF unter N_2 gegeben. Das Gemisch wurde gerührt, bis es homogen war und dann noch 5 Minuten.

Eine Lösung von 1,27 g (0,5 mmol) 4,5-Dihydro-6-(2-chlorethoxyphenyl)-3(2H)-pyridazinon in 20 ml trockenem DMF wurde auf einmal zugegeben und das erhaltene Gemisch 12 Stunden bei 60 °C gerührt. Das DMF wurde dann abdestilliert und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Chloroform-Lösung wurde mit 5 %iger wässriger HCl-Lösung extrahiert. Der wässrige Auszug wurde mit 10 %iger wässriger Natriumcarbonat-Lösung alkalisch gemacht und einige Male mit Methylenchlorid extrahiert. Das Methylenchlorid wurde abgedampft. Man erhielt 0,45 g 4,5-Dihydro-6-/4-/2-(1H-imidazol-1-yl)ethoxy/phenyl/-3(2H)-pyridazinon als amorphen Feststoff.

Beispiel 13

6-/4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl/-3(2H)-pyridazinon (13a)

1,6 ml Brom wurden zu einer Lösung von 3,5 g 4,5-Dihydro-6-/4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl/-3(2H)-pyridazinon in 25 ml Essigsäure bei 80 °C zugetropft. Das Gemisch wurde 6 Stunden erhitzt, um die Reaktion vollständig zu machen. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und in die freie Base umgewandelt, die aus Ethanol umkristallisiert wurde. Man erhielt 1,1 g 6-/4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl/-3(2H)-pyridazinon, Fp 244 - 245 °C.

Analyse:

berechnet für:	$C_{13}H_{10}N_4O \cdot 1/5\ H_2O$			
	C 64,56;	H 4,30;	N 23,17;	H_2O 1,49;
gefunden:	C 64,30;	H 4,36;	N 23,04;	H_2O 1,11.

Ähnlich erhielt man durch Umsetzung von 4,5-Dihydro-6-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3-(2H)-pyridazinon mit Brom in Essigsäure entsprechend diesem Beispiel 6-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon (13b).

Ähnlich erhielt man durch Umsetzung von 4,5-Dihydro-6-[4-(2-phenyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon mit Brom in Essigsäure entsprechend diesem Beispiel 6-[4-(2-phenyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon (13c).

Ähnlich erhielt man durch Umsetzung von 4,5-Dihydro-6-[4-(2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon mit Brom in Essigsäure entsprechend diesem Beispiel 6-[4-(2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon (13d).

Ähnlich erhielt man durch Umsetzung von 4,5-Dihydro-2-methyl-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon und 4,5-Dihydro-2-(2-hydroxyethyl)-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon mit Brom in Essigsäure entsprechend diesem Beispiel 6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon (13e) bzw. 2-(2-Hydroxyethyl)-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon (13f).

Ähnlich erhielt man durch Umsetzung von 4,5-Dihydro-6-[4(4,5-diethyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon mit Brom in Essigsäure entsprechend diesem Beispiel 6-[4-(4,5-Diethyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon (13g).

Ähnlich erhielt man durch Umsetzung von 4,5-Dihydro-6-[4-(1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon mit Brom in Essigsäure entsprechend diesem Beispiel 6-[4-1H-Benzimidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon (13h).

6-[4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon (13i)

Eine Lösung von 3,6 g 4,5-Dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon in einem Gemisch aus 100 ml Dioxan und 25 ml N,N-Dimethylformamid wurde mit 12 g MnO_2 über Nacht auf 90 °C erwärmt. Die Temperatur wurde auf 105 °C erhöht und 4 Stunden auf diesem Wert gehalten. Der anorganische Feststoff wurde abfiltriert und gründlich mit heißem Dioxan gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeiten wurden zusammengegeben, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Methanol und Tetrahydrofuran umkristallisiert. Man erhielt 2,1 g 6-[4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon, Fp 284 - 286 °C.

Analyse:

berechnet für: $C_{14}H_{12}N_4O$:

	C 66,65;	H 4,79;	N 22,21;
gefunden:	C 66,22;	H 4,59;	N 22,06.

Beispiel 14

6-[3-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon

Eine Lösung von 0,7 ml Brom in 20 ml Essigsäure wurde zu einer Lösung von 2,6 g 4,5-Dihydro-6-[3-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyri-

dazinon in 85 ml Essigsäure bei 90 ÷ 95 °C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 3,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Feststoff abfiltriert, mit Ether gewaschen und in die freie Base übergeführt, die aus Ethanol umkristallisiert wurde. Man erhielt 1,3 g 6-[3-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl]-3-(2H)-pyridazinon, Fp 234,5 - 235,5 °C.

Analyse:

berechnet für: $C_{13}H_{10}N_4O$

C 65,53; H 4,23; N 23,52;

gefunden: C 65,44; H 4,66; N 23,73.

Beispiel 15

6-[4-(4,5,6,7-Tetrahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-phenyl]-3-(2H)-pyridazinon

Eine Lösung von 1 g Brom in 10 ml Essigsäure wurde zu einer Lösung von 1,6 g 4,5-Dihydro-6-[4-(4,5,6,-7-tetrahydro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon in 40 ml Essigsäure bei 86-88 °C zugetropft. Das Gemisch wurde anschließend 5 Stunden auf 100 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, der Feststoff abfiltriert, mit Ether gewaschen und an der Luft getrocknet. Das so erhaltene Hydrobromidsalz wurde in die freie Base umgewandelt, die aus Ethanol auskristallisierte. Man erhielt 0,6 g 6-[4-(4,5,6,7-Tetrahydro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon, Fp 266 - 267 °C.

Analyse:

berechnet für: $C_{17}H_{16}N_4O \cdot 0,1H_2O$

C 69,35; H 5,50; N 19,03;

gefunden: C 69,25; H 5,36; N 19,03.

Beispiel 16

6-/4-/2-(1H-Imidazol-1-yl)ethoxy/phenyl/-3(2H)-pyridazinon

Eine Lösung von 0,6 g Brom in 6 ml Essigsäure wurde zu einer Lösung von 2,84 g (0,01 mol) 4,5-Dihydro-6-/4-/2-(1H-imidazol-1-yl)ethoxy/phenyl/-3(2H)-pyridazinon in 56 ml Essigsäure bei 90 °C zugetropft. Das Gemisch wurde anschließend 4 Stunden auf 100 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt, der Feststoff abfiltriert, mit Ether gewaschen und an der Luft getrocknet. Das so erhaltene Hydrobromidsalz wurde in die freie Säure umgewandelt, die aus Ethanol auskristallisierte. Man erhielt 1,2 g 6-/4-/2-(1H-Imidazol-1-yl)ethoxy/phenyl/-3(2H)-pyridazinon.

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen als herzstärkende Mittel wird gezeigt durch ihre Wirksamkeit in pharmakologischen Standard-Testverfahren, z. B. indem sie eine deutliche Zunahme der Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels (Myocard-Kontraktibilität) bei mit Pentobarbital anästhesierten Hunden hervorrufen, verbunden mit einer geringen oder minimalen Änderung der Herzschlaggeschwindigkeit und des Blutdruckes. Dieses Testverfahren ist im folgenden näher beschrieben.

In-vivo-Test der inotropen Aktivität bei anästhesierten Hunden.

Diese Untersuchung (Screening Test) besteht darin, daß man die Wirkung zunehmender intravenöser Dosen der Verbindung auf die Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels (Maximalwert für dP/dt des Blutdrucks in der linken Herzkammer), die Herzschlaggeschwindigkeit und den Blutdruck in der Aorta bei einem mit Pentobarbital anästhesierten Hund bestimmt.

Erwachsene Bastard-Hunde von beiderlei Geschlecht wurden mit 35 mg/kg Pentobarbital i.v. anästhesiert und anschließend durch kontinuierliche Infusion von 3,5 mg/kg · h Pentobarbital unter Anästhesie gehalten. Die Luftröhre wurde intubiert, aber die Tiere konnten spontan atmen. Eine Kanüle wurde in die Oberschenkelvene eingeführt, um die zu untersuchenden Wirkstoffe zu verabreichen. Ein Blutdruckübertragungselement (Millar catheter tip pressure transducer) oder ein mit einer Flüssigkeit gefüllter Katheter wurde zur Messung des Aorten-Drucks über die Oberschenkelarterie in die aufsteigende Aorta eingeführt. Ein

Blutdurck-Übertragungs-Element (Millar catheter tip pressure transducer) wurde über die linke Halsschlagader (Karotis) in die linke Herzkammer eingeführt, um dort den Druck zu messen. Nadelelektroden wurden subkutan angelegt, um ein Elektrokardiogramm (EKG) mit Ableitungen II aufzuzeichnen.

Der Druck in der linken Herzkammer und in der Aorta wurde mit Hilfe eines Schreibers auf einem Papierstreifen aufgezeichnet. Die Herzschlaggeschwindigkeit wurde unter Anwendung eines Biotachometers, der von der R-Zacke des EKG's ausgelöst wird und eine erste Ableitung des linken Kammerdrucks (dP/dt) wurde mit einem Differential-Verstärker, der mit dem entsprechenden Druck-Verstärker gekoppelt war, aufgezeichnet. Es wurde ein Zeitraum von mindestens 30 Minuten angewandt, um Kontrolldaten zu erhalten, bevor die zu untersuchende Verbindung verabreicht wurde.

Je nach der Löslichkeit wurden die Verbindungen in 0,9 %iger Salzlösung oder verdünnter HCl oder NaOH Lösung (0,1 oder 1,0 n) gelöst und mit normaler, (physiologischer) Salzlösung auf das gewünschte Volumen gebracht. Ethanol oder Dimethylacetamid können als Lösungsmittel angewandt werden, wenn entsprechende Verdünnungen hergestellt werden können. Entsprechende Träger wurden zum Vergleich verabreicht, wenn dies erforderlich war.

Jede Dosis der zu untersuchenden Verbindung wurde in einem Volumen von 0,1 ml/kg über einen Zeitraum von 1 Minute verabreicht.

Wenn sie nach dem oben beschriebenen Verfahren an anästhesierten Hunden untersucht werden, führen die erfindungsgemäßen Verbindungen bei intravenöser Verabreichung mit einer Geschwindigkeit von ungefähr 0,01 - 0,31 mg/kg · min zu einer deutlichen Zunahme der Kontraktionsfähigkeit des Herzens, verbunden mit nur einer geringen oder minimalen Änderung der Herzschlaggeschwindigkeit und des Blutdrucks.

Bei diesem Versuchsverfahren wurden die in den folgenden Tabellen angegebenen Ergebnisse erhalten.

4,5-Dihydro-[6-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazonon

Änderung (%)

Beispiel	Dosis mg/kg	Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels	Herzschlaggeschwindigkeit	Blutdruck
3a	0,01	9	-4,0	-2,0
	0,03	32	-4,0	-6,0
	0,10	57	-1,0	-10,5
	0,31	87	2,0	-21,5
6	0,01	6	-2,0	1,0
	0,10	36	-1,0	-1,0
	0,30	71	2,0	-8,0
	1,0	114	11,0	-20,0
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

6-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl -3(2H)-pyridazinon

Änderung (%)

Beispiel	Dosis mg/kg	Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels	Herzschlaggeschwindigkeit	Blutdruck
13a	0,01	3	0,0	0,0
	0,03	15	6,0	-1,5
	0,10	40	16,0	-6,0
	0,31	78	32,0	-9,0

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen als blutdrucksenkende (antihypertensive) Mittel wird gezeigt durch ihre Wirkung in pharmakologischen Standard-Test-Verfahren, z. B. indem sie eine deutliche Verringerung des mittleren arteriellen Blutdrucks bei nicht-anästhesierten Mäusen zeigen. Das Testverfahren wird im folgenden näher beschrieben.

Verfahren zur direkten Überwachung des Aorten-Blutdrucks und der Herzschlaggeschwindigkeit bei nicht betäubten Ratten.

Die kontinuierliche Überwachung des pulsierenden Blutdrucks bei Ratten, die bei Bewußtsein und in ihrem Verhalten nicht eingeschränkt waren, denen jedoch Polyethylen-Kanülen eingesetzt worden waren, wurde mit Hilfe eines Computer-Datenerfassungs-Systems [computer assisted data capture scheme (CADCS)] durchgeführt. Die Grundelemente der Methodik sind das Verfahren der

Einsetzung der Kanülen und das CADCS.

Methode:

Einsetzung der Kanülen:

Ratten wurden mit Telazol (1:1 Tiletamin · HCl und Zolazepam · HCl; WL/PD, Ann Arbor, MI) 20 - 40 mg/kg i.m. anästhesiert und die absteigende Aorta durch einen Schnitt in der Mittellinie freigelegt. Kanülen aus Polyethylen-Schlauch (Clay Adams, Parsippany, NJ) wurden in die Aorta über eine zu kleine (undersize) punkförmige Öffnung unterhalb der renalen Arterien eingesetzt. Die punktförmige Öffnung wurde mit Hilfe einer wegwerfbaren 23 G-Nadel vorgenommen, wobei ein Teil der Aorta ober- und unterhalb der Einstichstelle abgeklemmt wurde. Die Kanüle bestand aus einem PE100 Körper (innerer Durchmesser 0,86 mm) und einer PE50 Spitze (innerer Durchmesser 0,58 mm) wurde an einem Trokar befestigt, durch den Lendenmuskel (Psoas) eingeführt und subkutan entlang der Mittellinie des Rückens geführt und zwischen den Ohren wieder nach außen geleitet. Die Kanülen wurden an den Lendenmuskel und zwischen den Schulterblättern verankert (3-0 Naht) (3-0 green braided suture; Deknatel, Queens Village, NY). Der Einschnitt an der Mittellinie wurde in zwei Stufen verschlossen (zunächst der Muskel, dann die Haut) mit Hilfe einer fortlaufenden Naht (4-0 chronic; Ethicon, Somerville, NJ). Jede Ratte erhielt dann 3000 Einheiten Penicillin subkutan (Penicillin G Procaine Sterile Suspension; Parke-Davis, Detroit, MI).

Die Ratten waren in einer Gurt-Feder-Gelenk-Vorrichtung eingespannt, um die Kanüle zu schützen und den Ratten eine relative Bewegungsfreiheit zu gestatten. Der Gurt bestand aus einem Hakenverschluß (Velcro, Manchester, NH) aus Nylon, befestigt an einer Metallplatte mit der Messinggelenke (BRS/LVE, Bellville, MD) über Federdrähte (18-8 stainless steel, Paragon Spring; Chicago, IL) verbunden waren. Jede Polyethylen-Kanüle führte durch eine Feder, und zwar über ein Gelenk mit einem Druck-Übertragungs-Element (Model P23Gb; Statham Instruments; Hato Rey, Puerto Rico) und einer Infusionspumpe (SAge model 234-7; Orion Research, Cambridge, MA) über einen PE100-Schlauch verbunden. Während des Tests erhielt jede Ratte eine kontinuierliche langsame Infusion von heparinisierter Salzlösung (ungefähr 400 µl oder 40 Einheiten Heparin/24 Stunden) um eine Gerinnselbildung zu vermeiden. In die Kanüle wurde zusätzlich (flushes) heparinisierte Salzlösung eingeleitet, wenn der Aortenpulsdruck (systolisch minus diastolisch) weniger als 25 mm Hg betrug.

CADCS: Der pulsierende Blutdruck und die Herzschlaggeschwindigkeit von jeweils 32 Ratten wurden jede Minute mit Hilfe von zwei Labor-Mikrocomputern aufgezeichnet, die direkt mit einem Datensammel-Computer in Verbindung standen. Die Daten wurden zunächst an dem Datensammel-Pult gespeichert und dann auf ein Magnetband übertragen zur Analyse und Ausarbeitung des Ergebnisses durch den Hauptcomputer (Varian V-74 oder IBM). Das Gesamtschema umfaßte die Modulation des ersten Signals aus dem Druck-Übertragungs-Element, Bildung der ersten Datenreihe der 1-Minuten-Werte für den systolischen, diastolischen und mittleren

Blutdruck und die Herzschlaggeschwindigkeit durch den Laborcomputer und die Speicherung, Analyse und Ausarbeitung des Berichts durch den Hauptcomputer.

Die Druck-Übertragungs elemente waren mit Analog-Signale verarbeitenden Modulen verbunden. Die Module sicherten eine geregelte Anregungsspannung für die Übertragungselemente sowie eine für den Mikroprozessor notwendige Spannungsmessung und einen Rauschfilter oder Tiefpaßfilter zum Entzerren oder zur Kompensation des Druckwellensignals, das durch die flexible, mit Flüssigkeit gefüllte enge Kanüle erzeugt worden war. Das Druckwellensignal betrug 22 - 26 Hz und sicherte daher eine Bestimmung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks.

Die Mikrocomputer (einer für jede von zwei Gruppen von jeweils 16 Ratten) waren an Eingangsgeräte der Modul -Schnittstellen angeschlossen, die als analog-digital-Wandler für das Druckwellensignal und die digital-Dosis-Eingabe ausgebildet waren. Der Mikrocomputer steuerte die Aufnahme von Meßdaten von den Modul-Schnittstellen durch einen synchronen Zeittaktgeber. Bei Anwendung des Zeittaktgebers als Bezug wurden die Blutdruckwerte und der Stand des Markierungsschalters für jede der 32 Stationen alle 10 ms gesammelt. Der Mikrocomputer verarbeitete jeden Blutdruckwert wie er einging unter Bildung eines "laufenden Mittelwertes" für die Herzgeschwindigkeit und eines Mittelwerts für den systolischen und diastolischen Blutdruck.

Bei Untersuchung nach dem oben beschriebenen Verfahren zeigte es sich, daß die Verbindungen der Formeln I - VIII oder deren pharmakologisch annehmbare Säure-Additions-Salze zum Beispiel entsprechend den Beispielen 3(a-m), 6, 8, 9, 10, 11, 12 in Dosen von 1, 3, 10 und 30 mg/kg eine deutliche Verringerung des Aortendrucks hervorriefen.

Wenn sie nach dem obigen Verfahren untersucht wurden, zeigte es sich, daß die Verbindungen der Formeln I - VIII oder deren pharmakologisch annehmbare Säure-Additions-Salze z. B. nach den Beispielen 13 (a-i), 14, 15, 16 in Dosen von 1, 3, 10 und 30 mg/kg eine deutliche Verringerung des Aortenblutdrucks hervorriefen.

Die tatsächliche Bestimmung der Zahlenwerte für die herzstärkende Wirkung für erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen kann leicht nach den oben angegebenen Standard-Testverfahren von jedem Fachmann, der sich in pharmakologischen Testverfahren auskennt, durchgeführt werden ohne daß es aufwendiger Versuche bedarf.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sind - wie erwähnt - geeignet zur Herstellung von herzstärkenden bzw. kardiotonischen Mitteln zur Erhöhung der Kontraktibilität des Herzmuskels. Diese Mittel umfassen pharmakologisch geeignete Träger und als Wirkstoff eine kardiotonisch wirksame Verbindung nach der Erfindung oder ein pharmakologisch verträgliches Säure-Additions-Salz davon. Mit Hilfe dieser Mittel ist es möglich, die Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels bei einem Patienten zu erhöhen, der einer

solchen Behandlung bedarf. Dazu wird dem Patienten eine wirksame Menge einer erfindungsgemäß herstellbaren Verbindung oder eines pharmakologisch verträglichen Säure-Additions-Salzes davon verabreicht. In der klinischen Praxis werden die Verbindungen üblicherweise oral oder parenteral in zahlreichen verschiedenen Dosierungsformen verabreicht.

Es können feste Arzneimittel zur oralen Verabreichung wie Tabletten, Pillen, Pulver und Granulate angewandt werden. Bei derartigen festen Mitteln wird zumindest eine wirksame Verbindung mit zumindest einem inerten Verdünnungsmittel wie Stärke, Calciumcarbonat, Sacharose oder Lactose vermischt. Diese Mittel können auch zusätzliche Substanzen neben den inerten Verdünnungsmitteln, zum Beispiel Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Talkum und ähnliches enthalten.

Flüssige Mittel zur oralen Verabreichung umfassen pharmakologisch annehmbare Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere, die inerte Verdünnungsmittel enthalten, wie sie üblicherweise angewandt werden wie Wasser oder flüssiges Paraffin. Neben inerten Verdünnungsmitteln können solche Mittel auch Zusätze bzw. Adjuvantien enthalten, wie Netz- und Suspendiermittel, Süßmittel, Aromastoffe, Duftstoffe und Konservierungsmittel. Ebenfalls zur oralen Verabreichung der erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen geeignet sind Kapseln aus einem absorbierbaren Material wie Gelatine, die den Wirkstoff enthalten, zusammen mit weiteren Verdünnungsmitteln oder Exzipientien oder allein.

Mittel zur parenteralen Verabreichung umfassen sterile, wässrige, wässrig-organische und organische Lö-

sungen, Suspensionen und Emulsionen. Beispiele für organische Lösungsmittel oder Suspendiermedien sind Propylenglykol, Polyethylenglykol, pflanzliche Öle wie Olivenöl und injizierbare organische Ester wie Ethyloleat. Diese Mittel können auch Adjuvatien wie Stabilisierungsmittel, Konservierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel und Dispergiermittel enthalten. Sie können sterilisiert werden zum Beispiel durch Filtration durch ein Bakterien zurückhaltendes Filter, durch Zusatz von Sterilisationsmitteln zu dem Arzneimittel, durch Bestrahlung oder durch Erhitzen. Sie können auch in Form von sterilen festen Mitteln hergestellt werden, die in sterilem Wasser oder einem anderen sterilen injizierbaren Medium unmittelbar vor der Anwendung gelöst werden.

Der prozentuale Gehalt an Wirkstoff in den Mitteln kann variieren, so daß eine geeignete Dosierung erreicht wird. Die einem Patienten verabreichte Dosis ist variabel und hängt von der klinischen Beurteilung bzw. dem Zustand des Patienten ab, wobei die folgenden Kriterien berücksichtigt werden:
Art der Verabreichung,
Dauer der Behandlung,
Größe und Zustand des Patienten,
Wirksamkeit der Verbindung und
Ansprechen des Patienten auf die Verbindung.
Eine wirksame Dosis der Verbindung kann so nur vom Arzt bestimmt werden, der alle diese Kriterien berücksichtigt.

Besonders günstige erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen sind neben den in den Beispielen angegebenen:

4,5-Dihydro-6-[4-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

4,5-Dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl-methyl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

4,5-Dihydro-6-[4-(2-methylsulfinyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

4,5-Dihydro-6-[4-(2-methylsulfonyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

6-[4-[2-(1H-Imidazol-1-yl)ethyl]phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

6-[4-(1H-Imidazol-1-yl-methyl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

6-[4-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

6-[4-(4H-1,2,4-Triazol-4-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

6-[4-(1H-Pyrrol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

6-[4-(4-Hydroxymethyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

6-[4-(2-Methylthio-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

6-[4-(2-Methylsulfinyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

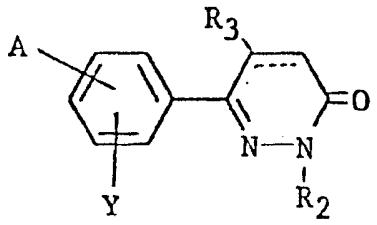
6-[4-(2-Methylsulfonyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon; und

6-[4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon.

243270

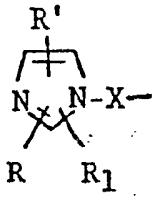
Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von substituierten 4,5-Dihydro-6-(substituierten)phenyl-3(2H)-pyridazinon-Verbindungen



I

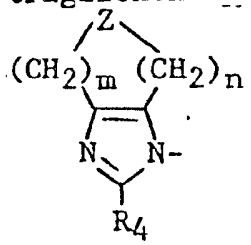
in der ---- eine Doppel- oder Einfach-Bindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen bedeutet, R_2 und R_3 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe sind, Y ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine niedere Alkyl- oder niedere Alkoxygruppe ist und A eine der unter a) bis e) angegebenen Bedeutungen hat und sich in 3- oder 4-Stellung des Phenylringes befindet:

a) A =  wobei

/2

15 SEP 1992 * 085144

X = $(CH_2)_n$ oder $O(CH_2)_{n+1}$ ist, n 1 - 4 bedeutet und R_1, R' und R unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine niedere Alkylgruppe oder eine Hydroxyalkylgruppe bedeuten oder eine Gruppe der Formeln CH_2OH, SCH_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3 $(CH_2)_kNR''R'''$, wobei k 0 bis 2 ist und R'' und R''' unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten, wobei die niedere Alkylgruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält; oder wenn sie an die 4- oder 5-Stellung des Imidazolringes gebunden sind, zusammen genommen werden können unter Bildung von i) einem 5-,6-, oder 7-gliedrigen Ring, der außerdem ein Stickstoffatom enthalten kann; ii) einem Benzolring, der gegebenenfalls durch Halogen-, Hydroxy-, niederAlkyl- und niederAlkoxy- substituiert ist und iii) einem Pyridinring, und deren pharmakologisch verträglichen Salze

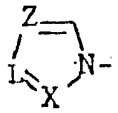
b) A = 

wobei m + n = 3, R_4 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeutet, Z = CH_2 oder NR_5 ist, wobei R_5 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe oder COR_6 bedeutet, wobei R_6 eine niedere Alkyl-ooder Arylgruppe ist, und deren pharmakologisch verträgliche Salze

c) A =

in 3-Stellung des Phenylringes,

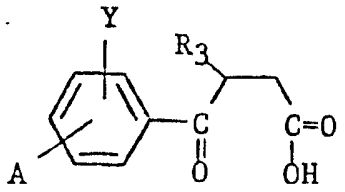
wobei R', R_1 und R die unter a) angegebene Bedeutung haben, und deren pharmakologisch verträgliche Salze,

d) A = 

wobei i) X = L = Z = CH
ii) X = Z = N und L = CH
iii) L = Z = N und X = CH
und deren pharmakologisch verträgliche Salze;

e) A hat die gleiche Bedeutung wie unter c) angegeben und befindet sich in 4-Stellung an dem Phenylring, und deren pharmakologisch verträgliche Salze,

g e k e n n z e i c h n e t dadurch, daß man eine substituierte γ-Oxobenzol-buttersäure der Formel,



in der A, Y und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt mit einem substituierten Hydrazin der allgemeinen Formel

$$H_2N\text{-}\underset{\underset{R_2}{|}}{N}H$$

in der R_2 die oben angegebene Bedeutung hat, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls dehydriert.