

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 151018 B



(21) Patentansøgning nr.: 0737/81

(22) Indleveringsdag: 19 feb 1981

(41) Alm. tilgængelig: 23 aug 1981

(44) Fremlagt: 12 okt 1987

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 22 feb 1980 DE 3006671

(51) Int.Cl.⁴

C 07 D 413/04

C 07 D 417/04

(71) Ansøger: DR. KARL *THOMAE GMBH.; Postfach 720; Biberach an der Riss, DE

(72) Opfinder: Norbert *Hauel; DE, Herbert *Stein; DE, Joachim *Heider; DE, Volkhard *Austel; DE, Manfred *Reiffen; DE, Willi *Diederer; DE, Walter *Haarmann; DE

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzoxazolyl- eller benzthiazolyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinoner eller deres optisk aktive antipoder eller deres additionssalte med syrer eller baser

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4026891

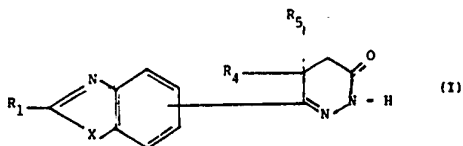
(57) Sammen drag:

kyl-aminogruppe, hvorhos ovennævnte phenylkerner kan være substituerede, R_4 og R_5 er H eller alkylgrupper, og X er O eller S, og deres optisk aktive antipoder og additionssalte, fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne I og deres optisk aktive antipoder og additionssalte har værdifulde farmakologiske egenskaber, navnlig cardiovasculære virkninger.

737-81

Benzoxazoler og benzthiazoler med formlen I:

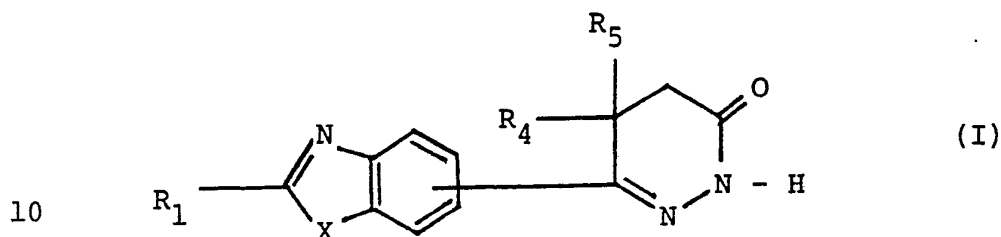


hvor R_1 er en eventuelt med en alkyl-, alkenyl- eller phenylalkylgruppe substitueret hydroxy- eller mercapto-gruppe, en alkyl-, phenyl- eller phenylalkylgruppe, en eventuelt med én eller to alkylgrupper substitueret aminogruppe, en med en alkoxyalkyl-, cycloalkyl-, phenyl- eller phenylalkylgruppe substitueret amino- eller N-alkyl-

1

Den foreliggende opfindelse angår en analogi-
fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte benz-
oxazolyl- eller benzthiazolyl-4,5-dihydro-3(2H)-
pyridazinoner med den almene formel I:

5



eller deres optisk aktive antipoder eller deres fysio-
logisk acceptable additionssalte med uorganiske eller
organiske syrer eller baser, hvor:

- 15 R_1 er en eventuelt med en alkylgruppe med 1-6 C-atomer
eller en alkenylgruppe med 3-6 C-atomer substitueret
hydroxy- eller mercaptogruppe, en med en phenylalkyl-
gruppe substitueret hydroxy- eller mercaptogruppe,
hvor alkyliden har 1-3 C-atomer, og phenylkernen
20 kan være mono-, di- eller trisubstitueret med én el-
ler flere alkoxygrupper med 1-3 C-atomer, ét eller
flere halogenatomer og/eller én aminogruppe, hvorhos
phenylkernens substituent kan være ens eller for-
skellige, en eventuelt med en phenylgruppe substitue-
25 ret alkylgruppe med 1-3 C-atomer, en eventuelt med
en methoxy- eller cyanogruppe eller et halogenatom
substitueret phenylgruppe eller en gruppe med formlen



hvor

- R_2 er et hydrogenatom, en ligekædet eller forgrenet al-
kylgruppe med 1-7 C-atomer, der kan være substitueret
med en alkoxygruppe med 1-3 C-atomer, eller er en cycloalkyl-
35 gruppe med 3-7 C-atomer, en med en phenylgruppe, der
kan være substitueret med én eller to alkoxygrupper
med 1-3 C-atomer, substitueret alkylgruppe med 1-3
C-atomer eller en phenylgruppe, der kan være substi-

- tueret med en alkyl- eller alkoxygruppe hver med 1-3 C-atomer, med en trifluormethyl-, nitro- eller cyano-gruppe eller med et fluor-, chlor- eller bromatom, hvorhos enhver sådan monosubstitu-
- 5 eret phenylgruppe yderligere kan være substitueret med en eller to alkylgrupper med 1-3 C-atomer eller med en alkoxygruppe med 1-3 C-atomer eller med et fluor-, chlor- eller bromatom, eller er en alkoxy-carbonylgruppe med ialt 2-4 C-atomer,
- 10 R_3 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-3 C-atomer,
- R_4 og R_5 , der kan være ens eller forskellige, er hydrogenatomer eller alkylgrupper med 1-3 C-atomer, og X er et oxygen- eller svovlatom.

15 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

De hidtil ukendte forbindelser udmærker sig navnlig ved deres blodtryksænkende egenskaber, men viser også andre cardiovasculære virkninger, nemlig

20 cardiotonisk og/eller antithrombotisk virkning.

Fra US patentskrift 4.026.891 kendes beslægtede substituerede benzimidazoler med lignende farmakologiske egenskaber som de omhandlede forbindelser.

Sammenlignet med disse kendte forbindelser ud-

25 mærker de omhandlede forbindelser sig ved deres bedre blodtryksænkende egenskaber, hvilket er demonstreret nedenfor.

Inden for de for grupperne R_1 , R_4 og R_5 anførte definitioner kommer for eksempel følgende i betragtning:

30 for R_1 : en hydroxy-, methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-, butoxy-, isobutoxy-, tert.butoxy-, pentoxy-, neopentoxy-, hexoxy-, allyloxy-, crotyloxy-, pentenyloxy-, hexenyloxy-, benzyloxy-, methoxybenzyloxy-, 1-phenylethoxy-, 2-phenylethoxy-, 3-

35 phenylpropoxy-, mercapto-, methylmercapto-, ethylmercapto-, propylmercapto-, isopropylmercapto-, butylmercapto-, isobutylmercapto-, tert.butylmercapto-, pentylmercapto-, neopentylmercapto-, tert.

pentylmercapto-, hexylmercapto-, allylmercapto-,
crotylmercapto-, pentenylmercapto-, hexenylmer-
capto-, benzylmercapto-, methoxybenzylmercapto-,
chlorbenzylmercapto-, brombenzylmercapto-, dime-
thoxybenzylmercapto-, 1-phenylethylmercapto-, 2-
phenylethylmercapto-, 2(methoxyphenyl)-ethylmer-
capto-, 2-(dimethoxyphenyl)-ethylmercapto-, 2-
(chlorphenyl)-ethylmercapto-, 2-(chlor-methoxy-
phenyl)-ethylmercapto-, 2-(amino-dichlorphenyl)-
ethylmercapto-, 3-phenylpropylmercapto-, methyl-,
ethyl-, propyl-, isopropyl-, benzyl-, 1-phenyl-
ethyl-, 2-phenylethyl-, 1-phenylpropyl-, 2-phenylpropyl-, 3-phenylpropyl-, phenyl-, methoxyphe-
nyl-, cyanphenyl-, chlorphenyl-, bromphenyl-,
fluorphenyl-, amino-, methylamino-, ethylamino-,
propylamino-, isopropylamino-, butylamino-, iso-
butylamino-, tert.butylamino-, pentylamino-, iso-
pentylamino-, neopentylamino-, tert.pentylamino-,
hexylamino-, heptylamino-, dimethylamino-, di-
ethylamino-, diisopropylamino-, methyl-ethylami-
no-, methyl-propylamino-, ethyl-isopropylamino-,
methyl-butylamino-, ethyl-pentylamino-, methyl-
heptylamino-, methoxyethylamino-, methoxypropyl-
amino-, methoxybutylamino-, methoxypentylamino-,
methoxyheptylamino-, ethoxyethylamino-, propoxy-
propylamino-, N-methylethoxyethylamino-, N-ethyl-
methoxypropylamino-, cyclopropylamino-, cyclopentylamino-, cyclohexylamino-, cycloheptylamino-,
N-methyl-cyclohexylamino-, N-ethyl-cyclohexylami-
no-, N-propyl-cyclohexylamino-, phenylamino-, me-
thylphenylamino-, dimethylphenylamino-, trimethyl-
phenylamino-, ethylphenylamino-, propylphenylami-
no-, isopropylphenylamino-, methoxyphenylamino-,
dimethoxyphenylamino-, isopropoxyphenylamino-, flu-
orphenylamino-, difluorphenylamino-, chlorphenyl-
amino-, dichlorphenylamino-, bromphenylamino-, di-
bromphenylamino-, trifluormethylphenylamino-, ni-
trophenylamino-, cyanophenylamino-, methyl-fluor-
phenylamino-, methyl-chlorphenylamino-, methoxy-

chlorphenylamino-, methoxy-bromphenylamino-, methoxy-cyanophenylamino-, methoxy-trifluormethylphenylamino-, methoxy-nitrophenylamino-, ethoxynitrophenylamino-, propoxy-nitrophenylamino-,
 5 benzylamino-, 1-phenylethylamino-, 2-phenylethylamino-, 3-phenylpropylamino-, methoxybenzylamino-, dimethoxybenzylamino-, 2-dimethoxyphenylethylamino-, 2-diethoxyphenylethylamino-, 2-dipropoxyphenylethylamino-, 2-(methoxy-ethoxyphenyl)-ethyl-
 10 amino-, N-methyl-phenylamino-, N-ethyl-methylphenylamino-, N-methyl-methoxyphenylamino-, N-ethyl-dimethoxyphenylamino-, N-methyl-benzylamino-, N-ethyl-2-phenylethylamino- eller N-methyl-methoxybenzylaminogruppe, og
 15 for R_4 og R_5 : et hydrogenatom, en methyl-, ethyl-, propyl- eller isopropylgruppe.

Foretrukne forbindelser med den almene formel I er dem, hvor

R_1 er en eventuelt med en alkylgruppe med 1-3 C-atomer
 20 eller en allylgruppe substitueret hydroxy- eller mercaptogruppe, en hexylmercapto-, methoxybenzylmercapto- eller 2-(amino-dichlorphenyl)-ethylmercaptogruppe, en eventuelt med en phenylgruppe substitueret alkylgruppe med 1-3 C-atomer, en cyanphenyl-, amino- eller dimethylaminogruppe, en alkylaminogruppe med 1-5 C-atomer,
 25 der kan være substitueret med en methoxygruppe, eller en phenylaminogruppe, hvori phenylkernen kan være substitueret med en methyl-, methoxy-, trifluormethyl-, cyano- eller nitrogruppe eller med et chlor- eller
 30 bromatom, eller en dichlorphenylamino-, dibromphenylamino-, dimethoxyphenylamino-, methoxy-nitrophenylamino-, trimethylphenylamino-, cyclohexylamino-, dimethoxyphenylethylamino- eller ethoxycarbonylaminogruppe,

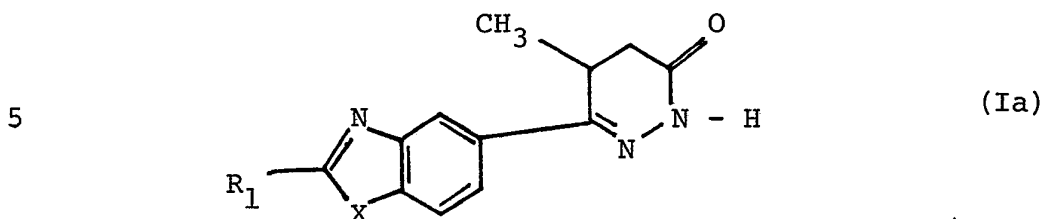
R_4 er et hydrogenatom eller en methylgruppe,

35 R_5 er en methylgruppe, og

X er et oxygen- eller svovlatom,

navnlig dem, hvori pyridazinogruppen er i 5-stilling, og deres fysiologisk acceptable additionssalte.

5
Særligt foretrukne forbindelser med den almene
formel I er imidlertid dem med den almene formel Ia:

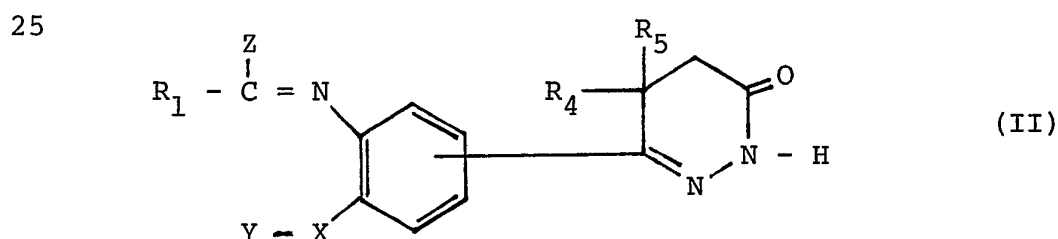


hvor

- 10 R_1 er en mercapto-, methylmercapto-, hydroxy-, ethoxy-,
2-(4-amino-3,5-dichlorphenyl)-ethylmercapto-, amino-,
dimethylamino-, 4-methoxyphenylamino- eller cyclohex-
ylaminogruppe, en alkylaminogruppe med 1-5 C-atomer
eller en eventuelt med én eller to methoxygrupper sub-
15 stitueret phenylaminogruppe, og
 X er et oxygen- eller svovlatom,
navnlig dem, hvor X er et oxygenatom, og deres fysiolo-
gisk acceptable additionssalte.

Ifølge opfindelsen vindes de hidtil ukendte forbin-
20 delser med den almene formel I ved følgende fremgangsmå-
der:

a) Ringslutning af en eventuelt i reaktionsblandin-
gen fremstillet forbindelse med den almene formel II:



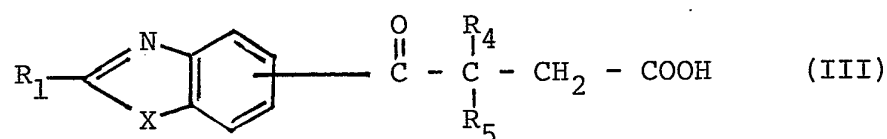
30
hvor

- R_1 , R_4 , R_5 og X er som ovenfor defineret,
 Y er et hydrogenatom eller en acylgruppe, og
 Z er en nucleofil eliminerbar gruppe.
35 For Y kommer for eksempel som acylgruppe en acetyl-,
propionyl-, benzoyl- eller p-toluensulfonylgruppe i be-
tragtning, og for Z kommer for eksempel et chlor- eller
bromatom, en hydroxy-, methoxy-, ethoxy-, benzyloxy-,
mercapto-, methylmercapto-, ethylmercapto-, propylmercap-

to-, benzylmercapto-, phenylmercapto- eller imidazolyl-carbonylgruppe i betragtning.

Omsætningen gennemføres hensigtsmæssigt i et opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, dioxan, benzen, toluen, dimethylformamid, dimethylethylenglycol eller sulfolan, eventuelt i nærværelse af et kondensationsmiddel, såsom N,N'-dicyclohexylcarbodiimid, carbonyldiimidazol, p-toluensulfonsyre, phosphoroxychlorid, thionylchlorid, saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre eller polyphosphorsyre, ved temperaturer mellem 25° og 300°C, fortrinsvis ved kogetemperaturen for reaktionsblandingen, f.eks. ved temperaturer mellem 50° og 285°C. Omsætningen kan imidlertid også gennemføres i smelte.

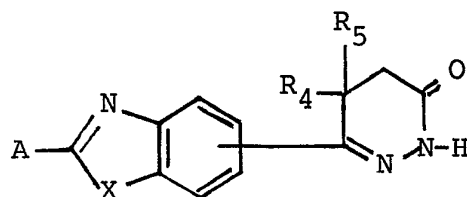
b) Omsætning af en carboxylsyre med den almene formel III:



hvor R_1 , R_4 , R_5 og X er som ovenfor defineret, eller anhydrid, ester, thioester, amid, imidazolid eller halogenid deraf med hydrazin.

Omsætningen gennemføres hensigtsmæssigt i et opløsningsmiddel, såsom methanol, ethanol, isopropanol, iseddikesyre, propionsyre og/eller i et overskud af hydrazin eller hydrazin-hydrat, ved temperaturer mellem 0° og 200°C, f.eks. ved temperaturer mellem 20° og 150°C, fortrinsvis ved kogetemperaturen for reaktionsblandingen, og eventuelt i nærværelse af en syre som kondensationsmiddel, såsom svovlsyre eller p-toluensulfonsyre. Omsætningen kan imidlertid også gennemføres uden opløsningsmiddel.

c) Til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvor R_1 er en substitueret hydroxy-, mercapto- eller aminogruppe som ovenfor defineret og med den betingelse, at R_2 er forskellig fra en eventuelt substitueret phenylgruppe, alkylering af en forbindelse med den almene formel IV:

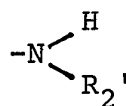


(IV)

hvor

R_4 , R_5 og X er som ovenfor defineret, og

A er en hydroxy- eller mercaptogruppe eller en gruppe
med formelen



hvor R_2' er et hydrogenatom, en ligekædet eller for-
grenet alkylgruppe med 1-7 C-atomer, der kan være
substitueret med en alkoxygruppe med 1-3 C-atomer,
eller er en cycloalkylgruppe med 3-7 C-atomer, en
med en phenylgruppe, der kan være substitueret med én
eller to alkoxygrupper med 1-3 C-atomer, substitueret
alkylgruppe med 1-3 C-atomer eller en alkoxy-carbonyl-
gruppe med ialt 2-4 C-atomer,

med en forbindelse med den almene formel V:



hvor

R_1' , når A er mercapto eller hydroxy, er (C_1-C_6) alkyl,
 (C_3-C_6) alkenyl eller phenylalkyl med 1-3 C-atomer
i alkyliden, hvorhos phenylkernen kan være mono-,
di- eller trisubstitueret med én eller flere alk-
oxygrupper med 1-3 C-atomer, ét eller flere halo-
genatomer og/eller én aminogruppe, eller, når A er
 NHR_2' , hvor R_2' er hydrogen eller (C_1-C_3) alkyl,
er (C_3-C_7) cycloalkyl eller eventuelt med en (C_1-C_3) -
alkoxygruppe substitueret (C_1-C_7) alkyl eller med
en eventuelt med én eller to (C_1-C_3) alkoxygrupper
substitueret phenylgruppe substitueret (C_1-C_3) -
alkylgruppe, eller alkoxy-carbonyl med ialt 2-4 C-
atomer eller, når A er NHR_2' , hvor R_2' ikke er hy-
drogen eller (C_1-C_3) alkyl, er C_1-C_3 alkyl, og

U er en nucleofil eliminerbar gruppe, såsom et halogenatom eller en sulfonsyreestergruppe, f.eks. et chlor-, brom- eller iodatom eller en methansulfonyloxy-, p-toluensulfonyloxy- eller methoxysulfonyloxygruppe.

5 Alkyleringen gennemføres med et tilsvarende alkyleringsmiddel, såsom et phenylalkylhalogenid, alkylhalogenid, dialkylsulfat eller trialkyloxonium-tetrafluorborat, f.eks. med benzylchlorid, phenylethylbromid, methyliodid, dimethylsulfat, diethylsulfat eller ethylbromid, hensigts-
10 mæssigt i et opløsningsmiddel, såsom methanol, ethanol, methanol/vand, dimethylformamid eller dioxan, eventuelt i nærværelse af en base, såsom natriumcarbonat, natriumbicarbonat, natriumhydroxid, natriummethylat eller kaliumcarbonat, ved temperaturer op til kogetemperatur for det
15 anvendte opløsningsmiddel.

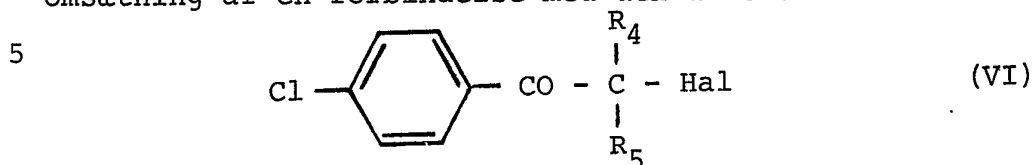
De således vundne forbindelser med den almene formel I kan på grund af deres optisk aktive carbonatom i 5-stilling af pyridazinon-ringen, for så vidt grupperne R_4 og R_5 ikke har samme betydninger, opdeles i deres optisk
20 aktive antipoder ved hjælp af racematspaltning. Racematspaltningen gennemføres hensigtsmæssigt ved fraktioneret krystallisation af de tilsvarende salte med optisk aktive syrer, såsom vinsyre, dibenzoylvinsyre, æblesyre, kamfersyre eller kamfersulfonsyre, eller ved chromatografi
25 på optisk aktive adsorbentier.

Endvidere kan de vundne forbindelser med den almene formel I overføres i deres fysiologisk acceptable salte med uorganiske eller organiske syrer eller baser. Som syrer kommer hertil for eksempel saltsyre, hydrogenbromid-
30 syre, svovlsyre, phosphorsyre, fumarsyre, ravsyre, mælkesyre, citronsyre, vinsyre eller maleinsyre i betragtning.

De som udgangsmaterialer anvendte forbindelser med de almene formler II og III vindes ved fra litteraturen kendte fremgangsmåder. Således vindes for eksempel en
35 forbindelse med den almene formel II ved omsætning af en tilsvarende 3-(nitro-hydroxybenzoyl)-smørsyreester med hydrazin, påfølgende reduktion af nitrogruppen og påføl-

gende omsætning af den således vundne forbindelse med et tilsvarende carboxylsyrederivat.

En forbindelse med den almene formel III vindes ved omsætning af en forbindelse med den almene formel VI:



hvor R_4 og R_5 er som ovenfor defineret, og Hal er halogen, med malonester. Den således vundne forbindelse bliver derefter forsæbet, decarboxyleret, nitreret, chloratomet udvekslet med en hydroxy- eller mercaptogruppe, nitrogruppen reduceret, og den således vundne aminoforbindelse bliver efter omsætning med et tilsvarende carboxylsyre-derivat ringsluttet til den ønskede benzoxazol eller -thiazol.

En som udgangsmateriale anvendt forbindelse med den almene formel VI vindes ved ringslutning af et tilsvarende thiourinstof, hensigtsmæssigt ved fremgangsmåde a) i følge den foreliggende opfindelse.

De hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I og deres optisk aktive antipoder samt deres fysiologisk acceptable additionssalte med uorganiske eller organiske syrer eller baser udviser som allerede nævnt værdifulde farmakologiske egenskaber, i form af blodtryksænkende virkning og også andre cardiovasculære virkninger, nemlig cardiotonisk og/eller antithrombotisk virkning.

Eksempelvis er følgende forbindelser undersøgt for deres biologiske egenskaber på nedenstående måder:

- 30 A = 5-Methyl-6-[2'-ethylamino-benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon,
 B = 5-Methyl-6-[2'-cyclohexylamino-benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon,
 C = 5-Methyl-6-[2'-n-butylamino-benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon,
 35 D = 5-Methyl-6-[2'-(4-methoxyphenylamino)-benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon,

E = 5-Methyl-6-(2'-mercapto-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon,

F = 5-Methyl-6-(2'-hydroxy-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon,

5 G = 5-Methyl-6-[2'-dimethylamino-benzthiazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon,

H = 5-Methyl-6-(2'-methylmercapto-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon,

I = 5-Methyl-6-(2'-allylmercapto-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon,

J = 5-Methyl-6-(2'-p-methoxybenzylmercapto-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon,

K = 5-Methyl-[2'-methylbenzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon og

15 L = 5-Methyl-[2'-isopropylbenzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

1. Bestemmelse af thrombocytaggregation ifølge Born og Cross (J.Physiol. 170, 397 (1964):

Thrombocytaggregationen målt i pladerig plasma fra sunde forsøgspersoner. Herved målt fotometrisk og registreredes forløbet af den optiske tæthed's aftagen efter tilsætning af kommercielt collagen fra Firma Sigma, St.Louis/USA, der indeholder 1 mg collagen-fibriller pr. ml. Ud fra tæthedskurvens hældningsvinkel fandtes aggregationshastigheden (V_{max}). Det punkt på kurven, ved hvilket den største lysgennemtrængelighed forelå, tjente til beregning af den "optiske tæthed" (O.D.). Til maksimal aggregationsopløsning blev der sat ca. 0,01 ml collagenopløsning til 1 ml pladerig plasma.

De vundne værdier er anført i nedenstående tabel, hvor EC_{50} er den dosis, der hæmmer den udløste thrombocytaggregation 50%:

Tabel I

Forbindelse	EC_{50} i $\mu\text{mol/l}$
A	1,4
F	0,4

2. Bestemmelse af den blodtryksænkende og positivt inotrope virkning på narkotiserede katte:

Undersøgelserne blev gennemført på katte, der var narkotiserede med pentobarbital-natrium (40 mg/kg i.p.). Dyrene åndede spontant. Det arterielle blodtryk målt i aorta abdominalis med en Statham-Druckwandler (P 23 Dc). Til bestemmelse af den positive inotrope virkning målt med et katetertipmanometer (Millimar PC-350 A) trykket i det venstre hjertekammer. Herudfra fandtes kontraktilitetsparameteren $dp/dt_{\max}$ ved analog-differentiering.

Forsøgsforbindelserne blev injiceret i en lårvene. Som opløsningsmiddel tjente fysiologisk kogsaltopløsning eller Polydiol 200. Hver forbindelse blev prøvet på mindst 3 katte, dosis 0,1 eller 2,0 mg/kg i.v. Virkningsvarigheden for forsøgsforbindelserne var i alle tilfælde mindst 45 minutter.

Ved denne bestemmelse anvendtes som sammenligningsforbindelser nedenstående forbindelser A', B', C' og E', der er kendt fra det ovennævnte US patentskrift 4.026.891 (jfr. spalte 17/18):

A' = 2-Methyl-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol-hydrochlorid,

B' = 2-Methyl-5(6)-(3-oxo-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol-hydrochlorid,

C' = 2-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol og

E' = 2-(2-Fluorphenyl)-5(6)-(3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol-hydrochlorid.

Gennemsnitsværdierne er anført i nedenstående tabel:

Tabel II

	Forbin- delse	Dosis mg/kg i.v.	Blodtrykændring i mmHg	Forøgelse af dp/dt i %
5	A	0,1	-40/-33	+ 79
	B	0,1	-32/-32	+ 39
	C	0,1	-27/-27	+ 62
	D	2,0	-32/-42	+ 92
	E	0,1	- 8/-17	+ 29
10	F	0,1	-18/-19	+ 65
	G	0,1	-25/-28	+ 26
	H	0,1	-20/-28	+ 61
	I	0,1	-23/-28	+ 60
	J	0,1	-22/-25	+ 57
15	K	0,1	-26/-24	+ 99
	L	0,1	-38/-30	+ 67
	A'	0,1	+9/+3	+ 29
	B'	0,1	+14/+7	+ 38
	C'	0,1	-8/-8	+ 6
20	E'	0,1	-12/-15	+ 23

Ved sammenligning af disse data for henholdsvis de omhandlede forbindelser og de kendte sammenligningsforbindelser fremgår, at de hidtil ukendte forbindelser er de kendte forbindelser overlegne med hensyn til blodtryksænkende egenskaber og for de fleste forbindelsers vedkommende også med hensyn til cardiotoniske egenskaber.

3. Akut toxicitet:

Den akutte toxicitet af forsøgsforbindelserne bestemtes orienterende på hvide mus ved oral indgift af en enkelt dosis (observationstid: 14 dage):

Tabel III

Forbindelse	Akut toxicitet mg/kg p.o.
A	> 300 (2 ud af 6 dyr døde)
B	> 300 (0 ud af 6 dyr døde)
C	> 300 (1 ud af 6 dyr døde)
D	> 300 (0 ud af 6 dyr døde)

5
10 På grund af deres farmakologiske egenskaber egner de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser med den almene formel I og deres optiske antipoder samt deres fysiologisk acceptable additionssalte med uorganiske eller organiske syrer eller baser sig til behandling af kronisk hjerteinsufficiens eller angina pectoris og/eller til forebyggelse af arterielle thromboembolier og arterielle lukkesygdomme.

15
20 Hertil kan de hidtil ukendte forbindelser, eventuelt i kombination med andre virksomme forbindelser, indarbejdes i de sædvanlige farmaceutiske anvendelsesformer, såsom tabletter, dragée, pulvere, suspensioner, suppositorier eller ampuller. Enkeltdosen andrager til voksne 1-4 x dagligt ved intravenøs anvendelse 10-50 mg, fortrinsvis 20-40 mg, og ved oral anvendelse 50-150 mg, fortrinsvis 75-100 mg.

25 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler.

Eksempel I

N-Ethyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof.

10 10,8 g (50 mmol) 2-Amino-4-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenol blev suspenderet i 250 ml tetrahydrofuran, og der blev tilsat 25 ml (0,29 mol) ethylisothiocyanat, og blandingen blev opvarmet til tilbagesvaling 3,5 timer under omrøring. Herved dannedes allerede efter kort tid en klar opløsning. Efter endt reaktionstid blev opløsningsmidlet fordampet, og den gule olieagtige inddampningsrest blev krystalliseret ved til-

15 sætning af ether. Det udfældede produkt blev frasuget, vasket med ether og tørret ved stuetemperatur.

Udbytte: 13,0 g (91,5% af det teoretiske).

Smp.: 137-139°C.

$C_{14}H_{18}N_4O_2S$ (306,4)

beregnet: C: 54,88 H: 5,92 N: 18,29 S: 10,47

20 fundet: 55,10 6,10 17,90 10,30

Eksempel II

2-Ethylamino-5-(3-methyl-4-oxo-smørsyre-4-yl)benzoxazol.

3,24 g (10,0 mmol) N-Ethyl-N'-[2-hydroxy-5-(3-methyl-4-oxo-smørsyre-4-yl)phenyl]thiourinstof blev opløst i 150 ml tetrahydrofuran, og der blev tilsat 4,17 g (20,0 mmol) N,N'-dicyclohexylcarbodiimid og opvarmet 5 timer under tilbagesvaling. Efter endt reaktionstid blev der inddampet til det halve, opkogt kort igen og afkølet til krystallisation. Det dannede produkt blev frasuget, om-

30 krystalliseret af tetrahydrofuran og tørret ved stuetemperatur.

Udbytte: 0,71 g (24,3% af det teoretiske).

Smp.: 160-162°C.

Eksempel 1

5-Methyl-6-[2'-methylamino-benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

3,36 g (11,5 mmol) N-Methyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof blev opløst i 150 ml tetrahydrofuran, og der blev tilsat 3,13 g (15 mmol) N,N'-dicyclohexylcarbodiimid og opvarmet 5 timer under tilbagesvaling. Efter endt reaktionstid blev der inddampet til det halve, påny opkogt kort og afkølet til krystallisation. Det dannede produkt blev frasuget, omkrystalliseret af methanol og tørret ved stuetemperatur.

Udbytte: 0,84 g (28,3% af det teoretiske).

Smp.: 241-242°C.

15 $C_{13}H_{14}N_4O_2$ (258,3)

beregnet: C: 60,46 H: 5,46 N: 21,69

fundet: 60,28 5,61 21,50

Eksempel 2

5-Methyl-6-[2'-n-butylamino-benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-n-butyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof.

Udbytte: 39,7% af det teoretiske.

25 Smp.: 186-188°C.

$C_{16}H_{20}N_4O_2$ (300,4)

beregnet: C: 63,98 H: 6,71 N: 18,65

fundet: 63,99 6,96 18,54

Eksempel 3

30 5-Methyl-6-[2'-isopropylamino-benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-isopropyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof.

35 Udbytte: 52% af det teoretiske.

16

Smp.: 239-241°C.

 $C_{15}H_{18}N_4O_2$ (286,34)

beregnet: C: 62,92 H: 6,34 N: 19,57

fundet: 62,65 6,33 19,25

5 Eksempel 4

5-Methyl-6-[2'-cyclohexylamino-benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-cyclohexyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof.

Udbytte: 59,1% af det teoretiske.

Smp.: 235-237°C.

 $C_{18}H_{22}N_4O_2$ (326,4)

beregnet: C: 66,24 H: 6,79 N: 17,16

15 fundet: 66,00 6,90 16,99

Eksempel 5

5-Methyl-6-[2'-(3,4-dimethoxyphenethylamino)benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-3,4-dimethoxyphenethyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)-phenyl]thiourinstof.

Udbytte: 48,2% af det teoretiske.

Smp.: 70-72°C.

 $C_{22}H_{24}N_4O_4 \cdot HCl$ (444,93)

25 beregnet: C: 59,39 H: 5,87 N: 12,59 Cl: 7,99

fundet: 59,40 5,69 12,89 8,00

Eksempel 6

5-Methyl-6-[2'-phenylamino-benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

30 5 ml Hydrazinhydrat (99%'s) blev under omrøring og isafkøling portionsvis sat til 20 ml iseddikesyre ved ca. 20°C. Derefter blev der tilsat 6,5 g (20,0 mmol) 2-phenylamino-5-(3-methyl-4-oxo-smørsyre-4-yl)benzoxazol, og den således vundne suspension blev opvarmet under tilbagesva-

35 ling. Efter 1 times reaktionstid blev der afkølet til

stuetemperatur, fortyndet med vand, og det udfældede produkt blev frasuget, vasket med vand og tørret ved 80°C.

Udbytte: 2,80 g (43,7% af det teoretiske).

Smp.: 214-217°C.

5	$C_{18}H_{16}N_4O_2$	(320,34)			
	beregnet:	C: 67,49	H: 5,03	N: 17,49	
	fundet:	67,00	5,32	17,12	

Eksempel 7

5-Methyl-6-[2'-(2-chloranilino)-benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-2-chlorphenyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof.

Udbytte: 33,9% af det teoretiske.

15 Smp.: 193-195°C.

	$C_{18}H_{15}N_4O_2Cl$	(354,8)			
	beregnet:	C: 60,93	H: 4,26	N: 15,79	Cl: 9,99
	fundet:	60,90	4,25	15,93	10,20

Eksempel 8

20 5-Methyl-6-[2'-(4-trifluormethylphenylamino)benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-4-trifluormethylphenyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)-phenyl]thiourinstof.

25 Udbytte: 57,3% af det teoretiske.

Smp.: 249-251°C.

	$C_{19}H_{15}N_4O_2F_3$	(388,36)			
	beregnet:	C: 58,76	H: 3,89	N: 14,42	
	fundet:	59,00	4,13	14,31	

30 Eksempel 9

5-Methyl-6-[2'-(3,4-dichlorphenylamino)benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-3,4-dichlorphenyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-

35 3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]-thiourinstof.

18

Udbytte: 73,5% af det teoretiske.

Smp.: 253-256°C.

$C_{18}H_{14}N_4O_2Cl_2$ (389,3)

beregnet: C: 55,54 H: 3,63 Cl: 18,22

5 fundet: 55,40 3,83 18,14

Eksempel 10

5-Methyl-6-[2'-(4-bromphenylamino)-benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

10 Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-4-bromphenyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof.

Udbytte: 65,4% af det teoretiske.

Smp.: 243-245°C.

$C_{18}H_{15}N_4O_2Br$ (390,27)

15 beregnet: C: 55,40 H: 3,87 N: 14,36 Br: 20,48

fundet: 55,00 4,05 13,95 20,76

Eksempel 11

5-Methyl-6-[2'-(4-methoxyphenylamino)benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

20 Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-4-methoxyphenyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof.

Udbytte: 40,3% af det teoretiske.

Smp.: 220-222°C.

25 $C_{19}H_{18}N_4O_3$ (350,4)

beregnet: C: 65,13 H: 5,18 N: 15,99

fundet: 65,30 5,20 15,83

Eksempel 12

30 5-Methyl-6-[2'-(2-methoxy-4-nitrophenylamino)benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-2-methoxy-4-nitrophenyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof.

Udbytte: 65,6% af det teoretiske.

35 Smp.: 223-225°C.

19

$C_{19}H_{17}N_5O_5$ (395,4)

beregnet: C: 57,82 H: 4,33 N: 17,71

fundet: 58,27 4,25 18,17

Eksempel 13

- 5 5-Methyl-6-(2'-(4-methylphenylamino)-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-4-methylphenyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof.

- 10 Udbytte: 52,1% af det teoretiske.

Smp.: 273-275°C.

$C_{19}H_{18}N_4O_2$ (334,39)

beregnet: C: 68,25 H: 5,43 N: 16,76

fundet: 68,10 5,59 16,88

15

Eksempel 14

5-Methyl-6-[2'-(2,4,6-trimethylphenylamino)benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-2,4,6-trimethylphenyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof.

- 20

Udbytte: 76,4% af det teoretiske.

Smp.: 225-228°C.

$C_{21}H_{22}N_4O_2$ (362,4)

beregnet: C: 69,59 H: 6,12 N: 15,46

- 25 fundet: 69,79 6,37 15,65

Eksempel 15

5-Methyl-6-[2'-(4-cyanophenylamino)benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-4-cyanophenyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof.

- 30

Udbytte: 59,7% af det teoretiske.

Smp.: 318-320°C.

$C_{19}H_{15}N_5O_2$ (345,37)

- 35 beregnet: C: 66,08 H: 4,38 N: 20,28

fundet: 66,14 4,58 20,03

Eksempel 16

5-Methyl-6-[2'-ethoxycarbonylamino)benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-ethoxy-
5 carbonyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof.

Udbytte: 19,8% af det teoretiske.

Smp.: 235-239°C.

$C_{15}H_{16}N_4O_4$ (316,33)

10 beregnet: C: 56,95 H: 5,10 N: 17,71

fundet: 55,81 5,14 17,08

Eksempel 17

5-Methyl-6-[2'-n-pentylamino-benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

15 Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-n-pentyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof.

Udbytte: 52,3% af det teoretiske.

Smp.: 154-155°C.

20 $C_{17}H_{22}N_4O_2$ (314,4)

beregnet: C: 64,95 H: 7,05 N: 17,82

fundet: 65,26 7,12 17,88

Eksempel 18

25 5-Methyl-6-[2'-ethylamino-benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-ethyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof.

Udbytte: 71,9% af det teoretiske.

30 Smp.: 244-246°C.

$C_{14}H_{16}N_4O_2$ (272,3)

beregnet: C: 61,75 H: 5,92 N: 20,57

fundet: 61,95 5,98 20,85

Eksempel 19

5-Methyl-6-[2'-(3-methoxypropylamino)benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 1 ud fra N-3-methoxypropyl-N'-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof.

Udbytte: 55,5% af det teoretiske.

Smp.: 153-154°C.

	$C_{16}H_{20}N_4O_3$	(316,4)		
10	beregnet:	C: 60,75	H: 6,37	N: 17,71
	fundet:	61,00	6,40	17,56

Eksempel 20

5-Methyl-6-[2'-amino-benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

15 Fremstillet ananlogt med Eksempel 1 ud fra N-[2-hydroxy-5-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof.

Udbytte: 42,1% af det teoretiske.

Smp.: 285-287°C.

20 Eksempel 21

5,5-Dimethyl-6-[2'-(α -phenylethyl)benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

a) 4-(4-Chlorphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxo-smørsyre.

25 30 g (0,688 mol) Natriumhydrid (50%'s olie-suspension) blev ved stuetemperatur indført i 1200 ml absolut tetrahydrofuran og omrørt 15 minutter. Derefter blev der i små portioner tilsat 52 g (0,228 mol) 4-(4-chlorphenyl)-3-methyl-4-oxo-smørsyre. Efter endt tilsætning blev der opvarmet 2 timer til tilbagesvaling. Derefter blev der afkølet til 40°C og tildryppet 64 ml (1,02 mol) methyl-iodid. Derefter blev der opvarmet yderligere 3 timer til tilbagesvaling. Efter afkøling til stuetemperatur blev reaktionsblandingen indrørt i vand, og de let flygtige bestanddele blev afdestilleret på rotationsfordamper.

Den vandige alkaliske opløsning blev vasket to gange med petroleumsether. Derefter blev der indstillet surt med koncentreret saltsyre. Den herved udfældede olie krystalliserede efter yderligere omrøring. Krystallerne blev

5 frasuget, vasket med vand og tørret.

Udbytte: 52 g (94,7% af det teoretiske).

Smp.: 95-97°C.

b) 4-(4-Chlor-3-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxo-smørsyre.

48 g (0,2 mol) 4-(4-Chlorphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxo-smørsyre blev ved -15° til -10°C under omrøring portionsvis indført i 500 ml rygende salpetersyre. Der blev efterført 30 minutter ved -10°C, hældt i isvand, og det udfældede produkt blev frasuget, vasket neutralt med vand og tørret.

15 Udbytte: 47,5 g (83,1% af det teoretiske).

Smp: 118-120°C.

c) 2-Nitro-4-(5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)chlorbenzen.

43 ml Hydrazinhydrat (99%'s) blev under omrøring og isafkøling ved ca. 20°C portionsvis sat til 400 ml iseddikesyre. Derefter blev der tilsat 43 g (0,15 mol) 4-(4-chlor-3-nitrophenyl)-5,5-dimethyl-4-oxo-smørsyre, og reaktionsblandingen blev opvarmet til tilbagesvaling. Efter en time blev der afkølet, fortyndet med vand, og det udfældede produkt blev frasuget, påny vasket med vand og tørret.

Udbytte: 33 g (78,1% af det teoretiske).

Smp.: 193-194°C.

d) 2-Nitro-4-(5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenol.

28 g (0,1 mol) 2-Nitro-4-(5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)chlorbenzen blev suspenderet i 750 ml glycol, og der blev tilsat en opløsning af 40 g pulveriseret kaliumhydroxid i 250 ml glycol. Den vundne opløsning blev derefter opvarmet 2 timer ved en oliebadstemperatur på 160°C. Derefter blev der afkølet til stuetemperatur, indrørt i ca. 3 liter isvand og indstillet surt med koncentreret saltsyre. Det herved udfældede produkt

blev frasuget. Filtratet blev ekstraheret 4 gange med hver gang 250 ml ethylacetat, den organiske fase blev tørret med natriumsulfat og inddampet. Inddampningsresten og det faste produkt blev samlet, revet med vand, frasuget og tørret.

Udbytte: 20 g (76% af det teoretiske).

Smp.: 211-213°C.

e) 2-Amino-4-(5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenol.

10 20 g (0,076 mol) 2-Nitro-4-(5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenol blev i 600 ml dimethylformamid reduceret i et Parr-apparat ved stuetemperatur med hydrogen (5 bar) og 2 g palladium/kul (10%'s) som katalysator. Efter endt hydrogenoptagning blev katalysatoren frasuget, og filtratet blev inddampet. Som inddampningsrest vandtes et fast produkt, der blev revet med ether. Derefter blev der frasuget, vasket med ether og tørret.

Udbytte: 17 g (96% af det teoretiske).

20 Smp.: 260-263°C.

f) 2-(2-Phenylpropionylamino)-4-(5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenol.

2,8 g (0,012 mol) 2-Amino-4-(5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenol blev suspenderet i 40 ml absolut tetrahydrofuran og 40 ml absolut dimethylformamid. Derefter blev der ved stuetemperatur tildryppet 3,03 g (0,018 mol) 2-phenylpropionsyrechlorid. Efter 1,5 timer blev reaktionsblandingen indrørt i vand og ekstraheret flere gange med ethylacetat. De organiske faser blev tørret med natriumsulfat og inddampet. Det vundne produkt blev rensat over søjlechromatografi (silicagel, kornstørrelse: 0,05-0,20 mm, elueringsmiddel: chloroform/ethanol 1%). Det således vundne produkt blev omsat videre i rå tilstand.

35 Udbytte: 1,7 g (38,8% af det teoretiske).

g) 5,5-Dimethyl-6-[2'-(α -phenylethyl)benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

1,7 g (0,0046 mol) 2-(2-Phenylpropionylamino)-4-

(5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenol blev suspenderet i 12 ml sulfolan og opvarmet 5 timer til tilbagesvaling. Derefter blev reaktionsblandingen i varm tilstand indrørt i isvand. Det dannede smørelsesagtige produkt blev ekstraheret med ethylacetat, den organiske fase blev tørret med natriumsulfat og inddampet. Den vundne inddampningsrest blev renset ved søjlechromatografi (silicagel, kornstørrelse: 0,05-0,20 mm, elueringsmiddel: chloroform/ethanol 1%). De tilsvarende fraktioner blev samlet, filtreret over aktivt kul og inddampet. Som indampningsrest vandtes en olie, der blev krystalliseret med petroleumsether.

Udbytte: 1 g (62,5% af det teoretiske).

Smp.: 131-135°C.

15 $C_{21}H_{21}N_3O_2$ (347,4)
 beregnet: C: 72,61 H: 6,09 N: 12,10
 fundet: 72,18 6,30 11,91

Eksempel 22

5,5-Dimethyl-6-(2'-amino-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

2,1 g (0,0072 mol) N-[2-Hydroxy-5-(5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof (fremstillet ved alkalisk hydrolyse af N'-benzoyl-N-[2-hydroxy-5-(5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenyl]thiourinstof) blev opløst i 40 ml absolut tetrahydrofuran, og der blev tilsat 2,05 g (0,01 mol) N,N'-dicyclohexyl-carbodiimid og opvarmet 2 timer under omrøring til tilbagesvaling. Derefter blev der afkølet til stuetemperatur, det udfældede produkt blev frasuget og vasket med tetrahydrofuran. Derefter blev produktet suspenderet i 1N ammoniak, omrørt i 30 minutter, frasuget, vasket med vand og tørret.

Udbytte: 1,0 g (54% af det teoretiske).

Smp.: > 250°C.

35 $C_{13}H_{14}N_4O_2$ (258,3)
 beregnet: C: 60,45 H: 5,46 N: 21,69
 fundet: 60,67 5,41 21,44

Eksempel 23

5-Methyl-6-[2'-dimethylamino-benzthiazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

a) 4-(3-Amino-4-mercaptophenyl)-3-methyl-4-oxo-smørsyre.

5 Til en opløsning af 72 g (0,3 mol) natriumsulfid, 9H₂O i 500 ml vand blev der sat 27 g (0,1 mol) 4-(3-nitro-4-chlorphenyl)-3-methyl-4-oxo-smørsyre og opvarmet 35 timer på dampbad. Derefter blev der afkølet til 10°C og indstillet på pH 4,5 med iseddikesyre. Derefter blev der
10 ekstraheret flere gange med ethylacetat, den organiske fase blev tørret med natriumsulfat og inddampet. Inddampningsresten blev omsat videre i rå tilstand.

Udbytte: 27,5 g (ca. 100% af det teoretiske).

b) 5-Methyl-6-[2'-dimethylaminobenzthiazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.
15

Til en opløsning af 2,8 g (0,012 mol) 2-amino-4-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)thiophenol (fremstillet ved omsætning af 4-(3-amino-4-mercaptophenyl)-3-methyl-4-oxo-smørsyre og hydrazin) i 40 ml absolut
20 tetrahydrofuran blev der under omrøring ved stuetemperatur sat 2,2 g (0,018 mol) dimethylthiocarbamoylchlorid. Efter 20 timer blev det udfældede produkt frafiltreret, filtratet blev fortyndet med vand og ekstraheret 2 gange med ethylacetat. Derefter blev den vandige fase indstillet
25 let alkalisk med 2N natriumhydroxidopløsning og ekstraheret med chloroform. Den organiske fase blev tørret med natriumsulfat og inddampet. Der vandtes først et olieagtigt produkt, der ved henstand natten over krystalliserede. Det vundne råprodukt (1 g) blev rensat ved søjlechromatografi (silicagel, kornstørrelse: 0,05-0,20 mm, elueringsmiddel: chloroform/ethanol 1%).

Udbytte: 550 mg (16% af det teoretiske).

Smp.: 177-184°C.

C₁₄H₁₆N₄OS (288,4)

35 beregnet: C: 58,31 H: 5,59 N: 19,43 S: 11,12
fundet: 58,41 5,69 19,12 11,02

Eksempel 24

5-Methyl-6-[2'-(4-cyanphenyl)benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Til 2,07 g (5,3 mmol) 1-Acetoxy-2-(4'-cyanbenzoyl-amino)-4-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)benzen i 50 ml sulfolan blev der sat 0,5 ml 10%'s saltsyre. Efter 4 timers opvarmning ved 240°C blev denne blanding indrørt i 150 ml vand, og det herved dannede bundfald blev frasuget. Produktet blev rensat ved søjlechromatografi (silicagel, chloroform + 1% ethanol).
Udbytte: 145 mg (8,3% af det teoretiske).
Smp.: 278-280°C.

$C_{19}H_{14}N_4O_2$ (330,35)
beregnet: C: 69,08 H: 4,27 N: 16,96
15 fundet: 68,24 4,34 16,86

Eksempel 25

5-Methyl-6-(2'-hydroxy-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

1,08 g (0,005 mol) 2-Amino-4-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenol blev suspenderet i 50 ml absolut tetrahydrofuran, og under omrøring blev der tilsat 1 g (0,006 mol) N,N'-carbonyldiimidazol. Derefter blev der opvarmet 45 minutter til tilbagesvaling. Derefter blev der indampet, og indampningsresten blev udrørt med vand. Det vundne krystalliserat blev frasuget, vasket med vand og tørret. Derefter blev råproduktet opløst i chloroform:methanol = 9:1, filtreret varmt over aktivt kul, og filtratet blev indampet indtil indledende krystallisation. Derefter blev der afkølet i isbad, det udfældede produkt blev frasuget, vasket med ether og tørret.
Udbytte: 0,55 g (44,7% af det teoretiske).
Smp.: 250-253°C.

$C_{12}H_{11}N_3O_3$ (245,2)
beregnet: C: 58,77 H: 4,52 N: 17,13
35 fundet: 58,77 4,46 17,22

Eksempel 26

5-Methyl-6-(2'-ethoxy-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

2,19 g (0,01 mol) 2-Amino-4-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenol blev suspenderet i 10 ml orthokulsyretetraethylester, og der blev tilsat 3 ml dimethylformamid. Derefter blev der opvarmet en time ved en oliebadtemperatur på 180°C. Derefter blev reaktionsblandingen afkølet til stuetemperatur, det udfældede produkt blev frasuget og vasket med ether. Derefter blev der omkrystalliseret 2 gange hver gang af 100 ml ethanol under tilsætning af aktivt kul.

Udbytte: 900 mg (33% af det teoretiske).

Smp.: 193-194°C.

15 $C_{14}H_{15}N_3O_3$ (273,3)
 beregnet: C: 61,53 H: 5,53 N: 15,38
 fundet: 61,59 5,52 15,65

Eksempel 27

5-Methyl-6-(2'-mercapto-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

22 g (0,1 mol) 2-Amino-4-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)phenol blev suspenderet i 500 ml ethanol, og under omrøring blev der tilsat 24 g (0,15 mol) kaliummethylxanthogenat. Derefter blev der opvarmet 3 timer til tilbagesvaling. Derefter blev der afkølet til stuetemperatur, det udfældede produkt blev frasuget og vasket med kold ethanol og ether. Det således vundne kaliumsalt blev opløst i 1000 ml vand, filtreret over aktivt kul, og filtratet blev neutraliseret med 2N eddikesyre. Det udfældede produkt blev frasuget, vasket med vand og tørret i vakuumtørreskab.

Udbytte: 15 g (57,7% af det teoretiske).

Smp.: > 250°C.

35 $C_{12}H_{11}N_3O_2S$ (261,3)
 beregnet: C: 55,16 H: 4,24 N: 16,08 S: 12,27
 fundet: 55,09 4,16 15,93 12,10

Eksempel 28

5-Methyl-6-(2'-methylmercapto-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

653 mg (0,0025 mol) 5-Methyl-6-(2'-mercapto-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon blev opløst i 10 ml absolut dimethylformamid, og der blev tilsat 210 mg (0,0025 mol) natriumbicarbonat. Derefter blev der tilsat 2 ml methyliodid og omrørt 15 timer ved 40°C. Derefter blev reaktionsblandingen indrørt i vand og ekstraheret med ethylacetat. Den organiske fase blev tørret med natriumsulfat og inddampet. Den vundne faste inddampningsrest blev omkrystalliseret af ethanol.

Udbytte: 340 mg (49,4% af det teoretiske).

Smp.: 178-180°C.

15 $C_{13}H_{13}N_3O_2S$ (275,3)

beregnet: C: 56,71 H: 4,76 N: 15,26 S: 11,65

fundet: 56,20 4,78 15,41 11,57

Eksempel 29

5-Methyl-6-(2'-n-hexylmercapto-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

2,99 g (0,01 mol) 5-Methyl-6-(2'-mercapto-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-kaliumsalt blev opløst i 20 ml absolut dimethylformamid, og under omrøring blev der tilsat 1,5 ml n-hexylbromid. Derefter blev der omrørt en time ved 40°C, og reaktionsblandingen blev derefter indrørt i vand og ekstraheret med ethylacetat. Den organiske fase blev tørret med natriumsulfat og inddampet. Den vundne inddampningsrest blev omkrystalliseret af ethanol.

30 Udbytte: 2,4 g (69,6% af det teoretiske).

Smp.: 119-121°C.

$C_{18}H_{23}N_3O_2S$ (345,5)

beregnet: C: 62,57 H: 6,71 N: 12,16 S: 9,28

fundet: 62,65 6,79 12,17 9,05

Eksempel 30

5-Methyl-6-(2'-allylmercapto-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 29 ud fra 5-methyl-6-(2'-mercapto-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-kaliumsalt og allylbromid.

Udbytte: 73% af det teoretiske.

Smp.: 113-114°C.

$C_{15}H_{15}N_3O_2S$ (301,4)

10 beregnet: C: 59,78 H: 5,02 N: 13,94 S: 10,63
60,01 5,21 14,28 10,50

Eksempel 31

5-Methyl-6-(2'-p-methoxybenzylmercapto-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

15 Fremstillet analogt med Eksempel 29 ud fra 5-methyl-6-(2'-mercapto-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon-kaliumsalt og p-methoxy-benzylbromid.

Udbytte: 66,6% af det teoretiske.

Smp.: 174-176°C.

20 $C_{20}H_{19}N_3O_3S$ (381,5)

beregnet: C: 62,97 H: 5,02 N: 11,02 S: 8,41
fundet: 63,47 5,08 11,34 8,63

Eksempel 32

5-Methyl-[2'-[2-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)ethylmercapto]benzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 29 ud fra 5-methyl-6-(2'-mercapto-benzoxazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon-kaliumsalt og 2-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)-ethylbromid.

30 Udbytte: 52% af det teoretiske.

Smp.: 205-208°C.

Eksempel 33

5-Methyl-[2'-methylbenzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

Fremstillet analogt med Eksempel 21g ud fra 2-acytylamino-4-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)-phenol ved opvarmning i sulfolan.

Udbytte: 75,3% af det teoretiske.

Smp.: 210-213°C.

Eksempel 34

5-Methyl-[2'-isopropylbenzoxazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon.

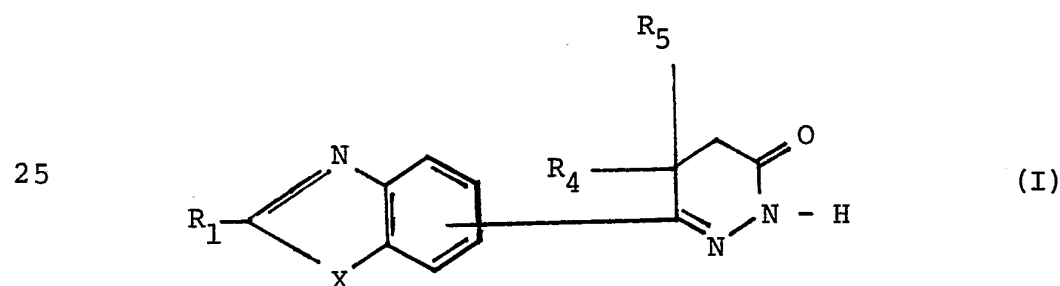
Fremstillet analogt med Eksempel 21g ud fra 2-isobutyrylamino-4-(5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon-6-yl)-phenol ved opvarmning i sulfolan.

Udbytte: 52,5% af det teoretiske.

Smp.: 160-162°C.

P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af
benzoxazolyl- eller benzthiazolyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinoner med den almene formel I:



hvor:

30 R_1 er en eventuelt med en alkylgruppe med 1-6 C-atomer eller en alkenylgruppe med 3-6 C-atomer substitueret hydroxy- eller mercaptogruppe, en med en phenylalkylgruppe substitueret hydroxy- eller mercaptogruppe, hvori alkyldelen har 1-3 C-atomer, og phenylkernen kan

være mono-, di- eller trisubstitueret med én eller flere alkoxygrupper med 1-3 C-atomer, ét eller flere halogenatomer og/eller én aminogruppe, hvorhos phenylkernens substituenten kan være ens eller forskellige, en eventuelt med en phenylgruppe substitueret alkylgruppe med 1-3 C-atomer, en eventuelt med en methoxy- eller cyanogruppe eller et halogenatom substitueret phenylgruppe eller en gruppe med formelen



hvor:

R_2 er et hydrogenatom, en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-7 C-atomer, der kan være substitueret med en alkoxygruppe med 1-3 C-atomer, eller er en cycloalkylgruppe med 3-7 C-atomer, en med en phenylgruppe, der kan være substitueret med én eller to alkoxygrupper med 1-3 C-atomer, substitueret alkylgruppe med 1-3 C-atomer eller en phenylgruppe, der kan være substitueret med en alkyl- eller alkoxygruppe hver med 1-3 C-atomer, med en trifluormethyl-, nitro- eller cyanogruppe eller med et fluor-, chlor- eller bromatom, hvorhos enhver sådan monosubstitueret phenylgruppe yderligere kan være substitueret med én eller to alkylgrupper med 1-3 C-atomer eller med én alkoxygruppe med 1-3 C-atomer eller med ét fluor-, chlor- eller bromatom, eller er en alkoxy-carbonylgruppe med ialt 2-4 C-atomer,

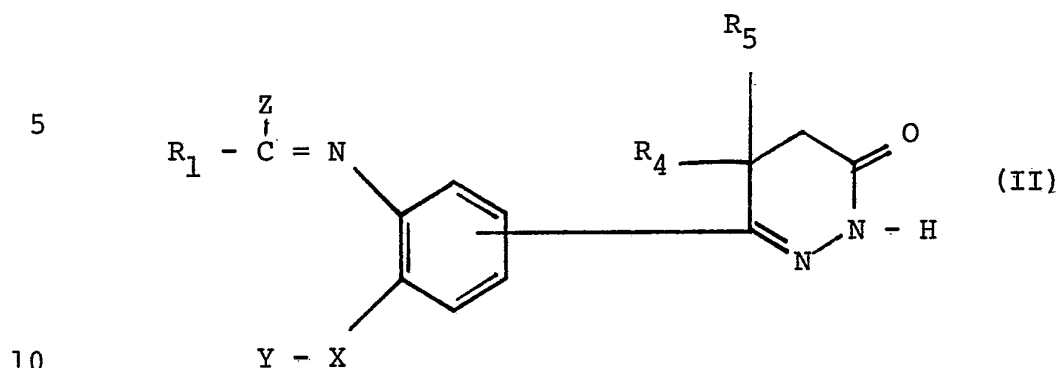
R_3 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-3 C-atomer,

R_4 og R_5 , der kan være ens eller forskellige, er hydrogenatomer eller alkylgrupper med hver 1-3 C-atomer, og

X er et oxygen- eller svovlatom,

eller deres optisk aktive antipoder eller deres fysiologisk acceptable additionssalte med uorganiske eller organiske syrer eller baser, k e n d e t e g n e t ved, at

a) en eventuelt i reaktionsblandingen dannet forbindelse med den almene formel II:



hvor

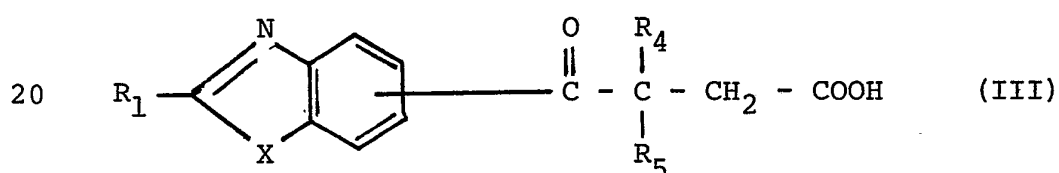
R_1 , R_4 , R_5 og X er som ovenfor defineret,

Y er et hydrogenatom eller en acylgruppe, og

Z er en nucleofil eliminerbar gruppe,

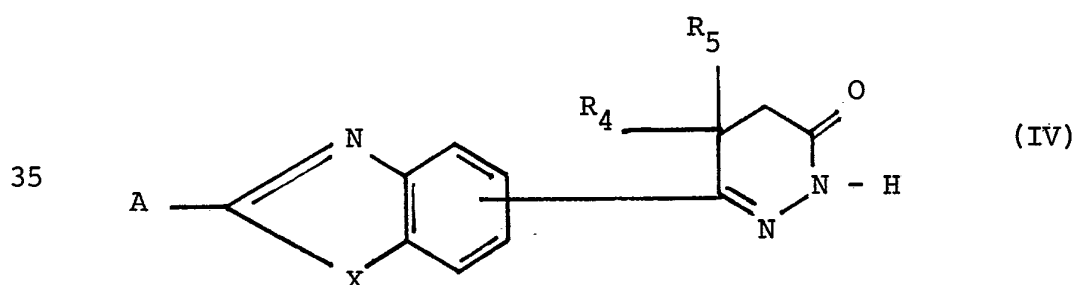
15 ringsluttet, eller

b) en carboxylsyre med den almene formel III:



hvor R_1 , R_4 , R_5 og X er som ovenfor defineret, eller anhydrider, estre, thioestre, amider, imidazolider eller
25 halogenider deraf omsættes med hydrazin, eller

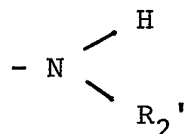
c) til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvor R_1 er en substitueret hydroxy-, mercapto- eller aminogruppe som ovenfor defineret og med den betingelse, at R_2 er forskellig fra en eventuelt substitueret phenyl-
30 gruppe, en forbindelse med den almene formel IV:



hvor

R_4 , R_5 og X er som ovenfor defineret, og

A er en hydroxy- eller mercaptogruppe eller en gruppe
5 med formelen:



hvor R_2' er et hydrogenatom, en ligekædet eller for-
10 grenet alkylgruppe med 1-7 C-atomer, der kan være
substitueret med en alkoxygruppe med 1-3 C-atomer,
eller er en cycloalkylgruppe med 3-7 C-atomer, en med
en phenylgruppe, der kan være substitueret med én eller
to alkoxygrupper med 1-3 C-atomer, substitueret alkyl-
15 gruppe med 1-3 C-atomer eller en alkoxycarbonylgruppe
med ialt 2-4 C-atomer,

alkyleres med en forbindelse med den almene formel V:



20

hvor:

R_1' , når A er mercapto eller hydroxy, er (C_1-C_6) alkyl,
 (C_3-C_6) alkenyl eller phenylalkyl med 1-3 C-atomer
i alkyl delen, hvorhos phenylkernen kan være mono-,
25 di- eller trisubstitueret med én eller flere alk-
oxygrupper med 1-3 C-atomer, ét eller flere halo-
genatomer og/eller én aminogruppe, eller, når A
er NHR_2' , hvor R_2' er hydrogen eller (C_1-C_3) alkyl,
er (C_3-C_7) cycloalkyl eller eventuelt med en (C_1-C_3) -
30 alkoxygruppe substitueret (C_1-C_7) alkyl eller med
en eventuelt med én eller to (C_1-C_3) alkoxygrupper
substitueret phenylgruppe substitueret (C_1-C_3) -
alkylgruppe, eller alkoxycarbonyl med ialt 2-4 C-atomer,
eller, når A er NHR_2' , hvor R_2' ikke er hydrogen eller (C_1-C_3)
35 alkyl, er (C_1-C_3) alkyl, og

U er en nucleofil eliminerbar gruppe,

og at, om ønsket, et således vundet racemat med den alme-
ne formel I ved racematspaltning opdeles i sine optisk

aktive antipoder, og/eller en vundet forbindelse med den almene formel I overføres i fysiologisk acceptable additionssalte deraf med uorganiske eller organiske syrer eller baser.