



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 297 969 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 403/02
C 07 D 413/02
C 07 D 237/02
A 61 K 31/50

DEUTSCHES PATENTAMT

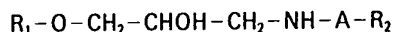
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 341 141 2	(22)	30.05.90	(44)	30.01.92
(31)	P3917801.3	(32)	01.06.89	(33)	DE
	P3934436.3		14.10.89		

(71) siehe (73)
 (72) Hael, Norbert, Dr. Dipl.-Chem., DE; Mauz, Annerose, Dr. Dipl.-Biol., DE; van Meel, Jacques, Dr., NL; Entzer-
 oth, Michael, Dr. Dipl.-Chem., DE; Zimmermann, Rainer, Dr. Dipl.-Biochem., DE; Diederer, Willi, Dr., NL
 (73) Dr. Karl Thomae GmbH, W - 7950 Biberach 1, DE
 (74) Boehringer Ingelheim GmbH, Abt. Patente, W - 6507 Ingelheim am Rhein, DE

(54) 2-Hydroxy-n-propylamine, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstel-
 lung

(57) Die Erfindung betrifft neue 2-Hydroxy-n-propylamine der Formel



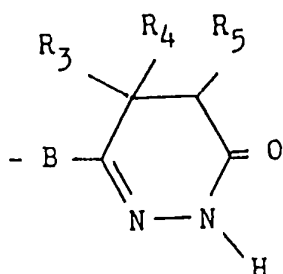
(I)

in der R_1 , R_2 und A wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Enantiomere und deren
 Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, deren physiologisch verträglichen
 Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften
 aufweisen, insbesondere bei einer gleichzeitigen cardiotonen eine β -blockierende Wirkung, und deren Verwendung
 als Arzneimittel sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Patentansprüche:**1. 2-Hydroxy-n-propylamine der Formel**

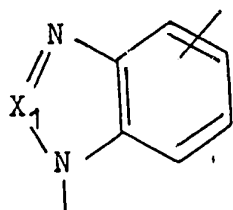
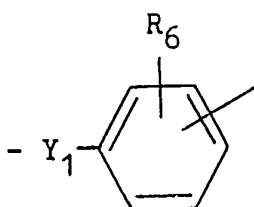
in der

R_1 eine Naphthylgruppe, eine über den Phenylring gebundene 3,4-Dihydro-carbostyrylgruppe, eine durch eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Allyl-, Allyloxy-, Cyano- oder Aminocarbonylmethylgruppe substituierte Phenylgruppe, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppe, in welcher der Alkylteil in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Alkoxy-, Cycloalkoxy-, Cycloalkylmethoxy-, 2-Alkoxyethoxy-, 2-Cycloalkoxyethoxy-, 2-Cycloalkylmethoxyethoxy- oder 2-Phenoxyethoxygruppe substituiert ist, wobei der Alkoxyteil jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome und der Cycloalkyl- oder Cycloalkoxyteil jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und durch ein Halogenatom disubstituierte Phenylgruppe, A eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und R_2 eine Gruppe der Formel

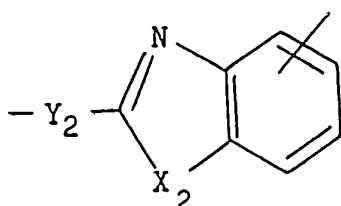


bedeuten, in welcher

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, R_4 und R_5 jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und B eine Gruppe der Formeln



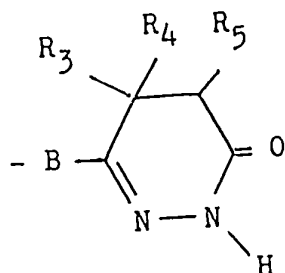
oder



darstellen, in welchen

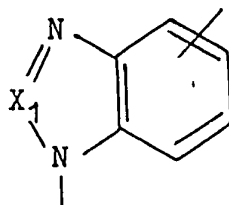
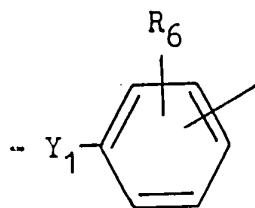
R_6 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoff- oder Halogenatom,
 Y_1 eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Sulfonylgruppe oder eine $-NH-CO-CH_2$ -Gruppe, wobei
 die $-CH_2$ -Gruppe mit dem Phenylkern verbunden ist,
 X_1 ein Stickstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder eine Alkylgruppe
 mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylgruppe,
 X_2 ein Sauerstoffatom oder eine Iminogruppe und
 Y_2 eine Bindung oder eine Iminogruppe bedeuten,
 deren Tautomere, deren Enantiomere und deren Säureadditionssalze.

2. 2-Hydroxy-n-propylamine der Formel I gemäß Anspruch 1, in der
 R_1 eine Naphthyl-, 3,4-Dihydro-carbostyryl-(5)-, Allylphenyl-, Allyloxyphenyl-, Cyanophenyl-,
 Aminocarbonylmethylphenyl- oder Chlor-methylenphenylgruppe, eine
 Alkylsulfonyloxyphenylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder eine 4-Stellung
 durch einen 2-Alkoxyethyl-, 2-Cycloalkylmethoxyethyl-, 2-Alkoxyethoxymethyl-,
 2-Cycloalkoxyethoxymethyl-, 2-Cycloalkylmethoxyethoxymethyl- oder 2-
 Phenoxyethoxymethylrest substituierte Phenylgruppe, in welcher der Alkoxyteil jeweils 1 bis
 4 Kohlenstoffatome und der Cycloalkyl- oder Cycloalkoxyteil jeweils 3 oder 4 Kohlenstoffatome
 enthalten kann,
 A eine gegebenenfalls in α -Stellung zu dem benachbarten Stickstoffatom durch eine Methylgruppe
 mono- oder disubstituierte n-Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und
 R_2 eine Gruppe der Formel

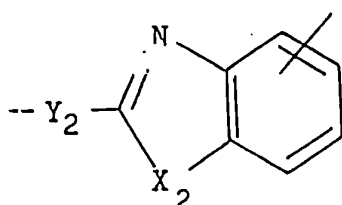


bedeuten, in welcher

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
 R_4 und R_5 jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-
 Bindung und
 B eine Gruppe der Formeln



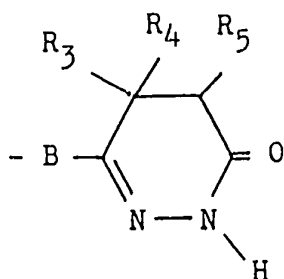
oder



darstellen, in welchen

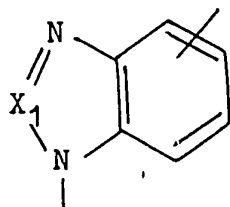
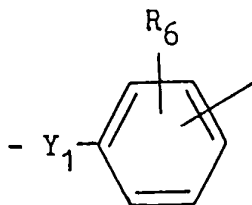
R_6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe,
 Y_1 eine Bindung, ein Sauerstoffatom oder eine $-NH-CO-CH_2-$ Gruppe, wobei die $-CH_2-$ Gruppe mit dem Phenylkern verbunden ist,
 X_1 ein Stickstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Methylgruppe substituierte Methingruppe,
 X_2 ein Sauerstoffatom oder eine Iminogruppe und
 Y_2 eine Bindung oder eine Iminogruppe bedeuten,
 deren Tautomere, deren Enantiomere und deren Säureadditionssalze.

3. 2-Hydroxy-n-proylamine der Formel I gemäß Anspruch 1, in der
 R_1 eine Naphthyl-, 3,4-Dihydro-carbostyryl-(5)-, Allylphenyl-, Allyloxyphenyl- oder Chlor-methylphenylgruppe oder eine in 4-Stellung durch einen 2-Alkoxyethyl-, 2-Cycloalkylmethoxyethyl-, 2-Alkoxyethoxymethyl-, 2-Cycloalkoxyethoxymethyl-, 2-Cycloalkylmethoxyethoxymethyl- oder 2-Phenoxyethoxymethylrest substituierte Phenylgruppe, in welcher der Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome und der Cycloalkyl- oder Cycloalkoxyteil jeweils 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthalten kann,
 A eine gegebenenfalls in α -Stellung zu dem benachbarten Stickstoffatom durch Methylgruppen disubstituierte n-Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und
 R_2 eine Gruppe der Formel

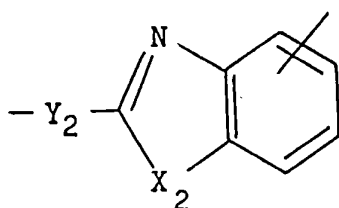


bedeuten, in welcher

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
 R_4 und R_5 jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und
 B eine Gruppe der Formeln



oder



darstellen, in welchen

R₆ eine Methylgruppe, ein Wasserstoff- oder Chloratom,
Y₁ ein Sauerstoffatom,
X₁ eine Methingruppe,
X₂ ein Sauerstoffatom oder eine Iminogruppe und
Y₂ eine Bindung oder eine Iminogruppe bedeuten,
deren Tautomere, deren Enantiomere und deren Säureadditionssalze.

4. 2-Hydroxy-n-propylamine der Formel I gemäß Anspruch 1:
6-[1-[2-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
6-[1-[2-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
6-[4-[2-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
6-[4-[2-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]phenyl]-3(2H)-pyridazinon,
6-[4-[2-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
6-[4-[2-[3-(4-((2-Isopropoxyethoxy)methyl)phenoxy)-2-hydroxypropyl-amino]ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
6-[4-[2-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxymethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]phenyl]-3(2H)-pyridazinon,
6-[1-[3-[3-(4-(2-Isobutoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]propyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
6-[1-[2-[3-(4-(2-Isobutoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]-2,2-dimethyl-ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
6-[4-[3-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]propoxy]-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
6-[4-[2-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
6-[4-[2-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
6-[4-[2-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
6-[4-[3-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]propoxy]-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
6-[4-[3-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]propoxy]-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
6-[4-[2-[3-(4-(2-Isopropoxyethyl-oxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]-3-methyl-phenyl]-3(2H)-pyridazinon,
6-[4-[2-[3-(4-(2-n-Butyloxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon und
6-[4-[2-[3-(4-(2-Methoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]-3-methyl-phenyl]-3(2H)-pyridazinon, deren Tautomere, deren Enantiomere und deren Säureadditionssalze.
5. 2-Hydroxy-n-propylamine der Formel I gemäß Anspruch 1:
6-[4-[2-[3-(4-((2-Isopropoxyethoxy)methyl)phenoxy)-2-hydroxypropyl-amino]ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
6-[4-[2-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]-3-methyl-phenyl]-3(2H)-pyridazinon und
6-[4-[2-[3-(4-(2-n-Butyloxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, deren Tautomere, deren Enantiomere und deren Säureadditionssalze.
6. Physiologisch verträgliche Additionssalze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Additionssalz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung der myocardialen Ischämie (Angina), zur Behandlung der Herzinsuffizienz, zur Prävention der Herzinsuffizienzprogression nach Myocard-Infarkt und zur Behandlung der Hypertonie geeignet ist.
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
10. Verfahren zur Herstellung der 2-Hydroxy-n-propylamine der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel



in der

R_1 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist und

Z eine nukleophile Austrittsgruppe oder

Z zusammen mit dem Wasserstoffatom der benachbarten Hydroxygruppe eine Sauerstoff-Kohlenstoff-Bindung bedeutet, mit einem Amin der Formel



in der

A und R_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, umgesetzt wird und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ihre Diastereomeren und in ihre Enantiomeren aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ihre Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt wird.

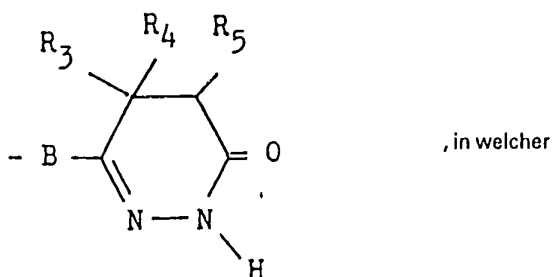
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind 2-Hydroxy-n-propylamine der Formel



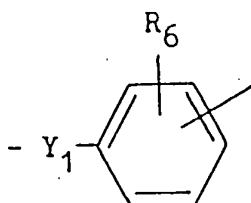
deren Tautomere, deren Enantiomere und deren Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

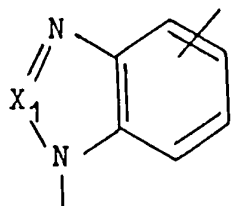
Die obigen Verbindungen weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine gleichzeitige cardiotone und β -blockierende Wirkung.

In der obigen Formel I bedeutet R_1 eine Naphthylgruppe, eine über den Phenylring gebundene 3,4-Dihydro-carbostyrylgruppe, eine durch eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Allyl-, Allyloxy-, Cyano- oder Aminocarbonylmethylgruppe substituierte Phenylgruppe, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppe, in welcher der Alkylteil in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Alkoxy-, Cycloalkoxy-, Cycloalkylmethoxy-, 2-Alkoxyethoxy-, 2-Cycloalkoxyethoxy-, 2-Cycloalkylmethoxyethoxy- oder 2-Phenoxyethoxygruppe substituiert ist, wobei der Alkoxyteil jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome und der Cycloalkyl- oder Cycloalkoxyteil jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und durch ein Halogenatom disubstituierte Phenylgruppe, A eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und R_2 eine Gruppe der Formel

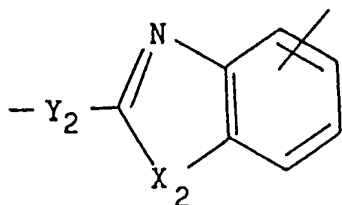


R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, R_4 und R_5 jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und B eine Gruppe der Formeln





oder



darstellen, in welchen

R₆ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoff- oder Halogenatom, Y₁ eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Sulfonylgruppe oder eine -NH-CO-CH₂-Gruppe, wobei die -CH₂-Gruppe mit dem Phenylkern verbunden ist, X₁ ein Stickstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methingruppe, X₂ ein Sauerstoffatom oder eine Iminogruppe und Y₂ eine Bindung oder eine Iminogruppe bedeuten.

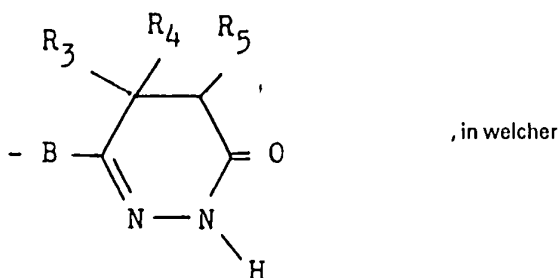
Für die bei der Definition der Reste eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise für R₁ der 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 3,4-Dihydro-carbostyryl-(5)-, 3,4-Dihydro-carbostyryl-(6)-, 3,4-Dihydro-carbostyryl-(7)-, 3,4-Dihydro-carbostyryl-(8)-, 4-Methylsulfonyloxy-phenyl-, 4-Ethylsulfonyloxy-phenyl-, 4-n-Propylsulfonyloxy-phenyl-, 4-Isopropylsulfonyloxy-phenyl-, 4-n-Butylsulfonyloxy-phenyl-, 4-n-Pentylsulfonyloxy-phenyl-, 4-Isobutylsulfonyloxy-phenyl-, 4-tert-Pentylsulfonyloxy-phenyl-, 2-Allyl-phenyl-, 4-Allyl-phenyl-, 2-Allyloxy-phenyl-, 4-Allyloxy-phenyl-, 2-Cyanophenyl-, 3-Cyano-phenyl-, 4-Cyanophenyl-, 2-Aminocarbonylmethyl-phenyl-, 3-Aminocarbonylmethyl-phenyl-, 4-Aminocarbonylmethyl-phenyl-, 4-(Methoxymethyl)phenyl-, 4-(Ethoxymethyl)phenyl-, 4-(n-Propoxymethyl)phenyl-, 4-(Isopropoxymethyl)phenyl-, 4-(Cyclopropoxymethyl)phenyl-, 4-(n-Butoxymethyl)phenyl-, 4-((2-Methyl-n-propoxy)-methyl)phenyl-, 4-(n-Pentoxymethyl)phenyl-, 4-(n-Hexoxymethyl)phenyl-, 4-(Cyclopropylmethoxy-methyl)phenyl-, 4-(Cyclobutoxymethyl)phenyl-, 4-(Cyclobutylmethoxy-methyl)phenyl-, 4-(Cyclopentoxymethyl)phenyl-, 4-(Cyclopentylmethoxy-methyl)phenyl-, 4-(Cyclohexoxymethyl)phenyl-, 4-(Cyclohexylmethoxymethyl)phenyl-, 4-(2-Methoxy-ethyl)phenyl-, 4-(2-Ethoxyethyl)phenyl-, 4-(2-n-Propoxy-ethyl)phenyl-, 4-(2-Isopropoxyethyl)phenyl-, 4-(2-n-Butoxy-ethyl)phenyl-, 4-(2-(2-Methyl-n-propoxy)ethyl)phenyl-, 4-(2-n-Pentoxyethyl)phenyl-, 4-(2-n-Hexoxy-ethyl)phenyl-, 4-(2-Cyclopropoxy-ethyl)phenyl-, 4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenyl-, 4-(2-Cyclobutoxy-ethyl)phenyl-, 4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenyl-, 4-(2-Cyclopentoxy-ethyl)phenyl-, 4-(2-Cyclopentylmethoxy-ethyl)phenyl-, 4-(2-Cyclohexyloxy-ethyl)phenyl-, 4-(2-Cyclohexylmethoxy-ethyl)phenyl-, 4-(3-Methoxy-propyl)phenyl-, 4-(3-Ethoxy-propyl)phenyl-, 4-(3-n-Propoxypropyl)phenyl-, 4-(3-Isopropoxypropyl)phenyl-, 4-(3-n-Butoxypropyl)phenyl-, 4-(3-(2-Methyl-n-propoxy)propyl)phenyl-, 4-(3-n-Pentoxypropyl)phenyl-, 4-(3-n-Hexoxypropyl)phenyl-, 4-(3-Cyclopropoxypropyl)phenyl-, 4-(3-Cyclopropylmethoxypropyl)phenyl-, 4-(3-Cyclobutoxypropyl)phenyl-, 4-(3-Cyclobutylmethoxy-propyl)phenyl-, 4-(3-Cyclopentoxypropyl)phenyl-, 4-(3-Cyclopentylmethoxy-propyl)phenyl-, 4-(3-Cyclohexoxypropyl)phenyl-, 4-(3-Cyclohexylmethoxy-propyl)phenyl-, 4-((2-Methoxyethoxy)methyl)phenyl-, 4-((2-Ethoxyethoxy)methyl)phenyl-, 4-((2-n-Propoxyethoxy)methyl)phenyl-, 4-((2-Isopropoxyethoxy)methyl)phenyl-, 4-((2-n-Butoxyethoxy)methyl)phenyl-, 4-((2-(2-Methyl-n-propoxy)ethoxy)methyl)phenyl-, 4-((2-n-Pentoxyethoxy)methyl)phenyl-, 4-((2-n-Hexoxyethoxy)methyl)phenyl-, 4-((2-Cyclopropoxyethoxy)methyl)phenyl-, 4-((2-Cyclopropylmethoxy-ethoxy)methyl)phenyl-, 4-((2-Cyclobutoxyethoxy)methyl)phenyl-, 4-((2-Cyclobutylmethoxy-ethoxy)methyl)phenyl-, 4-((2-Cyclopentoxyethoxy)methyl)phenyl-, 4-((2-Cyclopentylmethoxy-ethoxy)methyl)phenyl-, 4-((2-Cyclohexoxyethoxy)methyl)phenyl-, 4-((2-Cyclohexylmethoxy-ethoxy)methyl)phenyl-, 4-(2-(2-Methoxyethoxy)ethyl)phenyl-, 4-(2-(2-Ethoxyethoxy)ethyl)phenyl-, 4-(2-(2-n-Propoxyethoxy)ethyl)phenyl-, 4-(2-(2-Isopropoxyethoxy)ethyl)phenyl-, 4-(2-(2-n-Butoxyethoxy)ethyl)phenyl-, 4-(2-(2-(2-Methyl-n-propoxy)ethoxy)ethyl)phenyl-, 4-(2-(2-n-Pentoxyethoxy)ethyl)phenyl-, 4-(2-(2-n-Hexoxyethoxy)ethyl)phenyl-, 4-(2-(2-Cyclopropoxyethoxy)ethyl)phenyl-, 4-(2-(2-Cyclopropylmethoxy-ethoxy)ethyl)phenyl-, 4-(2-(2-Cyclobutoxyethoxy)ethyl)phenyl-, 4-(2-(2-Cyclobutylmethoxy-ethoxy)ethyl)phenyl-, 4-(2-(2-Cyclopentoxyethoxy)ethyl)phenyl-, 4-(2-(2-Cyclopentylmethoxy-ethoxy)ethyl)phenyl-, 4-(2-(2-Cyclohexoxyethoxy)ethyl)phenyl-, 4-(3-(2-Methoxyethoxy)propyl)phenyl-, 4-(3-(2-Ethoxyethoxy)propyl)phenyl-, 4-(3-(2-n-Propoxyethoxy)propyl)phenyl-, 4-(3-(2-Isopropoxyethoxy)propyl)phenyl-, 4-(3-(2-n-Butoxyethoxy)propyl)phenyl-, 4-(3-(2-(2-Methyl-n-propoxy)ethoxy)propyl)phenyl-, 4-(3-(2-n-Pentoxyethoxy)propyl)phenyl-, 4-(3-(2-n-Hexoxyethoxy)propyl)phenyl-, 4-(3-(2-Cyclopropoxyethoxy)propyl)phenyl-, 4-(3-(2-Cyclopropylmethoxyethoxy)propyl)phenyl-, 4-(3-(2-Cyclobutoxyethoxy)propyl)phenyl-, 4-(3-(2-Cyclobutylmethoxyethoxy)propyl)phenyl-, 4-(3-(2-Cyclopentoxyethoxy)propyl)phenyl-, 4-(3-(2-Cyclopentylmethoxyethoxy)propyl)phenyl-, 4-(3-(2-Cyclohexoxyethoxy)propyl)phenyl-, 4-((2-Phenoxyethoxy)methyl)phenyl-, 4-(2-(2-Phenoxyethoxy)ethyl)phenyl-, 4-(3-(2-Phenoxyethoxy)propyl)phenyl-, 2-Chlor-3-methyl-phenyl-, 2-Chlor-4-methyl-phenyl-, 2-Chlor-5-methyl-phenyl-, 2-Chlor-6-methyl-phenyl-, 3-Chlor-2-methyl-phenyl-, 3-Chlor-4-methyl-phenyl-, 3-Chlor-5-methyl-phenyl-, 3-Chlor-6-methyl-phenyl-, 4-Chlor-2-methyl-phenyl-, 4-Chlor-3-methyl-phenyl-, 2-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2-Fluor-4-methyl-phenyl-, 2-Fluor-5-methyl-phenyl-, 2-Fluor-6-methyl-phenyl-, 3-Fluor-2-methyl-phenyl-, 3-Fluor-4-methyl-phenyl-, 3-Fluor-5-methyl-phenyl-, 3-Fluor-6-

methyl-phenyl-, 4-Fluor-2-methyl-phenyl-, 4-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2-Brom-3-methyl-phenyl-, 2-Brom-4-methyl-phenyl-, 2-Brom-5-methyl-phenyl-, 2-Brom-6-methyl-phenyl-, 3-Brom-2-methyl-phenyl-, 3-Brom-4-methyl-phenyl-, 3-Brom-5-methyl-phenyl-, 3-Brom-6-methyl-phenyl-, 4-Brom-2-methyl-phenyl- oder 4-Brom-3-methyl-phenylgruppe, für A die der Ethylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, α -Methylethylen-, α -Methyl-n-propylen-, α -Methyl-n-butylen-, α,α -Dimethylethylen-, α,α -Dimethyl-n-propylen-, α,α -Dimethyl-n-butylen-, α,α -Diethyl-n-ethylen-, α,α -Diethyl-n-propylen-, α,α -Diethyl-n-butylen-, α -Methyl- α -ethyl-ethylen-, α -Methyl- α -ethyl-n-propylen-, α -Methyl- α -ethyl-n-butylen-, α -Methyl- α -n-propyl-ethylen-, α -Methyl- α -n-propyl-n-propylen- oder α -Ethyl- α -n-propyl-n-propylen-Gruppe und für R₂ die der 3-(3(2H)-Pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 4-(3(2H)-Pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 3-(4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 3-(4,5-Dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 3-(4,5-Dihydro-5-ethyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 3-(4,5-Dihydro-5-isopropyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 4-(4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 4-(4,5-Dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 4-(4,5-Dihydro-5-ethyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 4-(4,5-Dihydro-5-isopropyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 2-Methyl-3-(3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 2-Methyl-4-(3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 2-Methyl-3-(4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 2-Methyl-3-(4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 2-Methyl-3-(4,5-dihydro-5-ethyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 2-Methyl-3-(4,5-dihydro-5-isopropyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 2-Methyl-4-(4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 2-Methyl-4-(4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 2-Methyl-4-(4,5-dihydro-5-ethyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 2-Methyl-4-(4,5-dihydro-5-isopropyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 2-Chlor-4-(3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 2-Chlor-4-(4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 2-Chlor-4-(4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 2-Chlor-4-(4,5-dihydro-5-ethyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 2-Chlor-4-(4,5-dihydro-5-isopropyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenoxy-, 5-(3(2H)-Pyridazinon-6-yl)benzoxazol-(2)-imino-, 5-(4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinon-6-yl)benzoxazol-(2)-imino-, 5-(4,5-Dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)benzoxazol-(2)-imino-, 5-(4,5-Dihydro-5-ethyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)benzoxazol-(2)-imino-, 5-(4,5-Dihydro-5-isopropyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)benzoxazol-(2)-imino-, 5-(3(2H)-Pyridazinon-6-yl)benzimidazol-1-yl-, 5-(4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinon-6-yl)benzimidazol-1-yl-, 5-(4,5-Dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)benzimidazol-1-yl-, 5-(4,5-Dihydro-5-ethyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)benzimidazol-1-yl-, 5-(3(2H)-Pyridazinon-6-yl)benzimidazol-2-yl-, 5-(4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinon-6-yl)benzimidazol-2-yl-, 5-(4,5-Dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)benzimidazol-2-yl-, 5-(4,5-Dihydro-5-ethyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)benzimidazol-2-yl-, 5-(4,5-Dihydro-5-isopropyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)benzimidazol-2-yl-, 5-(3(2H)-Pyridazinon-6-yl)-2-methyl-benzimidazol-1-yl-, 5-(4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinon-6-yl)-2-methyl-benzimidazol-1-yl-, 5-(4,5-Dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)-2-methylbenzimidazol-1-yl-, 5-(4,5-Dihydro-5-ethyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)-2-methyl-benzimidazol-1-yl-, 5-(4,5-Dihydro-5-isopropyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)-2-methyl-benzimidazol-1-yl-, 5-(4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinon-6-yl)-2-hydroxy-benzimidazol-1-yl-, 5-(4,5-Dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)-2-hydroxy-benzimidazol-1-yl-, 5-(4,5-Dihydro-5-ethyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)-2-hydroxy-benzimidazol-1-yl-, 5-(3(2H)-Pyridazinon-6-yl)benztriazol-1-yl-, 5-(4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinon-6-yl)benztriazol-1-yl-, 5-(4,5-Dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)benztriazol-1-yl-, 5-(4,5-Dihydro-5-ethyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)benztriazol-1-yl-, 4-(3(2H)-Pyridazinon-6-yl)phenylsulfonyl-, 4-(4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenylsulfonyl-, 4-(4,5-Dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenylsulfonyl-, 4-(4,5-Dihydro-5-ethyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenylsulfonyl-, 4-(4,5-Dihydro-5-isopropyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenylsulfonyl-, 4-(3(2H)-Pyridazinon-6-yl)phenyl-, 4-(4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenyl-, 4-(4,5-Dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenyl-, 4-(4,5-Dihydro-5-ethyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenyl-, 4-(4,5-Dihydro-5-isopropyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenyl-, 4-(3(2H)-Pyridazinon-6-yl)phenylmethylcarbonylamino-, 4-(4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenylmethylcarbonylamino-, 4-(4,5-Dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenylmethylcarbonylamino-, 4-(4,5-Dihydro-5-ethyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenylmethylcarbonylamino- oder 4-(4,5-Dihydro-5-isopropyl-3(2H)-pyridazinon-6-yl)phenylmethylcarbonylamino-Gruppe in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen Formel sind diejenigen, in denen R₁ eine Naphthyl-, 3,4-Dihydro-carbostyryl-(5)-, Allylphenyl-, Allyloxyphenyl-, Cyanophenyl-, Aminocarbonylmethylphenyl- oder Chlor-methylphenylgruppe, eine Alkylsulfonyloxyphenylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder eine in 4-Stellung durch einen 2-Alkoxyethyl-, 2-Cycloalkylmethoxyethyl-, 2-Alkoxyethoxymethyl-, 2-Cycloalkoxyethoxymethyl-, 2-Cycloalkylmethoxyethoxymethyl- oder 2-Phenoxyethoxymethylrest substituierte Phenylgruppe, in welcher der Alkoxyteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome und der Cycloalkyl- oder Cycloalkoxyteil jeweils 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthalten kann,

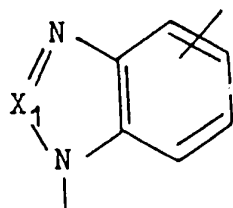
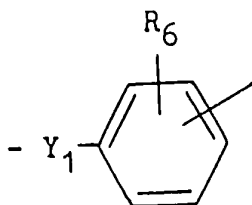
A eine gegebenenfalls in α -Stellung zu dem benachbarten Stickstoffatom durch eine Methylgruppe mono- oder disubstituierte n-Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und

R₂ eine Gruppe der Formel

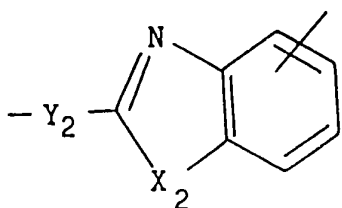


R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_4 und R_5 jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und
B eine Gruppe der Formeln

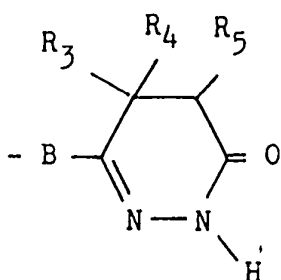


oder



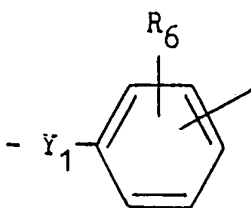
darstellen, in welchen

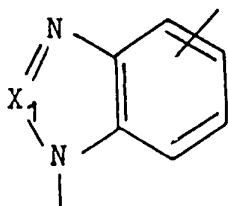
R_6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe,
 Y_1 eine Bindung, ein Sauerstoffatom oder eine $-NH-CO-CH_2-$ -Gruppe, wobei die $-CH_2-$ -Gruppe mit dem Phenylkern verbunden ist,
 X_1 ein Stickstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Methylgruppe substituierte Methingruppe,
 X_2 ein Sauerstoffatom oder eine Iminogruppe und
 Y_2 eine Bindung oder eine Iminogruppe bedeuten, deren Tautomere, deren Enantiomere und deren Säureadditionssalze.
Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen
 R_1 eine Naphthyl-, 3,4-Dihydro-carbostyryl-(5)-, Allylphenyl-, Allyloxyphenyl- oder Chlor-methylphenylgruppe oder eine in
4-Stellung durch einen 2-Alkoxyethyl-, 2-Cycloalkylmethoxyethyl-, 2-Alkoxyethoxymethyl-, 2-Cycloalkoxyethoxymethyl-,
2-Cycloalkylmethoxyethoxymethyl- oder 2-Phenoxyethoxymethylrest substituierte Phenylgruppe, in welcher der Alkoxyteil
jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome und der Cycloalkyl- oder Cycloalkoxyteil jeweils 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthalten kann,
A eine gegebenenfalls in α -Stellung zu dem benachbarten Stickstoffatom durch Methylgruppen disubstituierte n-Alkylengruppe
mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und
 R_2 eine Gruppe der Formel



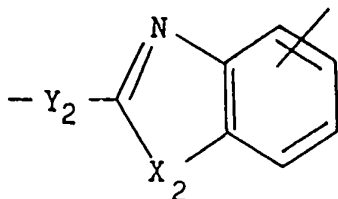
, in welcher

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
 R_4 und R_5 jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und
B eine Gruppe der Formeln



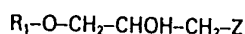


oder



darstellen, in welchen

R_6 eine Methylgruppe, ein Wasserstoff- oder Chloratom,
 Y_1 ein Sauerstoffatom,
 X_1 eine Methingruppe,
 X_2 ein Sauerstoffatom oder eine Iminogruppe und
 Y_2 eine Bindung oder eine Iminogruppe bedeuten, deren Tautomere, deren Enantiomere und deren Säureadditionssalze.
 Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der Formel I durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



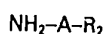
, (II)

in der

 R_1 wie eingangs definiert ist und

Z eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder einen Sulfonsäureesterrest, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, oder

Z zusammen mit dem Wasserstoffatom der benachbarten Hydroxygruppe eine Sauerstoff-Kohlenstoff-Bindung bedeutet, mit einem Amin der Formel



, (III)

in der

 A und R_2 wie eingangs definiert sind.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Triethylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet werden können, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 25 und 80°C, durchgeführt.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel I lassen sich, da diese mindestens ein chirales Zentrum besitzen, mittels üblichen Methoden in ihre Diastereomeren, beispielsweise durch Säulenchromatographie, und in ihre Enantiomeren auftrennen, beispielsweise durch Säulenchromatographie an einer chiralen Phase oder durch Kristallisation mit optisch aktiven Säuren, z. B. mit D- oder L-Monomethylweinsäure, D- oder L-Diacetylweinsäure, D- oder L-Weinsäure, D- oder L-Milchsäure oder D- oder L-Camphersäure.

Außerdem können die erhaltenen Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formel II und III erhält man nach literaturbekannten Verfahren. So erhält man beispielsweise eine Verbindung der Formel II durch Umsetzung eines entsprechenden Phenols mit einem entsprechenden Epihalogenhydrin oder mit einem entsprechend in 1- und 3-Stellung substituierten 2-Hydroxypropan. Eine Verbindung der Formel III erhält man durch Abspaltung von einem durch einen entsprechenden Schutzrest geschützten Amin der Formel III, wobei man die hierfür erforderliche Ausgangsverbindung entweder durch Umsetzung einer entsprechenden 4-Oxobuttersäure mit Hydrazin, durch Umsetzung eines entsprechenden 2-Methylthio-benzoxazols (siehe EP-A-0.034.743) mit einem entsprechenden Amin oder durch Alkylierung eines entsprechenden Phenols, Thiophenols, Benzimidazols oder Benzotriazols erhält, wobei die so erhaltene Thioverbindung anschließend mittels Oxidation in das entsprechende Sulfon übergeführt wird.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen 2-Hydroxy-n-propylamine der Formel I, deren Tautomere, deren Enantiomeren und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine gleichzeitige cardiotone und β -blockierende Wirkung.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

- A = 6-[1-[2-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
 B = 6-[1-[2-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
 C = 6-[4-[2-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
 D = 6-[4-[2-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethoxy]phenyl]-3(2H)-pyridazinon,
 E = 6-[4-[2-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
 F = 6-[4-[2-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxy)methyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
 G = 6-[4-[2-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxymethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]phenyl]-3(2H)-pyridazinon,
 H = 6-[1-[3-[3-(4-(2-Isobutoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]propyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
 I = 6-[1-[2-[3-(4-(2-Isobutoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]-2,2-dimethyl-ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
 K = 6-[4-[3-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]propoxy]-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
 L = 6-[4-[2-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethoxy]-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
 M = 6-[4-[2-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethoxy]-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
 N = 6-[4-[2-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethoxy]-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
 O = 6-[4-[3-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]propoxy]-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
 P = 6-[4-[3-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]propoxy]-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon und
 Q = 6-[4-[2-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethoxy]-3-methyl-phenyl]-3(2H)-pyridazinon
 auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

1. Affinität zu β -Adrenorezeptoren:

Die Hemmwirkung auf die Bindung von ^3H -CGP 12177 wurde an Rezeptorpräparationen aus Ratten-Herzen (β_1) und Ratten-Lunge (β_2) geprüft. Hierbei wurde der Bindungsassay mit einigen Modifikationen nach der Methode von Dämmgen et al. (Drug. Res. 35, 383-390 (1985)) durchgeführt. Der Inkubationsansatz enthielt Aliquote der Membranpräparation in Tris-Puffer, steigende Konzentrationen des potentiellen Antagonisten sowie 200 pM ^3H -CGP 13177. Die Trennung von gebundenen und freien Radioliganden erfolgte nach Ablauf der Inkubationszeit durch rasche Filtration durch Glasfaser-Filter. Die Filter-gebundene Radioaktivität wurde in einen β -Counter bei einer Zählausbeute von etwa 52% ermittelt. Die unspezifische Bindung wurde in Gegenwart von 10^{-6}M Propranolol ermittelt.

Substanz	IC ₅₀ (nM)	
	β_1	β_2
A	26	940
B	34	300
C	29	1200
D	22	1000
E	15	1100
F	24	7200
G	53	4400
H	10	19
I	12	65
K	10	350
L	7,6	600
M	0,5	100
N	2,6	520
O	59	66
P	6,0	220
Q	2,0	210

2. Kardiotonische Wirkung mit antiadrenergen Aktivität:

Meerschweinchen (Dunkin-Hartley-Pirbright, männlich, 450–600 g) werden mit Hexobarbital-Natrium (150 mg/kg i. p.) narkotisiert. Nach Eintreten der Narkose wird eine Trachealkanüle gelegt und die Tiere dosipaliniert (van Meel, J. Pharmacol. Methods 31(1), 1–11 [1985]). Die Tiere werden dann sofort künstlich mit einer Atempumpe beatmet. Linker ventrikulärer Druck (LVP) wird mit einem Millar PR-249 Kathetertipmanometer, das über die linke Arteria Carotis in den linken Ventrikel geschoben wurde, gemessen. Dieses Drucksignal wird elektronisch differenziert (LV-dP/dtmax) und als Parameter für die Inotropie benutzt. Arterieller Blutdruck wird durch eine Kanüle in der rechten Arteria Carotis mittels eines Bell & Howell Druckaufnehmer registriert. Zusätzlich wird die Herzfrequenz gemessen. Substanzen werden über eine Kanüle in der Vena jugularis appliziert.

Test-Substanzen werden kumulativ in vier Dosierungen (0,1 bis 3 mg/kg) drei Tieren appliziert und die Effekte auf Blutdruck, Herzfrequenz und LV-dP/dtmax gemessen. Drei Minuten nach der letzten Dosis der Test-Substanz wird dann Isoprenalin in steigenden Dosen intravenös appliziert. So wird eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung für Isoprenalin in Gegenwart der Test-Substanz erhalten. Meßparameter sind Steigerung der Herzfrequenz und LV-dP/dtmax. Diese Dosis-Wirkungskurven werden mit Standardkurven für Isoprenalin ohne Test-Substanzen verglichen. Grafisch werden die Rechtsverschiebungen der Dosis-Wirkungskurven von Isoprenalin durch Test-Substanzen ermittelt und entsprechende pA₂-Werte für die Test-Substanzen berechnet (siehe Tenakin in „Pharmakologic Analysis of Drug Receptor Interaction“, Rawen Press, 211–212 [1987]).

Die Tabelle zeigt die Effekte der Test-Substanzen nach der Dosis von 3 mg/kg i. v. auf LV-dP/dtmax und Herzfrequenz und die berechneten pA₂-Werte der Test-Substanzen gegenüber der inotropen (pA₂ Inotropie) und herzfrequenzsteigernden (pA₂ Herzfrequenz) Wirkung von Isoprenalin.

Die nachfolgende Tabelle enthält die Mittelwerte aus 2 bis 3 Versuchen:

Sub- stanz	Effekte auf LV-dP/dtmax % Zunahme	Effekt auf Herzfrequenz in Schläge/Min.	pA ₂ Inotropie	pA ₂ Herzfrequenz
A	+50	– 23	6,30	8,20
B	+51	– 47	6,83	6,95
C	+25	– 51	6,76	7,22
D	+51	– 49	6,67	7,24
E	+49	– 71	6,19	7,23
F	+37	– 94	7,14	6,96
G	+38	– 36	6,32	6,58
H	+10	– 90	8,28	> 9,0
I	+58	– 59	7,17	7,89
K	+11	– 121	6,56	7,52
L	+66	– 51	6,23	6,77
M	+51	– 64	7,05	8,20
N	+34	– 94	7,34	8,34
O	+38	– 116	6,44	7,70
P	+69	– 61	5,31	6,45

Die vorstehend erwähnten Verbindungen weisen bis zu einer Dosis von 4,4 mg/kg i. v. keine negativ inotropen Wirkungen auf, außerdem konnten keine Herzrhythmusstörungen beobachtet werden. Die neuen Verbindungen sind daher in therapeutischen Dosen gut verträglich.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Additionssalze zur Behandlung der myocardialen Ischämie (Angina), zur Behandlung der Herzinsuffizienz, zur Prävention der Herzinsuffizienzprogression nach Myocard-Infarkt und zur Behandlung der Hypertonie.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 20 bis 100 mg, vorzugsweise 30 bis 75 mg, und bei oraler Gabe 50 bis 200 mg, vorzugsweise 75 bis 150 mg, jeweils 1- bis 2× täglich.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel I

1-(1-Naphthoxy)-2,3-epoxypropan

14,1 g (100 mmol) 1-Naphthol und 11,2 g (100 mmol) Kalium-tert.butylat werden bei 50°C in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Unter Rühren werden danach bei Raumtemperatur 15,0 g (110 mmol) Epibromhydrin zugetropft, wobei sich das Gemisch allmählich auf ca. 50°C erwärmt. Nach zwei Stunden werden 200 ml Wasser hinzugegeben und dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Vakuumdestillation gereinigt (K_{0,1 mm}: 108–110°C).

Ausbeute: 16,1 g (80 % der Theorie)

Analog werden folgende Epoxide erhalten:

- 1-(4-Aminocarbonylmethyl-phenoxy)-2,3-epoxypropan
 R_F -Wert: 0,68 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)
 Schmelzpunkt: 171–173°C
- (3,4-Dihydrochinolin-2-on-5-yl)-2,3-epoxy-1-propyläther
 R_F -Wert: 0,66 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)
- 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-2,3-epoxypropan
 R_F -Wert: 0,88 (Kieselgel, Dichlormethan)
- 1-(2-Cyano-phenoxy)-2,3-epoxypropan
 R_F -Wert: 0,86 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)
- 1-(2-Chlor-5-methyl-phenoxy)-2,3-epoxypropan
 R_F -Wert: 0,85 (Kieselgel, Dichlormethan)
- 1-(2-Allyl-phenoxy)-2,3-epoxypropan
 R_F -Wert: 0,92 (Kieselgel, Dichlormethan)
- 1-[4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan
 R_F -Wert: 0,43 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 50:1)
- 1-[4-(2-Isobutoxy-ethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan
 R_F -Wert: 0,62 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 19:1)
- 1-[4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan
 R_F -Wert: 0,31 (Kieselgel, Dichlormethan)
- 1-(4-Methansulfonyloxy-phenoxy)-2,3-epoxypropan
 R_F -Wert: 0,66 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 50:1)
- 1-(4-Butansulfonyloxy-phenoxy)-2,3-epoxypropan
 R_F -Wert: 0,42 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 50:1)
- 1-(4-Isopropansulfonyloxy-phenoxy)-2,3-epoxypropan
 R_F -Wert: 0,38 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 50:1)
- 1-(4-(2-Isopropoxyethoxy)methyl-phenoxy)-2,3-epoxypropan
 R_F -Wert: 0,68 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 19:1)
- 1-[4-(2-Phenoxyethoxymethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan
 R_F -Wert: 0,70 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 19:1)
- 1-[4-(2-n-Butyloxyethoxymethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan
 R_F -Wert: 0,69 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 19:1)
- 1-[4-(2-Methoxyethoxy-methyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan
 R_F -Wert: 0,78 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 30:1)

Beispiel II

6-[4-(3-Phthalimidopropylsulfonyl)phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
 34 g (78,2 mMol) 4-Oxo-4-[4-(3-phthalimidopropylsulfonyl)phenyl]buttersäuremethylester werden in einer Lösung von 6 ml (120 mMol) Hydrazinhydrat (99%) in 350 ml Eisessig zwei Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Danach wird das Gemisch auf 2,5 l Eiswasser gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 80°C getrocknet.
 Ausbeute: 96,5% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 205–207°C

Beispiel III

6-[1-(2-Acetylaminoethyl)benzimidazol-5-yl]-3(2H)-pyridazinon
 14,2 g (49,4 mMol) 6-(3-Amino-4-acetylaminoethylamino-phenyl)-3(2H)-pyridazinon werden in 60 ml Ameisensäure eine Stunde lang zum Rückfluß erhitzt. Danach wird im Vakuum die überschüssige Ameisensäure abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml Eiswasser versetzt, dann mit konzentrierter Ammoniaklösung auf pH 8–9 eingest. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit ca. 50 ml kaltem Wasser, dann mit 50 ml Äther nachgewaschen und getrocknet.
 Ausbeute: 54% der Theorie,
 Schmelzpunkt: > 250°C

Beispiel IV

6-[1-(2-Acetaminoethyl)-2-hydroxy-benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
 Zu einer Lösung von 580 mg (2,0 mMol) 6-(3-Amino-4-acetylaminoethylamino-phenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon in 50 ml Dimethylformamid werden bei 50°C 325 mg (2,0 mMol) Carbonyldiimidazol hinzugefügt. Nach 45 Minuten bei 50°C wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 10 ml Wasser versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit 5 ml Wasser gewaschen und getrocknet.
 Ausbeute: 79% der Theorie,
 Schmelzpunkt: > 250°C

Beispiel V

6-[1-(2-Acetaminoethyl)benztriazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
 15,98 g (55,3 mMol) 6-(3-Amino-4-acetylaminoethylamino-phenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon werden in 300 ml 2 n Schwefelsäure gelöst, dann auf 2–5°C gekühlt und eine Lösung von 4,2 g (61 mMol) Natriumnitrit in 70 ml Wasser unter Rühren langsam zugegeben. Nach ca. einer Stunde wird das Kühlbad entfernt und das Gemisch bei Raumtemperatur eine weitere Stunde gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, in 100 ml einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung eingerührt und nach 10 Minuten erneut abgesaugt.
 Ausbeute: 49% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 255–257°C

Beispiel VI

5-Methyl-6-[2-(2-phthalimidoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

120 g (286 mmol) 5-Methyl-6-[3-amino-4-(2-phthalimidopropionylamido)phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon werden eine Stunde lang in 1,2 l Eisessig zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird dann in 1 l Wasser eingerührt und die dabei ausgefallenen Verunreinigungen abfiltriert. Das Filtrat wird anschließend am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingedampft, der feste Rückstand mit 200 ml 2 n Ammoniaklösung verrieben. Dann wird der Feststoff abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 148–150 °C

Beispiel VII

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

4,1 g (15,0 mmol) 5-Methyl-6-(2-methylthio-benzoxazol-5-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon und 15 ml 1,4-Diaminobutan werden 45 Minuten lang auf 60 °C erhitzt, anschließend in 200 ml Wasser eingerührt und zur Kristallisation bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach ca. 30 Minuten wird das Produkt abgesaugt, mit ca. 50 ml Wasser gewaschen und bei 60 °C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 184–187 °C

Beispiel VIII

6-[4-[(2-tert.Butoxycarbonylamino)ethylaminocarbonylmethyl]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

2,3 g (10,0 mmol) 6-[4-Carboxymethyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst, 1,8 g (11,0 mmol) Carbonyldiimidazol hinzugegeben und 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 1,2 g (7,3 mmol) 2-tert.Butoxycarbonylaminoethylamin hinzugefügt und eine weitere Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann in ca. 1 l Wasser eingerührt und zur Kristallisation über Nacht stehengelassen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit ca. 30 ml Wasser nachgewaschen und im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 226–228 °C

Beispiel IX

6-[4-[(2-Aminoethyl)aminocarbonylmethyl]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Eine Mischung von 6,8 g (18 mmol) 6-[4-[(2-tert.Butoxycarbonylaminoethyl)aminocarbonylmethyl]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon, 25 ml Ethanol und 50 ml 2 n Salzsäure wird ca. zwei Minuten lang unter Rückfluß erhitzt, danach das Ethanol abdestilliert, die wäßrige Lösung dann mit konzentrierter Ammoniaklösung alkalisch gestellt und schließlich das ausgefallene Produkt abgesaugt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie über 200 g Kieselgel (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 70:30:1).

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 193–196 °C

Beispiel X

6-[1-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-3(2H)-pyridazinon

8,0 g (26,0 mmol) 6-[1-(2-Acetylaminoethyl)-benzimidazol-5-yl]-3(2H)-pyridazinon werden 4 Stunden lang in 80 ml 5 n Natronlauge zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit konzentrierter Salzsäure auf pH 8–9 eingestellt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

amorph

Beispiel XI

6-[4-(3-Aminopropylsulfonyl)phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

30,0 g (70,7 mmol) 6-[4-(3-Phthalimidopropylsulfonyl)phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon werden in einem Gemisch aus 200 ml Toluol und 300 ml 40 % iger wäßriger Methyaminlösung zwei Stunden lang bei Raumtemperatur heftig gerührt. Danach wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt, nacheinander mit 100 ml Wasser, 50 ml Aceton und 50 ml Diethylether gewaschen und anschließend im Vakuumtrockenschrank über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 20,2 g (97 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 100 °C (Zers.)

Beispiel XII

6-[4-(2-Aminoethoxy)-3-methyl-phenyl]-3(2H)-pyridazinon

Zu einer Mischung von 24,7 g (0,1 Mol) 6-[4-(2-Aminoethoxy)-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon in 600 ml Eisessig und 9,8 g (0,1 Mol) konzentrierter Schwefelsäure werden unter Rühren langsam 19,2 g (0,12 Mol) Brom, gelöst in 20 ml Eisessig, getropft. Nach 1 stündigem Rühren bei 70 °C wird abgekühlt, noch 12 Stunden bei 20 °C gerührt, anschließend der gelbe Niederschlag abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Zur Freisetzung der Base wird in 500 ml Wasser suspendiert und mit konzentrierter Ammoniak alkalisch gestellt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 20,5 g (84 % der Theorie),

amorph

R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₁₃H₁₅N₃O₂ (245,28)

Ber.: C 63,66; H 6,16; N 17,13

Gef.: C 63,83; H 6,01; N 17,05

Beispiel 1

6-[4-[2-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]phenyl]-3(2H)-pyridazinon

Eine Lösung von 1,5 g (6 mmol) 1-[4-(2-Cyclopropylmethoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 1,2 g (5 mmol) 6-[4-(2-Aminoethoxy)phenyl]-3(2H)-pyridazinon in 10 ml absolutem Ethanol wird sieben Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird anschließend bis zur Trockne eingedampft und das so angefallene Rohprodukt durch Chromatographie über 200 g Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 950 mg (39,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: 134–135°C

$C_{27}H_{33}N_3O_5$ (479,58)

Ber.: C 67,62; H 6,94; N 8,76

Gef.: C 67,46; H 6,94; N 8,58

Beispiel 2

6-[4-[2-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxymethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]phenyl]-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isopropoxyethoxymethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)phenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Schmelzpunkt: 106–108°C

$C_{27}H_{35}N_3O_6$ (497,6)

Ber.: C 65,17; H 7,09; N 8,44

Gef.: C 64,95; H 7,03; N 8,44

Beispiel 3

6-[4-[2-[3-(4-(2-Isobutoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isobutoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)-3-methylphenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 24% der Theorie

Schmelzpunkt: 119–120°C

$C_{28}H_{39}N_3O_6$ (497,6)

Ber.: C 67,58; H 7,90; N 8,44

Gef.: C 67,56; H 7,88; N 8,64

Beispiel 4

6-[4-[2-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclopropylmethoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)-3-methylphenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 20% der Theorie,

Schmelzpunkt: 98–99°C

$C_{28}H_{37}N_3O_6$ (495,6)

Ber.: C 67,86; H 7,53; N 8,48

Gef.: C 67,83; H 7,61; N 8,55

Beispiel 5

6-[4-[2-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethoxy]-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isopropoxyethoxymethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 16% der Theorie,

Schmelzpunkt: 95–96°C

$C_{28}H_{39}N_3O_6$ (513,6)

Ber.: C 65,48; H 7,65; N 8,18

Gef.: C 65,31; H 7,75; N 8,24

Beispiel 6

6-[4-[3-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]propoxy]-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclopropylmethoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(3-Aminopropoxy)-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 7% der Theorie,

Schmelzpunkt: 142–145°C

$C_{28}H_{39}N_3O_6$ (509,6)

Ber.: C 68,35; H 7,71; N 8,24

Gef.: C 68,13; H 7,62; N 8,10

Beispiel 7

6-[4-[3-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]propoxy]-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(3-Aminopropoxy)-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 149–152°C

$C_{30}H_{41}N_3O_6$ (523,7)

Ber.: C 68,81; H 7,89; N 8,02

Gef.: C 68,72; H 7,71; N 7,73

Beispiel 8

6-[4-[3-[3-(4-(2-Isobutoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropyl-amino]propoxy]-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isobutoxy-ethyl)-phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(3-Aminopropoxy)-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 18 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 145–147°C

$C_{29}H_{41}N_3O_6$ (511,7)

Ber.: C 68,08; H 8,08; N 8,21

Gef.: C 67,82; H 8,20; N 8,19

Beispiel 9

6-[4-[3-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]propoxy]-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isopropoxyethoxymethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(3-Aminopropoxy)-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

amorph

$C_{29}H_{41}N_3O_6$ (527,7)

Ber.: C 66,01; H 7,83; N 7,96

Gef.: C 65,88; H 7,89; N 7,78

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 1,18 (d, 6H); 2,13 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 2,56 (t, 2H); 2,97 (m, 6H); 3,60 (m, 5H); 3,90–4,90 (m, 5H); 4,50 (s, 2H) 6,88 (m, 3H); 7,27 (m, 2H); 7,50 (m, 2H) ppm.

Beispiel 10

6-[4-[3-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]propoxy]-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclobutylmethoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(3-Aminopropoxy)-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Schmelzpunkt: 120–122°C

$C_{29}H_{38}ClN_3O_6$ (544,1)

Ber.: C 64,02; H 7,04; N 7,72; Cl 6,52

Gef.: C 63,88; H 6,87; N 7,82; Cl 6,82

Beispiel 11

6-[4-[3-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]propoxy]-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclopropylmethoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(3-Aminopropoxy)-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 118–120°C

$C_{28}H_{36}ClN_3O_6$ (530,1)

Ber.: C 63,44; H 6,85; N 7,93; Cl 6,69

Gef.: C 63,34; H 6,83; N 7,95; Cl 6,91

Beispiel 12

6-[4-[3-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]propoxy]-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isopropoxyethoxymethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(3-Aminopropoxy)-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 15 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 187–189°C

$C_{28}H_{36}ClN_3O_6 \times HCl$ (584,6)

Ber.: C 57,52; H 6,72; N 7,19; Cl 12,13

Gef.: C 57,44; H 6,59; N 7,14; Cl 12,16

Beispiel 13

6-[4-[2-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethoxy]-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 27% der Theorie,

Schmelzpunkt: 128–130°C

$C_{28}H_{36}ClN_3O_6$ (530,1)

Ber.: C 63,44; H 6,85; N 7,93; Cl 6,69

Gef.: C 63,52; H 6,71; N 8,02; Cl 6,89

Beispiel 14

6-[4-[2-[3-(4-(2-Isobutoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropyl-amino]ethoxy]-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isobutoxy-ethyl)-phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)-3-chlorphenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 33% der Theorie,

Schmelzpunkt: 127–129°C

$C_{27}H_{36}ClN_3O_5$ (518,1)

Ber.: C 62,59; H 7,00; N 8,11; Cl 6,84

Gef.: C 62,46; H 7,02; N 8,14; Cl 7,06

Beispiel 15

6-[4-[2-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethoxy]-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isopropoxyethoxymethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 19% der Theorie,

Schmelzpunkt: 96–99°C

$C_{27}H_{36}ClN_3O_6$ (534,1)

Ber.: C 60,71; H 6,79; N 7,87; Cl 6,64

Gef.: C 60,59; H 6,90; N 8,10; Cl 6,45

Beispiel 16

6-[4-[2-[3-(Naphthyl-1-oxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(Naphthyl-1-oxy)-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 34% der Theorie,

amorph

$C_{26}H_{26}N_3O_4$ (447,5)

Ber.: C 69,78; H 6,53; N 9,39

Gef.: C 69,54; H 6,44; N 9,35

^1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3/CD_3OD$):

δ = 1,22 (d, 3H); 2,42 (dd, 1H); 2,71 (dd, 1H); 2,9–3,2 (m, 4H); 3,3–3,45 (m, 1H); 4,1–4,4 (m, 6H); 6,8–7,0 (m, 3H); 7,3–7,6 (m, 4H); 7,65–7,85 (m, 3H); 8,25 (m, 1H) ppm.

Beispiel 17

6-[4-[2-[3-(2-Chlor-5-methyl-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]-ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Chlor-5-methylphenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 37% der Theorie,

amorph

$C_{23}H_{28}ClN_3O_4$ (445,9)

Ber.: C 61,95; H 6,33; N 9,42; Cl 7,95

Gef.: C 61,84; H 6,39; N 9,45; Cl 7,96

^1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3/CD_3OD$):

δ = 1,22 (d, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,40 (dd, 1H); 2,70 (dd, 1H); 2,85–3,20 (m, 4H); 3,86 (m, 1H); 3,95–4,20 (m, 5H); 6,75 (m, 2H); 6,95 (d, 2H); 7,20 (d, 1H); 7,70 (d, 2H) ppm.

Beispiel 18

6-[4-[2-[3-(2-Cyano-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Cyano-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 23% der Theorie,

amorph

$C_{23}H_{26}N_4O_4$ (422,5)

Ber.: C 65,39; H 6,20; N 13,26

Gef.: C 65,28; H 6,32; N 13,13

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 1,22 (d, 3H); 2,42 (dd, 1H); 2,72 (dd, 1H); 2,85–3,15 (m, 4H); 3,37 (m, 1H); 4,05–4,25 (m, 5H); 6,90–7,10 (m, 4H); 7,90–7,80 (m, 4H) ppm.

Beispiel 19

6-[4-{2-[3-(2-Allyloxy-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy}-phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 39% der Theorie,

amorph

C₂₆H₃₁N₃O₆ (453,5)

Ber.: C 66,21; H 6,89; N 9,26

Gef.: C 65,92; H 7,00; N 9,17

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 1,22 (d, 3H); 2,42 (dd, 1H); 2,72 (dd, 1H); 2,90 (m, 2H); 3,10 (t, 2H); 3,38 (m, 1H); 3,95–4,20 (m, 5H); 4,60 (m, 2H); 5,25–5,50 (m, 2H); 6,10 (m, 1H); 6,90–7,00 (m, 5H); 7,70 (d, 2H) ppm.

Beispiel 20

6-[4-{2-[3-(3,4-Dihydro-carbostyryl-5-oxy)-2-hydroxypropyl-amino]ethoxy}phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(3,4-Dihydro-carbostyryl-5-oxy)-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 50% der Theorie,

amorph

C₂₆H₃₀N₄O₆ (466,5)

Ber.: C 64,36; H 6,48; N 12,01

Gef.: C 64,12; H 6,61; N 11,85

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 1,23 (d, 3H); 2,38–3,40 (m, 11H); 3,95–4,20 (m, 5H); 6,48 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,93 (d, 2H); 7,11 (t, 1H); 7,70 (d, 2H) ppm.

Beispiel 21

6-[4-{2-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethoxy}phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclobutylmethoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 27% der Theorie,

Schmelzpunkt: 116–117°C

C₂₈H₃₇N₃O₆ (495,6)

Ber.: C 67,86; H 7,53; N 8,48

Gef.: C 67,69; H 7,51; N 8,44

Beispiel 22

6-[4-{2-[3-(4-((2-Isopropoxyethoxy)methyl)phenoxy)-2-hydroxypropyl-amino]ethoxy}phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-((2-Isopropoxyethoxy)-methyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 25% der Theorie,

Schmelzpunkt: 102–105°C

C₂₇H₃₇N₃O₆ (499,6)

Ber.: C 64,91; H 7,46; N 8,41

Gef.: C 64,89; H 7,64; N 8,46

Beispiel 23

6-[4-{2-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethoxy}phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 37% der Theorie,

Schmelzpunkt: 121–122°C

C₂₇H₃₅N₃O₆ (481,6)

Ber.: C 67,34; H 7,33; N 8,73

Gef.: C 67,13; H 7,34; N 8,59

Beispiel 24

6-[4-{3-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]propoxy}phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(3-Aminopropoxy)phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 19% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 113°C (Sintern)

C₂₈H₃₇N₃O₆ (495,6)

Ber.: C 67,86; H 7,53; N 8,48

Gef.: C 67,85; H 7,44; N 8,29

Beispiel 25

6-[3-[2-[3-(Naphthyl-1-oxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(Naphthyl-1-oxy)-2,3-epoxypropan und 6-[3-(2-Aminoethoxy)phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 36% der Theorie,

amorph

$C_{26}H_{29}N_3O_4$ (447,5)

Ber.: C 69,78; H 6,53; N 9,39

Gef.: C 69,58; H 6,55; N 9,33

^1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3/CD_3OD$):

δ = 1,22 (d, 3H); 2,42 (dd, 1H); 2,70 (dd, 1H); 2,90–3,40 (m, 5H); 4,00–4,35 (m, 5H); 6,85 (dd, 1H); 6,98 (m, 1H); 7,30–7,55 (m, 7H); 7,80 (dd, 1H); 8,35 (dd, 1H) ppm.

Beispiel 26

6-[3-[2-[3-(2-Cyano-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Cyano-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[3-(2-Aminoethoxy)phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 27% der Theorie,

amorph

$C_{23}H_{26}N_4O_4$ (422,5)

Ber.: C 65,39; H 6,20; N 13,26

Gef.: C 65,12; H 6,11; N 13,09

^1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3/CD_3OD$):

δ = 1,24 (d, 3H); 2,40–3,40 (m, 7H); 4,05–4,55 (m, 5H); 7,00 (m, 3H); 7,25–7,40 (m, 3H); 7,45–7,60 (m, 2H) ppm.

Beispiel 27

6-[3-[2-[3-(3,4-Dihydro-carbostyryl-5-oxy)-2-hydroxypropyl-amino]ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(3,4-Dihydro-carbostyryl-5-oxy)-2,3-epoxypropan und 6-[3-(2-Aminoethoxy)phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 43% der Theorie,

amorph

$C_{26}H_{30}N_4O_5$ (466,5)

Ber.: C 64,36; H 6,48; N 12,01;

Gef.: C 64,35; H 6,57; N 11,78

^1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3/CD_3OD$):

δ = 1,22 (d, 3H); 2,40–3,40 (m, 10H); 3,95–4,20 (m, 5H); 6,50 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,98 (m, 1H); 7,11 (t, 1H); 7,30–7,42 (m, 3H) ppm.

Beispiel 28

6-[3-[2-[3-(2-Chlor-5-methyl-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]-ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Chlor-5-methyl-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[3-(2-Aminoethoxy)phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 22% der Theorie,

amorph

$C_{23}H_{28}ClN_3O_4$ (445,9)

Ber.: C 61,95; H 6,33; N 9,42; Cl 7,95;

Gef.: C 61,78; H 6,21; N 9,33; Cl 8,03

^1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3/CD_3OD$):

δ = 1,22 (d, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,35–3,40 (m, 7H); 4,00–4,25 (m, 5H); 6,75 (m, 2H); 6,99 (m, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,33 (m, 3H) ppm.

Beispiel 29

6-[3-[2-[3-(2-Allyloxy-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[3-(2-Aminoethoxy)phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 33% der Theorie,

amorph

$C_{26}H_{31}N_3O_5$ (453,5)

Ber.: C 66,21; H 6,89; N 9,26

Gef.: C 66,05; H 6,98; N 9,11

^1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3/CD_3OD$):

δ = 1,22 (d, 3H); 2,35–3,40 (m, 7H); 3,95–4,20 (m, 5H); 4,56 (m, 2H); 5,20–5,50 (m, 2H); 5,95–6,20 (m, 1H); 6,80–7,00 (m, 5H); 7,20–7,40 (m, 3H) ppm.

Beispiel 30

6-[3-[2-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[3-(2-Aminoethoxy)-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 25% der Theorie,

Schmelzpunkt: 102–104°C

$C_{27}H_{36}N_3O_6$ (481,6)

Ber.: C 67,34; H 7,33; N 8,73

Gef.: C 67,15; H 7,21; N 8,77

Beispiel 31

6-[3-[2-[3-(4-(2-Isobutoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propyl-amino]ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isobutoxy-ethyl)-phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[3-(2-Aminoethoxy)phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 14% der Theorie,

Schmelzpunkt: 109–110°C

$C_{27}H_{37}N_3O_5$ (483,6)

Ber.: C 67,06; H 7,71; N 8,69

Gef.: C 66,86; H 7,54; N 8,64

Beispiel 32

6-[3-[2-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethoxy]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclobutylmethoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[3-(2-Aminoethoxy)-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 19% der Theorie,

Schmelzpunkt: 102–103°C

$C_{28}H_{37}N_3O_6$ (495,6)

Ber.: C 67,86; H 7,53; N 8,48

Gef.: C 67,60; H 7,38; N 8,32

Beispiel 33

6-[3-[3-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]propoxy]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclopropylmethoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[3-(3-Aminopropoxy)-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 12% der Theorie,

Schmelzpunkt: 182–183°C

$C_{28}H_{37}N_3O_6$ (495,6)

Ber.: C 67,86; H 7,53; N 8,48

Gef.: C 67,57; H 7,49; N 8,40

Beispiel 34

6-[2-[4-[3-(2-Cyano-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]butylamino]-benzoxazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Cyano-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(4-Aminobutylamino)benzoxazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 42% der Theorie,

amorph

$C_{26}H_{30}N_6O_4$ (490,6)

Ber.: C 63,65; H 6,16; N 17,13

Gef.: C 63,76; H 6,18; N 16,98

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 1,25 (d, 3H); 1,60–1,90 (m, 4H); 2,45 (dd, 1H); 2,65–3,10 (m, 7H); 3,30–3,60 (m, 3H); 4,05–4,30 (m, 3H); 6,45–7,30 (m, 3H); 7,40–7,60 (m, 3H); 7,76 (s, 1H) ppm.

Beispiel 35

6-[2-[4-[3-(Naphthyl-1-oxy)-2-hydroxypropylamino]butylamino]-benzoxazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(Naphthyl-1-oxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(4-Aminobutylamino)benzoxazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 41% der Theorie,

amorph

$C_{29}H_{33}N_5O_4$ (515,6)

Ber.: C 67,55; H 6,45; N 13,58

Gef.: C 67,42; H 6,22; N 13,33

δ = 1,22 (d, 3H); 1,62–1,40 (m, 4H); 2,40 (dd, 1H); 2,60–3,10 (m, 5H); 3,31 (m, 1H); 3,49 (t, 2H); 4,12–4,40 (m, 3H); 6,82 (dd, 1H); 7,17–7,53 (m, 6H); 7,70–7,84 (m, 2H); 8,23 (dd, 1H) ppm.

Beispiel 36

6-[2-[3-(2-Cyano-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]propylamino]benzoxazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Cyano-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(3-Aminopropylamino)benzoxazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 47% der Theorie,

amorph

$C_{25}H_{28}N_6O_4$ (476,5)

Ber.: C 63,01; H 5,92; N 17,64

Gef.: C 62,89; H 5,81; N 17,49

^1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3/CD_3OD$):

δ = 1,24 (d, 3H); 1,84–2,00 (m, 2H); 2,45 (dd, 1H); 2,65–3,05 (m, 7H); 3,38 (m, 1H); 3,66 (t, 2H); 4,10–4,30 (m, 3H); 7,00 (m, 2H); 7,20 (d, 1H); 7,38–7,60 (m, 3H); 7,88 (s, 1H) ppm.

Beispiel 37

6-[2-[3-(Naphthyl-1-oxy)-2-hydroxypropylamino]propylamino]benzoxazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(Naphthyl-1-oxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(3-Aminopropylamino)benzoxazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 22% der Theorie,

amorph

$C_{28}H_{31}N_5O_4$ (501,6)

Ber.: C 67,05; H 6,23; N 13,96

Gef.: C 66,91; H 6,11; N 14,12

^1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3/CD_3OD$):

δ = 1,24 (d, 3H); 1,92 (m, 2H); 2,40 (dd, 1H); 2,62–3,05 (m, 5H); 3,36 (m, 1H); 3,55 (t, 2H); 4,10–4,40 (m, 3H); 6,85 (dd, 1H); 7,18–7,53 (m, 6H); 7,80 (m, 2H); 8,20 (dd, 1H) ppm.

Beispiel 38

6-[2-[2-[3-(2-Cyano-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Cyano-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 18% der Theorie,

Schmelzpunkt: 183–184°C

$C_{23}H_{24}N_6O_3$ (432,5)

Ber.: C 63,88; H 5,59; N 19,43;

Gef.: C 63,70; H 5,45; N 19,40

Beispiel 39

6-[2-[2-[3-(Naphthyl-1-oxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(Naphthyl-1-oxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 22% der Theorie,

Schmelzpunkt: 203–204°C

$C_{26}H_{27}N_5O_3$ (457,5)

Ber.: C 68,25; H 5,95; N 15,31

Gef.: C 68,10; H 5,88; N 15,48

Beispiel 40

6-[2-[2-[3-(2-Chlor-5-methyl-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Chlor-5-methyl-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 20% der Theorie,

Schmelzpunkt: 182–183°C

$C_{23}H_{26}ClN_5O_3$ (455,9)

Ber.: C 60,59; H 5,75; N 15,36; Cl 7,78

Gef.: C 60,49; H 5,75; N 15,62; Cl 8,03

Beispiel 41

6-[2-[2-[3-(2-Allyloxy-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 9% der Theorie,

Schmelzpunkt: 172–173°C

$C_{25}H_{29}N_5O_4$ (463,5)

Ber.: C 64,78; H 6,31; N 15,11

Gef.: C 64,72; H 6,38; N 15,20

Beispiel 42

6-[2-[2-[3-(4-(2-Isobutoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isobutoxy-ethyl)-phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[2-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 9% der Theorie,

amorph, R_f-Wert: 0,47 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 80:20:0,5)

C₂₈H₃₇N₅O₄ (507,6)

Ber.: C 66,25; H 7,35; N 13,80

Gef.: C 65,92; H 7,19; N 13,99

Beispiel 43

6-[2-[2-[3-(Naphthyl-1-oxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(Naphthyl-1-oxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 30% der Theorie,

amorph

C₂₇H₂₉N₅O₃ (471,6)

Ber.: C 68,77; H 6,20; N 14,85

Gef.: C 68,57; H 6,18; N 14,64

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO/CD₃OD):

δ = 1,13 (d, 3H); 2,28 (dd, 1H); 2,65–3,20 (m, 7H); 3,47 (m, 1H); 4,05–4,20 (m, 3H); 6,91 (dd, 1H); 7,35–7,56 (m, 5H); 7,70 (dd, 1H); 7,80–7,90 (m, 2H); 8,27 (m, 1H) ppm.

Beispiel 44

6-[2-[2-[3-(4-Aminocarbonylmethyl-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(4-Aminocarbonylmethylphenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 12% der Theorie,

amorph

C₂₅H₃₀N₆O₄ (478,6)

Ber.: C 62,75; H 6,32; N 17,56

Gef.: C 62,73; H 6,23; N 17,33

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO/CD₃OD):

δ = 1,14 (d, 3H); 2,28 (dd, 1H); 2,60–2,83 (m, 3H); 3,02 (m, 4H); 3,30 (m, 2H); 3,46 (m, 1H); 3,80–4,00 (m, 3H); 6,84 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,50 (d, 1H); 7,69 (dd, 1H); 7,89 (d, 1H) ppm.

Beispiel 45

6-[2-[2-[3-(3,4-Dihydro-carbostyryl-5-oxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(3,4-Dihydro-carbostyryl-5-oxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 19% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 130°C (Sintern)

C₂₆H₃₀N₆O₄ (490,6)

Ber.: C 63,66; H 6,16; N 17,13

Gef.: C 63,49; H 6,29; N 16,82

Beispiel 46

6-[2-[2-[3-(2-Allyloxy-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 39% der Theorie,

amorph

C₂₆H₃₁N₅O₄ (477,6)

Ber.: C 65,39; H 6,54; N 14,66

Gef.: C 65,21; H 6,66; N 14,66

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 1,27 (d, 3H); 2,46 (dd, 1H); 2,70–3,20 (m, 8H); 3,48 (m, 1H); 4,00 (m, 2H); 4,18 (m, 2H); 4,58 (dt, 2H); 5,25–5,47 (m, 2H); 5,95–6,16 (m, 1H); 6,92 (s, 4H); 7,50 (m, 1H); 7,71 (dd, 1H); 7,89 (d, 1H) ppm.

Beispiel 47

6-[2-[2-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclobutylmethoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[2-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 15% der Theorie,

Schmelzpunkt: 194–196°C

C₃₀H₃₉N₅O₄ × 2HCl (606,6)

Ber.: C 59,40; H 6,81; N 11,55; Cl 11,69

Gef.: C 59,23; H 6,78; N 11,62; Cl 11,79

Beispiel 48

6-[2-[2-[3-(4-(2-Isobutoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isobutoxy-ethyl)-phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[2-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 13% der Theorie,

amorph

$C_{28}H_{39}N_5O_4$ (521,7)

Ber.: C 66,77; H 7,54; N 13,43

Gef.: C 66,59; H 7,58; N 13,69

^1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO/ CD_3OD):

δ = 0,63 (d, 6H); 1,13 (d, 3H); 1,78 (m, 1H); 2,29 (dd, 1H); 2,68–2,80 (m, 3H); 3,10–3,20 (m, 3H); 3,28 (m, 2H); 3,99 (m, 2H); 4,20 (m, 1H); 6,89 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,90 (s, 1H) ppm.

Beispiel 49

6-[2-[2-[3-(2-Allyl-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Allyl-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 14% der Theorie,

amorph

$C_{26}H_{31}N_5O_3$ (461,6)

Ber.: C 67,65; H 6,77; N 15,18

Gef.: C 67,44; H 6,59; N 15,09

^1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO/ CD_3OD):

δ = 1,13 (d, 3H); 2,27 (dd, 1H); 2,65–2,90 (m, 3H); 3,07 (m, 4H); 3,34 (dd, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,90–4,05 (m, 3H); 4,93–5,11 (m, 2H); 5,85–6,07 (m, 1H); 6,80–6,97 (m, 2H); 7,05–7,20 (m, 2H); 7,48 (d, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,83 (d, 1H) ppm.

Beispiel 50

6-[2-[2-[3-(2-Chlor-5-methyl-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]-ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Chlor-5-methyl-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 33% der Theorie,

amorph

$C_{24}H_{28}ClN_5O_3$ (470,0)

Ber.: C 61,29; H 6,00; N 14,89; Cl 7,54

Gef.: C 61,00; H 5,87; N 14,55; Cl 7,55

^1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO/ CD_3OD):

δ = 1,13 (d, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,26 (dd, 1H); 2,65–2,96 (m, 3H); 3,00–3,19 (m, 4H); 3,48 (m, 1H); 4,00 (m, 3H); 6,74 (dd, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,69 (dd, 1H); 7,88 (d, 1H) ppm.

Beispiel 51

6-[2-[2-[3-(2-Cyano-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Cyano-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 29% der Theorie,

amorph

$C_{24}H_{26}N_6O_3$ (446,5)

Ber.: C 64,56; H 5,87; N 18,82

Gef.: C 64,43; H 5,81; N 18,59

^1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO/ CD_3OD):

δ = 1,12 (d, 3H); 2,24 (dd, 1H); 2,60–2,85 (m, 3H); 2,90–3,10 (m, 4H); 3,35–3,55 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,02–4,18 (m, 2H); 7,08 (t, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,55–7,74 (m, 3H); 7,83 (d, 1H) ppm.

Beispiel 52

6-[2-[3-(3-(Naphthyl-1-oxy)-2-hydroxypropylamino)-propyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(Naphthyl-1-oxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(3-Aminopropyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 32% der Theorie,

amorph

$C_{28}H_{31}N_5O_3$ (465,6)

Ber.: C 69,26; H 6,44; N 14,42

Gef.: C 69,10; H 6,21; N 14,07

^1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO/ CD_3OD):

δ = 1,11 (d, 3H); 2,05 (m, 2H); 2,22 (dd, 1H); 2,70 (dd, 1H); 2,80–3,10 (m, 6H); 3,35–3,55 (m, 1H); 4,05–4,26 (m, 3H); 6,95 (dd, 1H); 7,35–7,55 (m, 5H); 7,65 (dd, 1H); 7,85 (m, 2H); 8,23 (dd, 1H) ppm.

Beispiel 53

6-[2-[2-[3-(2-Cyano-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Cyano-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 19% der Theorie,

Schmelzpunkt: 188–189°C

$C_{23}H_{22}N_6O_3$ (430,5)

Ber.: C 64,17; H 5,15; N 19,52

Gef.: C 63,92; H 5,14; N 19,62

Beispiel 54

6-[2-[2-[3-(Naphthyl-1-oxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(Naphthyl-1-oxy)-2,3-epoxypropan und 6-[2-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 11% der Theorie,

Schmelzpunkt: 196–197°C

$C_{26}H_{26}N_6O_3$ (455,5)

Ber.: C 68,56; H 5,53; N 15,37

Gef.: C 68,46; H 5,36; N 15,41

Beispiel 55

6-[1-[2-[3-(4-(2-Isobutoxy-ethyl)-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isobutoxy-ethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 18% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 75°C (Sintern)

R_f -Wert: 0,63 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak p 80:20:0,5)

$C_{29}H_{39}N_5O_4$ (521,6)

Ber.: C 66,77; H 7,54; N 13,43

Gef.: C 66,51; H 7,33; N 13,10

Beispiel 56

6-[1-[2-[3-(4-(2-Isobutoxy-ethyl)-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isobutoxy-ethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 22% der Theorie,

Schmelzpunkt: 120–122°C

$C_{28}H_{37}N_5O_4$ (507,6)

Ber.: C 66,25; H 7,35; N 13,80

Gef.: C 66,08; H 7,32; N 13,94

Beispiel 57

6-[1-[2-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 28% der Theorie,

Schmelzpunkt: 150–151°C

$C_{28}H_{35}N_5O_4$ (505,6)

Ber.: C 66,51; H 6,98; N 13,85

Gef.: C 66,30; H 7,04; N 13,84

Beispiel 58

6-[1-[2-[3-(4-n-Butylsulfonyloxy-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(4-n-Butylsulfonyloxy-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 7% der Theorie,

amorph, R_f -Wert: 0,24 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 80:20)

$C_{26}H_{33}N_5O_6S$ (543,7)

Ber.: C 57,44; H 6,12; N 12,89; S 5,90

Gef.: C 57,39; H 6,23; N 13,03; S 5,74

Beispiel 59

6-[1-[2-[3-(4-Methylsulfonyloxy-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(4-Methylsulfonyloxy-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 23% der Theorie,
 amorph

$C_{23}H_{27}N_5O_6S$ (501,6)

Ber.: C 55,08; H 5,43; N 13,96; S 6,39

Gef.: C 54,90; H 5,46; N 14,20; S 6,54

^1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3/CD_3OD$):

δ = 2,58–2,90 (m, 4H); 3,03–3,20 (m, 3H); 3,15 (s, 3H); 3,45–3,65 (m, 1H); 3,85–4,10 (m, 3H); 4,38 (t, 2H); 6,88 (dt, 2H); 7,19 (dt, 2H); 7,50 (d, 1H); 7,85 (dd, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,10 (s, 1H) ppm.

Beispiel 60

6-[1-[2-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 13% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 125°C (Sintern)

$C_{28}H_{37}N_5O_4$ (519,6)

Ber.: C 67,03; H 7,18; N 13,48

Gef.: C 66,81; H 6,94; N 13,47;

Beispiel 61

6-[1-[2-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 13% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 200°C (Sintern)

$C_{28}H_{37}N_5O_5 \times 2HCl$ (596,5)

Ber.: C 56,38; H 6,59; N 11,74; Cl 11,89

Gef.: C 56,19; H 6,56; N 12,00; Cl 11,72

Beispiel 62

6-[1-[3-[3-(4-(2-Isobutoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]propyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isobutoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(3-Aminopropyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 32% der Theorie,

Schmelzpunkt: 132–134°C

$C_{29}H_{39}N_5O_4$ (521,67)

Ber.: C 66,77; H 7,54; N 13,43

Gef.: C 66,69; H 7,51; N 13,41

Beispiel 63

6-[1-[2-[3-(4-(2-Isobutoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]-2,2-dimethyl-ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isobutoxyethyl)-phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Amino-2,2-dimethyl-ethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 11% der Theorie,

Schmelzpunkt: 130–132°C

$C_{30}H_{41}N_5O_4$ (535,7)

Ber.: C 67,26; H 7,71; N 13,07

Gef.: C 66,96; H 7,56; N 13,41

Beispiel 64

6-[1-[2-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]-2,2-dimethyl-ethyl]benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Amino-2,2-dimethyl-ethyl)benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 9% der Theorie,

amorph, R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 80:20:0,5)

$C_{30}H_{41}N_5O_5$ (551,7)

Ber.: C 65,31; H 7,49; N 12,70

Gef.: C 65,11; H 7,29; N 12,57

Beispiel 65

6-[1-[2-[3-(4-(2-Isobutoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]-2-methyl-benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isobutoxyethyl)-phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)-2-methyl-benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 28 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 198–200°C

C₂₉H₃₉N₅O₄ (521,7)

Ber.: C 66,77; H 7,54; N 13,43

Gef.: C 66,56; H 7,53; N 13,30

Beispiel 66

6-[1-[2-[3-(4-(2-Isopropylsulfonyloxy-phenoxy)-2-hydroxypropylamino)-ethyl]-2-methyl-benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(4-Isopropylsulfonyloxyphenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)-2-methyl-benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 176–178°C

C₂₆H₃₃N₅O₆S (543,7)

Ber.: C 57,44; H 6,12; N 12,88

Gef.: C 57,34; H 6,07; N 12,70

Beispiel 67

6-[1-[2-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]-2-methyl-benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)-2-methyl-benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 188–190°C

C₂₉H₃₇N₅O₄ (519,7)

Ber.: C 62,68; H 7,44; N 12,60

Gef.: C 62,59; H 7,31; N 12,42

Beispiel 68

6-[1-[3-[3-(4-(2-Isobutoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]propyl]-2-methyl-benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(4-(2-Isobutoxy-ethyl)-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[1-(3-Aminopropyl)-2-methyl-benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 6 % der Theorie,

amorph, R_f-Wert: 0,56 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 80:20:0,5)

C₃₀H₄₁N₅O₄ (535,7)

Ber.: C 67,26; H 7,72; N 13,07

Gef.: C 67,11; H 7,53; N 13,00

Beispiel 69

6-[1-[2-[3-(4-(2-Isobutoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]-2-hydroxy-benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isobutoxy-ethyl)-phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)-2-hydroxy-benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 17 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 110°C (Sintern)

C₂₈H₃₇N₅O₅ (523,6)

Ber.: C 64,22; H 7,12; N 13,38

Gef.: C 63,91; H 6,99; N 13,44

Beispiel 70

6-[1-[2-[3-(4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]-2-hydroxy-benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)-2-hydroxy-benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 13 % der Theorie,

amorph, R_f-Wert: 0,56 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 80:20:0,5)

C₂₈H₃₅N₅O₅ (521,6)

Ber.: C 64,47; H 6,76; N 13,43

Gef.: C 64,31; H 6,39; N 13,55

Beispiel 71

6-[1-[2-[3-(4-Isopropylsulfonyloxy-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]-2-hydroxy-benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(4-Isopropylsulfonyloxy-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)-2-hydroxy-benzimidazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 18% der Theorie,

amorph

$C_{26}H_{31}N_5O_7S$ (545,6)

Ber.: C 55,03; H 5,73; N 12,84; S 5,88

Gef.: C 54,83; H 5,44; N 12,29; S 5,89

^1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO/ CD_3OD):

δ = 1,42 (d, 6H); 2,42 (t, 2H); 2,55–2,97 (m, 6H); 3,66 (m, 1H); 3,74–3,96 (m, 5H); 6,93 (d, 2H); 7,13–7,25 (m, 3H); 7,27–7,43 (m, 2H) ppm.

Beispiel 72

6-[1-[2-[3-(4-(2-Isobutoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benztriazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isobutoxyethyl)-phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)benztriazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 13% der Theorie,

amorph

$C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508,6)

Ber.: C 63,76; H 7,13; N 16,53

Gef.: C 63,59; H 7,13; N 16,44

^1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO/ CD_3OD):

δ = 0,83 (d, 6H); 1,77 (m, 1H); 2,55–2,80 (m, 4H); 3,03–3,18 (m, 7H); 3,50 (t, 2H); 3,75 (m, 4H); 4,78 (m, 2H); 6,73 (d, 2H); 7,10 (d, 2H); 7,90 (d, 1H); 8,06 (dd, 1H); 8,31 (d, 1H) ppm.

Beispiel 73

6-[1-[2-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benztriazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)benztriazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 17% der Theorie,

Schmelzpunkt: 157–158°C

$C_{28}H_{36}N_6O_4$ (520,6)

Ber.: C 64,60; H 6,97; N 16,14

Gef.: C 64,50; H 7,04; N 16,22

Beispiel 74

6-[1-[2-[3-(4-Methylsulfonyloxy-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benztriazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(4-Methylsulfonyloxy-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)benztriazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 23% der Theorie,

Schmelzpunkt: 156–158°C

$C_{22}H_{26}N_6O_6S$ (502,6)

Ber.: C 52,58; H 5,21; N 16,72; S 6,38

Gef.: C 52,30; H 5,22; N 15,85; S 6,45

Beispiel 75

6-[1-[2-[3-(4-n-Butylsulfonyloxy-phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benztriazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(4-n-Butylsulfonyloxy-phenoxy)-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)benztriazol-5-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 8% der Theorie,

amorph, R_f-Wert: 0,49 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{26}H_{32}N_6O_6S$ (544,6)

Ber.: C 55,13; H 5,92; N 15,43; S 5,89

Gef.: C 54,99; H 5,51; N 15,30; S 6,02

Beispiel 76

6-[1-[2-[3-(4-(2-Isobutoxy-ethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isobutoxy-ethyl)-phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 8% der Theorie,

amorph

$C_{28}H_{35}N_5O_4$ (505,6)

Ber.: C 64,23; H 7,12; N 13,37

Gef.: C 64,07; H 7,29; N 13,14

^1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO/ CD_3OD):

δ = 0,80 (d, 6H); 1,76 (m, 1H); 2,53–2,70 (m, 4H); 2,92–3,18 (m, 4H); 3,35–3,55 (t, 2H); 3,66–3,87 (m, 3H); 4,25–4,43 (m, 2H); 6,63–7,18 (m, 5H); 7,67–7,83 (m, 2H); 8,04–8,19 (m, 2H); 8,28 (s, 1H) ppm.

Beispiel 77

6-[1-[2-[3-[4-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)phenoxy]-2-hydroxy-propylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-3(2H)-pyridazinon
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclopropylmethoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 18% der Theorie,

Schmelzpunkt: 115–117°C

C₂₈H₃₃N₅O₄ (503,6)

Ber.: C 66,78; H 6,61; N 13,91

Gef.: C 66,77; H 6,41; N 13,74

Beispiel 78

6-[1-[2-[3-[4-(2-Cyclobutylmethoxy-ethyl)phenoxy]-2-hydroxy-propylamino]ethyl]benzimidazol-5-yl]-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclobutylmethoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[1-(2-Aminoethyl)benzimidazol-5-yl]-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 13 % der Theorie,

amorph

C₂₉H₃₅N₅O₄ (517,6)

Ber.: C 67,29; H 6,82; N 13,53

Gef.: C 67,00; H 6,71; N 13,52

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO/CD₃OD):

δ = 1,60–2,04 (m, 7 H); 2,38–2,55 (m, 2 H); 2,71 (t, 2 H); 3,32 (t, 2 H); 3,51 (t, 2 H); 3,93–4,05 (m, 2 H); 4,27–4,46 (m, 3 H); 4,54 (t, 2 H); 6,82 (d, 2 H); 7,00–7,18 (m, 3 H); 7,73 (d, 1 H); 7,86 (dd, 1 H); 8,11 (d, 1 H); 8,20 (d, 1 H); 8,30 (s, 1 H) ppm.

Beispiel 79

6-[4-[3-[3-[4-(2-Isobutoxyethyl)phenoxy]-2-hydroxypropylamino]propylsulfonyl]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isobutoxyethyl)-phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(3-Aminopropylsulfonyl)-phenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 24% der Theorie,

Schmelzpunkt: 129–131°C

C₂₈H₃₉N₃O₆S (545,7)

Ber.: C 61,63; H 7,20; N 7,70; S 5,88

Gef.: C 61,43; H 6,95; N 7,53; S 6,07

Beispiel 80

6-[4-[3-[3-[4-(2-Cyclopropylmethoxyethyl)phenoxy]-2-hydroxypropylamino]propylsulfonyl]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclopropylmethoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(3-Aminopropylsulfonyl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 24% der Theorie,

Schmelzpunkt: 128–130°C

C₂₈H₃₇N₃O₆S (543,69)

Ber.: C 61,86; H 6,86; N 7,73; S 5,90

Gef.: C 61,75; H 7,09; N 7,60; S 6,06

Beispiel 81

6-[4-[3-[3-[4-(2-Isopropoxyethoxymethyl)phenoxy]-2-hydroxypropylamino]propylsulfonyl]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isopropoxyethoxymethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(3-Aminopropylsulfonyl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon

Ausbeute: 23% der Theorie,

Schmelzpunkt: 108–110°C

C₂₈H₃₉N₃O₇S (561,7)

Ber.: C 59,87; H 7,00; N 7,48; S 5,71

Gef.: C 59,76; H 6,81; N 7,56; S 5,99

Beispiel 82

5-[4-[2-[3-(Naphthyl-1-oxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(Naphthyl-1-oxy)-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 33% der Theorie,

Schmelzpunkt: 177–180°C

C₂₅H₂₇N₃O₃ × HCl (454,0)

Ber.: C 66,14; H 6,22; N 9,26; S 7,81

Gef.: C 65,99; H 6,21; N 9,35; S 7,76

Beispiel 83

6-[4-[2-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-[5-(2-Cyclobutylmethoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 119°C (Sintern)

$C_{28}H_{37}N_3O_4$ (479,6)

Ber.: C 70,12; H 7,78; N 8,76

Gef.: C 69,94; H 7,79; N 8,67

Beispiel 84

6-[4-[2-[3-(Naphthyl-1-oxy)-2-hydroxypropylamino]ethyl]-phenyl]-3(2H)-pyridazinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(Naphthyl-1-oxy)-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 16 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 219–222°C

$C_{25}H_{25}N_3O_3 \times HCl$ (452,0)

Ber.: C 66,43; H 5,80; N 9,30; Cl 7,84

Gef.: C 66,42; H 5,97; N 9,30; Cl 8,01

Beispiel 85

6-[4-[2-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethyl]phenyl]-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclobutylmethoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 10 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 119–121°C

$C_{28}H_{35}N_3O_4$ (477,6)

Ber.: C 70,42; H 7,39; N 8,80

Gef.: C 70,31; H 7,39; N 8,76

Beispiel 86

6-[4-[2-[3-(Naphthyl-1-oxy)-2-hydroxypropylamino]ethylaminocarbonylmethyl]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(Naphthyl-1-oxy)-2,3-epoxypropan und 6-[4-((2-Aminoethyl)aminocarbonylmethyl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 12 % der Theorie;

amorph

$C_{27}H_{30}N_4O_4 \times HCl$ (511,1)

Ber.: C 63,43; H 6,11; N 10,96; Cl 6,94

Gef.: C 63,60; H 6,25; N 10,75; Cl 7,03

¹H-NMR-Spektrum (d_6 -DMSO/ CD_3OD):

δ = 2,40–2,55 (m, 2H); 2,88–3,57 (m, 9H); 4,08–4,22 (m, 3H); 4,32 (m, 1H); 6,98 (dd, 1H); 7,29–7,73 (m, 8H); 7,83–7,91 (m, 1H); 8,22–8,35 (m, 1H) ppm.

Beispiel 87

6-[4-[2-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethylaminocarbonylmethyl]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclobutylmethoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-((2-Aminoethyl)aminocarbonylmethyl)phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 12 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 214–216°C

$C_{30}H_{40}N_4O_4 \times HCl$ (573,1)

Ber.: C 62,87; H 7,21; N 9,78

Gef.: C 62,75; H 7,03; N 9,77

Beispiel 88

6-[3-[2-[3-(4-(2-Cyclobutylmethoxyethyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxyphenyl]-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Cyclobutylmethoxyethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[3-(2-Aminoethoxy)-phenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 11 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 111–112°C

$C_{28}H_{35}N_3O_5$ (493,6)

Ber.: C 68,13; H 7,15; N 8,51

Gef.: C 67,95; H 7,10; N 8,50

Beispiel 89

6-[4-{2-[3-(4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy}-3-methyl-phenyl]-3(2H)-pyridazinon
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Isopropoxyethoxy-methyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)-3-methyl-phenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 121–122°C

$C_{28}H_{37}N_3O_6$ (511,6)

Ber.: C 65,73; H 7,29; N 8,21

Gef.: C 65,51; H 7,14; N 8,10

Beispiel 90

6-[4-{2-[3-(4-(2-Phenoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy}-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Phenoxyethoxymethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy-3-chlor-phenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 28 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 95–97°C

$C_{30}H_{34}ClN_3O_6$ (568,10)

Ber.: C 63,43; H 6,03; N 7,40; Cl 6,24

Gef.: C 63,35; H 5,97; N 7,44; Cl 6,44

Beispiel 91

6-[4-{2-[3-(4-(2-Phenoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy}-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Phenoxyethoxymethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy-3-methyl-phenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 26 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 85–87°C

$C_{31}H_{37}N_3O_6$ (547,70)

Ber.: C 67,98; H 6,81; N 7,67

Gef.: C 67,89; H 7,01; N 7,81

Beispiel 92

6-[4-{2-[3-(4-(2-n-Butyloxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy}-3-methyl-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-n-Butyloxyethoxymethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy-3-methyl-phenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 28 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 96–98°C

$C_{29}H_{41}N_3O_6$ (527,70)

Ber.: C 66,00; H 7,83; N 7,96

Gef.: C 65,88; H 7,95; N 7,80

Beispiel 93

6-[4-{2-[3-(4-(2-n-Butyloxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy}-3-chlor-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-n-Butyloxyethoxymethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy-3-chlor-phenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 108–110°C

$C_{28}H_{38}ClN_3O_6$ (548,10)

Ber.: C 61,36; H 6,99; N 7,67; Cl 6,47

Gef.: C 61,51; H 6,85; N 7,61; Cl 6,54

Beispiel 94

6-[4-{2-[3-(4-(2-n-Butyloxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxypropylamino]ethoxy]-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-n-Butyloxyethoxymethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 82–84°C

$C_{28}H_{39}N_3O_6$ (513,60)

Ber.: C 65,48; H 7,65; N 8,18

Gef.: C 65,31; H 7,71; N 8,16

Beispiel 95

6-[4-{2-[3-(4-(2-Methoxyethoxy-methyl)phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]ethoxy]-3-methyl-phenyl}-3-(2H)-pyridazinon
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-(2-Methoxyethoxymethyl)phenoxy]-2,3-epoxypropan und 6-[4-(2-Aminoethoxy)-3-methyl-phenyl]-3-(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 32% der Theorie,

Schmelzpunkt: 127–128°C

$C_{26}H_{33}N_3O_6$ (483,55)

Ber.: C 64,58; H 6,88; N 8,69

Gef.: C 64,42; H 6,71; N 8,44

In den nachfolgenden pharmazeutischen Anwendungsbeispielen kann als Wirksubstanz jede geeignete Verbindung der Formel I eingesetzt werden, z. B. die Verbindungen der vorstehenden Beispiele:

Beispiel 96

Ampullen, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro 5 ml

Wirkstoff	100 mg
Methylglucamin	35 mg
Glykofurol	1 000 mg
Polyethylenglykol-Polypropylenglykol-Blockpolymer	250 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

In einem Teil des Wassers wird Methylglucamin gelöst und der Wirkstoff unter Rühren und Erwärmen in Lösung gebracht. Nach Zugabe der Lösungsmittel wird mit Wasser auf das Nennvolumen aufgefüllt.

Beispiel 97

Tabletten, enthaltend 50 mg Wirkstoff

Wirkstoff	50,0 mg
Calciumphosphat	70,0 mg
Milchzucker	40,0 mg
Maisstärke	35,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,5 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
	<u>200,0 mg</u>

Herstellung:

Der Wirkstoff, $CaHPO_4$, Milchzucker und Maisstärke werden mit einer wäßrigen PVP-Lösung gleichmäßig befeuchtet. Die Masse wird durch ein 2-mm-Sieb gegeben, im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet und erneut gesiebt. Nach Zugabe des Schmiermittels wird das Granulat auf einer Tablettiermaschine verpreßt.

Beispiel 98

Dragées, enthaltend 50 mg Wirkstoff

Wirkstoff	50,0 mg
Lysin	25,0 mg
Milchzucker	60,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Gelatine	10,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	<u>180,0 mg</u>

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wäßrigen Gelatine-Lösung befeuchtet. Nach Siebung und Trocknung wird das Granulat mit Magnesiumstearat vermischt und zu Kernen verpreßt. Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung kann Farbstoff zugegeben werden.

Beispiel 99

Dragées, enthaltend 100 mg Wirkstoff

Wirkstoff	100,0 mg
Lysin	50,0 mg
Milchzucker	86,0 mg
Maisstärke	50,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	2,8 mg
Mikrokristalline Cellulose	60,0 mg
Magnesiumstearat	1,2 mg
	<u>350,0 mg</u>

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wäßrigen PVP-Lösung befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein 1,5-mm-Sieb gegeben und bei 45°C getrocknet. Nach dem Trocknen wird erneut gesiebt und das Magnesiumstearat zugemischt. Diese Mischung wird zu Kernen verpreßt.

Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung können Farbstoffe zugegeben werden.

Beispiel 100

Kapseln, enthaltend 250 mg Wirkstoff

Wirkstoff	250,0 mg
Maisstärke	68,5 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
	<u>320,0 mg</u>

Herstellung:

Wirkstoff und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine kapseln Größe 1 abgefüllt.

Beispiel 101

Orale Suspension, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro 5 ml

Wirkstoff	50,0 mg
Hydroxyethylcellulose	50,0 mg
Sorbinsäure	5,0 mg
Sorbit 70%ig	600,0 mg
Glycerin	200,0 mg
Aroma	15,0 mg
Wasser ad	5,0 ml

Herstellung:

Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose gelöst. Durch Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Wirkstoff zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Rühren evakuiert. Eine Dosis = 50 mg ist enthalten in 5,0 ml.

Beispiel 102

Suppositorien, enthaltend 100 mg Wirkstoff

Wirkstoff	100,0 mg
Adeps solidus	1 600,0 mg
	<u>1 700,0 mg</u>

Herstellung:

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.