(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 694 34 380 T2** 2006.05.04

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 004 582 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **694 34 380.3**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 101 917.3**
(96) Europäischer Anmeldetag: **20.10.1994**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **31.05.2000**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **18.05.2005**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.05.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***C07D 471/04*** (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
C07D 215/56 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

2185493	**22.10.1993**	**GB**
1717194	**25.08.1994**	**GB**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:
derzeit kein Vertreter bestellt

(72) Erfinder:
Bare, Thomas Michael, Wilmington, Delaware 19850-5437, GB; Davenport, Timothy Wayne, Wilmington, Delaware 19850-5437, GB; Empfield, James Roy, Wilmington, Delaware 19850-5437, GB; Mc Kinney, Jeffrey Alan, Palo Alto, US; Sparks, Richard Bruce, Wilmington, Delaware 19850-5437, GB

(54) Bezeichnung: **Pyridazino-Chinolin Verbindungen**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Pyridazindionverbindungen, die sich allgemein in Säugetieren wie z.B. dem Menschen zur Behandlung von neurologischen Erkrankungen eignen. Genauer gesagt eignen sich die Verbindungen zur Behandlung von Schlaganfällen und/oder anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. Hypoglykämie, Cerebralparese, transienten cerebralen ischämischen Anfällen, perinataler Asphyxie, Epilepsie, Psychose, Huntington-Chorea, amyotropher Lateralsklerose, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, olivopontocerebraler Atrophie, virusinduzierter Neurodegeneration wie z.B. beim erworbenen Immundefektsyndrom und der damit assoziierten Demens, Anoxie wie z.B. als Folge von Ertrinken, Rückenmark- und Hirntrauma, und chronischen Schmerzen zur Verhinderung von Drogen- und Alkoholentzugssymptomen und zur Inhibierung von Toleranz und Abhängigkeit gegenüber Opiatanalgetika. Die Erfindung betrifft insbesondere neue Pyridazindionverbindungen, die sich zur Verminderung neurologischer Degeneration, wie z.B. durch einen Schlaganfall induziert, und der möglicherweise sich als Folge daraus ergebenden verbundenen funktionellen Störung eignen. Die Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann heilend bzw. therapeutisch erfolgen, wie z.B. durch Verabreichung einer Verbindung nach einem ischämischen Ereignis zur Milderung der Folgen des betreffenden Ereignisses. Die Behandlung kann auch prophylaktisch bzw. vorbeugend erfolgen, indem man eine Verbindung vor dem möglichen Eintritt eines ischämischen Ereignisses verabreicht, beispielsweise bei einem Patienten, bei dem ein Schlaganfallrisiko besteht.

[0002] Es ist bekannt, daß ischämische Ereignisse einen dramatischen Anstieg der extrazellulären Konzentrationen des exzitatorischen Aminosäurenglutamats und Aspartats bewirken können, die ihrerseits eine länger anhaltende neuronale Anregung verursachen, die in den Nervenzellen des Hirns zu einem massiven Einstrom von extracellulärem Calcium ins Zellinnere führt. Hierdurch kann es zu einer Überlastung mit Calcium kommen, die eine Kettenreaktion von Ereignissen in Gang setzt, die auf Zellkatabolismus und letztendlich Zelltod hinauslaufen. Man nimmt an, daß bei der nach einem ischämischen Ereignis einsetzenden Ereigniskette, die zu Zellnekrose führt, der N-Methyl-D-aspartat- (NMDA-) Rezeptorkomplex eine wesentliche Rolle spielt.

[0003] Die von der vorliegenden Erfindung bereitgestellten Verbindungen können sich bei einer Vielzahl verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen als nützlich erweisen, da sie als Antagonisten von exzitatorischen Aminosäuren wirken. Dies kann indirekt über eine allosterische Modulation der Glutamatbindungsstelle erfolgen, wobei die Verbindungen spezifisch als Antagonisten des strychninunempfindlichen Glycinrezeptors des NMDA-Rezeptorkomplexes wirken. Die Verbindungen können auch direkt wirken, indem sie sich an die eigentliche Glutamatstelle des NMDA-Rezeptorkomplexes binden.

[0004] Erfindungsgemäß werden für die Behandlung neurologischer Erkrankungen geeignete Verbindungen und deren pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon (die Formel ist zusammen mit den anderen Formeln, auf die mit römischen Zahlen Bezug genommen wird, auf den Seiten nach den Beispielen gezeigt), und deren Tautomere bereitgestellt, wobei:
Z aus O, S oder NH ausgewählt ist, oder, wenn der Stickstoff des B-Rings tautomerisiert oder der B-Ring reduziert ist, die Z-Gruppe unter Bildung einer Verbindung von I' aus H, OH, SH oder NH_2 ausgewählt sein kann,
Ring A aus einem ortho-kondensierten aromatischen oder heteroaromatischen, fünf- oder sechsgliedrigen Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridyl, Furyl, Pyrrolyl oder Thienyl ausgewählt ist, der entweder unsubstituiert oder an einem Ringkohlenstoffatom mehrfach durch R^4 substituiert ist, wobei die Reste R^4 unabhängig voneinander aus der aus Halogen, (1-4C)Alkyl, NO_2, CN, (1-3C)Perfluoralkyl, OH, OCF_3, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkinyl, O(1-4C)Alkyl, NR'R'', $SO_2NR'R''$ oder SO_mR', einer heterocyclischen Gruppe, NR'COR'', COR'', $NR'CO_2R''$, CO_2R' oder CONR'R'' bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
R^1 aus $-(CH_2)_nL$ ausgewählt ist, wobei L für M steht;
M für
Phenyl oder ein Benzoderivat davon steht und entweder unsubstituiert oder durch 1, 2, 3 oder 4 Gruppen ausgewählt aus -O-(1-4C)Alkyl, -O-(2-4C)Alkenyl, -O-(2-4C)Alkinyl, -O(C0-C6Alkyl)phenyl, -OH, -Halogen, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-(1\text{-}4C)AlkylCF_3$, -NH(CO)R', -(1-4C)Alkyl, -NR'R'', $-CO_2R'$, -CONR'R'', $-SO_mR'$, $-SO_2NR'R''$, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy-, Oxy(1-6C)alkyloxy, das einen ortho an den Phenylring gebundenen cyclischen Ring bilden kann, Aryloxy(1-4C)alkyloxy(1-4C)alkyl, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, -O(C1-C6Alkyl)NR'R'', -NR'(C1-C6Alkyl)NR'R'', -(C2-C6Alkyl)NR'R'', -O-(1-4C)Perfluoralkyl, -(1-4CPerfluoralkyl, -NR'(C1-C6Alkyloxy), -NR'(C1-C6Alkylhydroxy), -(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), -O(C1-4Alkyl)COOR', -(C1-4Alkyl)NR'R'', -(C1-4Alkyl)OR', $-NR'(CH_2)_qCOOR'$, wobei q für 1–4 steht, $-SO_m$(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), $-SO_m$(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl), -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl) oder -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl) substituiert ist;

Heterocyclyl steht, wobei der Heterocyclus aus einem fünf- und/oder sechs- und/oder siebengliedrigen heterocyclischen Ring mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen ausgewählt aus O, N oder S oder Aryl- oder Heteroarylbenzoderivaten davon ausgewählt ist, wobei der Stickstoff am Heterocyclus gegebenenfalls durch R' substituiert ist und ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom am Heterocyclus durch R oder R' substituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom unter Bildung einer C5-C7-Spirogruppe disubstituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom oder Schwefelatom unter Bildung einer Carbonylgruppe bzw. Sulfonylgruppe (SO_m) durch O substituiert sein kann, mit der Maßgabe, daß ein heterocyclischer Stickstoff nicht an einen Stickstoff oder das tricyclische Ringsystem der Formel I gebunden sein kann;
Heteroaryl steht, wobei Heteroaryl aus unsubstituierten oder substituierten aromatischen Spezies und Benzoderivaten davon einschließlich Pyridyl, Thienyl, Furanyl oder den Gruppen, die zwei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Pyrazol, Imidazol, Isoxazol, Oxazol, Thiazol oder Isothiazol (und oxidierten Versionen davon ausgewählt aus SO_m, wobei m für 0–2 steht), Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin oder den Gruppen, die drei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Triazol oder Oxadiazol oder Triazin, oder den Gruppen, die vier Heteroatome enthalten, wie Tetrazol, ausgewählt ist, wobei der Stickstoff an der Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch R substituiert ist und die substituierten aromatischen Substituenten typische aromatische Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Cyano einschließen und die Heteroarylgruppe über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom an der Heteroarylgruppe an $-(CH_2)_n$ gebunden ist;
n aus 0–6 ausgewählt ist;
R^2 aus H oder $-(CH_2)_nL$ ausgewählt ist, wobei L für M steht und
M für
Phenyl oder ein Benzoderivat davon steht und entweder unsubstituiert oder durch 1, 2 oder 3 Gruppen ausgewählt aus -O-(1-4C)Alkyl, -OH, -Halogen, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, -NH(CO)R', -(1-4C)Alkyl, -NR'R''-CO_2R', -CONR'R'', $-SO_m$R', $-SO_2$NR'R''(C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy-, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)-alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, -O(C1-C6-Alkyl)NR'R'', -NR'(C1-C6-Alkyl)NR'R'', -(C1-C6-alkyl)NR'R'', $-OCF_3$, -NR'(C1-C6Alkyloxy), -NR'(C1-C6Alkylhydroxy) substituiert ist;
Heterocyclyl steht, wobei der Heterocyclus aus einem fünf- und/oder sechs- und/oder siebengliedrigen heterocyclischen Ring mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen ausgewählt aus O, N oder S oder Aryl- oder Heteroarylbenzoderivaten davon ausgewählt ist, wobei der Stickstoff am Heterocyclus gegebenenfalls durch R' substituiert ist und ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom am Heterocyclus durch R oder R' substituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom unter Bildung einer C5-C7-Spirogruppe disubstituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom oder Schwefelatom unter Bildung einer Carbonylgruppe bzw. Sulfonylgruppe (SO_m) durch O substituiert sein kann;
Heteroaryl steht, wobei Heteroaryl aus unsubstituierten oder substituierten aromatischen Spezies und Benzoderivaten davon einschließlich Pyridyl, Thienyl, Furanyl oder den Gruppen, die zwei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Pyrazol, Imidazol, Isoxazol, Oxazol, Thiazol oder Isothiazol, oder den Gruppen, die drei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Triazol oder Oxadiazol, oder den Gruppen, die vier Heteroatome enthalten, wie Tetrazol, ausgewählt ist, wobei der Stickstoff an der Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch R substituiert ist und die substituierten aromatischen Substituenten typische aromatische Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Cyano einschließen und die Heteroarylgruppe über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom an der Heteroarylgruppe an $-(CH_2)_n$ gebunden ist;
mit der Maßgabe, daß n größer als Null ist und;
n aus 0–4 ausgewählt ist;
R aus H oder (1-4C)Alkyl ausgewählt ist;
R' und R'' unabhängig voneinander aus H, (1-4C)Alkyl, wobei Alkyl (C2-C4)Alkenyl und (C2-C4)Alkinyl einschließt; (3-6C)Cycloalkyl, Phenyl(0-4C)alkyl-, Heterocyclyl(0-4C)alkyl- oder Heteroaryl(0-4C)alkyl- ausgewählt sind, wobei Phenyl oder Heterocyclyl oder Heteroaryl wie oben definiert ist und die oben genannten Reste jeweils gegebenenfalls an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch Halogen, H, (1-4C)Alkyl, (3-6C)Cycloalkyl, Phenyl, NO_2, CN, CF_3, OH, O-(1-4C)Alkyl, NR'R'', SO_mR' oder SO_2NR'R'' substituiert sind, wobei NR'R'' gegebenenfalls mit N einen N-(C1-3)Alkyloxy(C2-3)alkylring bilden kann; und m aus 0–2 ausgewählt ist, und, in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel bzw. ein pharmazeutisch annehmbarer Träger zu einer Verbindung der Formel I bzw. II gegeben wird.

[0005] Erfindungsgemäß werden für die Behandlung neurologischer Erkrankungen geeignete Verbindungen und deren pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon (die Formel ist zusammen mit den anderen Formeln, auf die mit römischen Zahlen Bezug genommen wird, auf den Seiten nach den Beispielen gezeigt), und deren Tautomere bereitgestellt, wobei Z aus O, S oder NH ausgewählt ist, oder, wenn der Stickstoff des B-Rings tautomerisiert oder der B-Ring reduziert ist, die Z-Gruppe unter Bildung einer Verbindung von I' aus H, OH, SH oder NH_2 ausgewählt sein kann,
Ring A aus einem ortho-kondensierten aromatischen oder heteroaromatischen, fünf- oder sechsgliedrigen

Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridyl, Furyl, Pyrrolyl oder Thienyl ausgewählt ist, der entweder unsubstituiert oder an einem Ringkohlenstoffatom mehrfach durch R^4 substituiert ist, wobei die Reste R^4 unabhängig voneinander aus der aus Halogen, (1-4C)Alkyl, NO_2, CN, (1-3C)Perfluoralkyl, OH, OCF_3, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkinyl, O(1-4C)Alkyl, NR'R'', $SO_2NR'R''$ oder SO_mR' bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
R^1 aus $-(CH_2)_nL$ ausgewählt ist, wobei L für M steht;
M für
Phenyl oder ein Benzoderivat davon steht und entweder unsubstituiert oder durch 1, 2 oder 3 Gruppen ausgewählt aus -O-(2-4C)Alkyl, -O-(2-4C)Alkenyl, -O-(2-4C)Alkinyl, -OH, -Halogen, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, -(1-4C)Alkyl-CF_3, -NH(CO)R', -(1-4C)Alkyl, -NR'R''-CO_2R', -CONR'R'', $-SO_mR'$, $-SO_2NR'R''$(C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy-, Aryloxy(C1-C4)Alkyloxy(C1-C4)alkyl, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, O(C1-C6-Alkyl)NR'R'', -NR'(C1-C6-Alkyl)NR'R'', -(C1-C6-alkyl)NR'R'', -O-(1-4C)Perfluoralkyl, -(1-4CPerfluoralkyl, -NR'(C1-C6Alkyloxy), -NR'(C1-C6Alkylhydroxy) substituiert ist;
Heterocyclyl steht, wobei der Heterocyclus aus einem fünf- und/oder sechs- und/oder siebengliedrigen heterocyclischen Ring mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen ausgewählt aus O, N oder S ausgewählt ist, wobei der Stickstoff am Heterocyclus gegebenenfalls durch R' substituiert ist und ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom am Heterocyclus durch R oder R' substituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom unter Bildung einer Carbonylgruppe durch O substituiert sein kann;
Heteroaryl steht, wobei Heteroaryl aus unsubstituierten oder substituierten aromatischen Spezies und Benzoderivaten davon einschließlich Pyridyl, Thienyl, Furanyl oder den Gruppen, die zwei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Pyrazol, Imidazol, Isoxazol, Oxazol, Thiazol oder Isothiazol, oder den Gruppen, die drei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Triazol oder Oxadiazol, ausgewählt ist, wobei der Stickstoff an der Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch R substituiert ist und die substituierten aromatischen Substituenten typische aromatische Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Cyano einschließen und die Heteroarylgruppe über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom an der Heteroarylgruppe an $-(CH_2)_n$ gebunden ist;
n aus 0–4 ausgewählt ist;
R^2 aus H oder $-(CH_2)_nL$ ausgewählt ist, wobei L für M oder W steht und
M für
Phenyl oder ein Benzoderivat davon steht und entweder unsubstituiert oder durch 1, 2 oder 3 Gruppen ausgewählt aus -O-(1-4C)Alkyl, -OH, -Halogen, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, -NH(CO)R', -(1-4C)Alkyl, -NR'R''-CO_2R', -CONR'R'', $-SO_mR'$, $-SO_2NR'R''$(C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy-, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)-alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, -O(C1-C6-Alkyl)NR'R'', -NR'(C1-C6-Alkyl)NR'R'', -(C1-C6-alkyl)NR'R'', $-OCF_3$, -NR'(C1-C6Alkyloxy), -NR'(C1-C6Alkylhydroxy) substituiert ist;
Heterocyclyl steht, wobei der Heterocyclus aus einem fünf- und/oder sechs- und/oder siebengliedrigen heterocyclischen Ring mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen ausgewählt aus O, N oder S ausgewählt ist, wobei der Stickstoff am Heterocyclus gegebenenfalls durch R' substituiert ist und ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom am Heterocyclus durch R oder R' substituiert sein kann;
Heteroaryl steht, wobei Heteroaryl aus unsubstituierten oder substituierten aromatischen Spezies und Benzoderivaten davon einschließlich Pyridyl, Thienyl, Furanyl oder den Gruppen, die zwei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Pyrazol, Imidazol, Isoxazol, Oxazol, Thiazol oder Isothiazol, oder den Gruppen, die drei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Triazol, Oxadiazol, Dioxazol, oder Oxathiazol ausgewählt ist, wobei der Stickstoff an der Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch R substituiert ist und die substituierten aromatischen Substituenten typische aromatische Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Cyano einschließen und die Heteroarylgruppe über ein Kohlenstoffatom an der Heteroarylgruppe an $-(CH_2)$n gebunden ist;
n für 1–4 steht;
R aus H oder (1-4C)Alkyl ausgewählt ist;
R' und R'' unabhängig voneinander aus H, (1-4C)Alkyl, wobei Alkyl Alkenyl und Alkinyl einschließt; Phenyl(0-4C)alkyl-, Heterocyclyl(0-4C)alkyl- oder Heteroaryl(0-4C)alkyl- ausgewählt sind, wobei Phenyl bzw. Heterocyclyl bzw. Heteroaryl wie oben definiert ist und gegebenenfalls an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch Halogen, H, (1-4C)Alkyl, NO_2, CN, CF_3, OH, O-(1-4C)alkyl, NR'R''SO_mR' oder $SO_2NR'R''$ substituiert ist;
m aus 0–2 ausgewählt ist; und, in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel bzw. ein pharmazeutisch annehmbarer Träger zu einer Verbindung der Formel I bzw. I' gegeben wird.

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen, die sich als wichtige Zwischenprodukte für die Herstellung von wie oben definierten Glycinrezeptorantagonisten eignen, wobei W für Halogen wie z.B. Cl, Br, F oder I steht, wobei n größer als Null ist. Zusätzlich sind die durch ein neues Verfahren zur Herstellung der

hier definierten Pyridazinochinoline erhaltenen Verbindungen, in denen R^1 aus wie oben definiertem Aryl oder Heteroaryl ausgewählt ist, wichtige Zwischenprodukte bei der Herstellung dieser Verbindungen. Bei diesen wichtigen Zwischenprodukten handelt es sich um 3-Carboalkoxy-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure-N-2-aryl-(oder -heteroaryl)hydrazide, die zur Herstellung der oben genannten Aryl- bzw. Heteroarylspezies, in denen Aryl und Heteroaryl wie oben definiert sind, verwendet werden. Weitere wichtige Zwischenprodukte schließen 3-Carbonsäure-4-hydroxychinolin-2-pyrrolidinamid-Zwischenprodukte ein, die zur Umsetzung mit BOC-geschützten Aryl-, Heteroaryl- oder substituierten Alkylhydrazinen verwendet werden und, nach Kupplung mit Dicyclohexyldiimid oder mit Diisopropyldiimid in einem polaren Lösungsmittel wie THF, Methanol, Diethylether, Dioxan, CH_2Cl_2, CH_3CN oder DMF und einer Säure (beispielsweise CH_3SO_3H) ein weiteres wichtiges Zwischenprodukt – ein 2-Pyrrolidiiocarbamid-3-carbonsäure-N-1-aryl-, -heteroaryl-, – substituiertes alkyl-, -arylalkyl- oder -heteroaryl-alkylhydrazid, bilden, das nach Entschützen bzw. Entfernen der BOC- oder einer anderen sperrigen N-Schutzgruppe, selektiv das N-2-substituierte PDQ liefert. Das Pyrrolidin kann mit einem äquivalenten Amin substituiert werden, wodurch man ein Amid erhält, das in eingeschränktem Maße sterisch behindert ist und als geeignete Abgangsgruppe fungiert.

[0007] In der EPO mit der Publikations-Nr. 0 516 297 A1 werden gewisse Pyridazindione beschrieben. Weiterhin sind die Verbindungen (1) Thieno[2',3':5,6]pyrido[2,3-d]pyridazin-5,8,9(4H,6H,7H)-trion und (2) Thieno[3',2':5,6]pyrido[2,3-d]pyridazin-4,5,8(6H,7H,9H)-trion bekannt, beispielsweise aus J. Heterocyclic Chem., 28, 205, (1991).

[0008] Andere Pyridazindionverbindungen sind zum Beispiel aus Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie; Godard et al., Bull. Soc. Chim. Fr., 1588, (1972); und Reid et al., Chem. Ber., 85, 204, (1952) bekannt. Bei den Verbindungen der vorliegenden Erfindung handelt es sich jedoch um neue 2- oder 3-substituierte Pyridazindione oder deren Tautomere, wie oben in Formel I oder I' gezeigt.

[0009] Besondere Untergruppen der oben allgemein definierten Gruppe von Verbindungen sind beispielsweise die Verbindungen der spezifischen Formeln II oder III, wobei, bei Verbindungen der Formel II:
Z ausgewählt ist aus: O, S, or NH;
Ring A aus einem ortho-kondensierten aromatischen oder heteroaromatischen, fünf- oder sechsgliedrigen Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl oder Thienyl ausgewählt ist, der entweder unsubstituiert oder an einem oder mehreren Ringatomen durch R^4 substituiert ist, wobei die Reste R^4 unabhängig voneinander aus der aus Wasserstoff, Halogen, (1-4C)Alkyl, NO_2, CN, (C1-3)Perfluoralkyl, OH, OCF_3, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkinyl, O(1-4C)Alkyl, NR'R'', $SO_2NR'R''$ oder SO_mR' bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
R^1 für $-(CH_2)_nL$ steht, wobei
L ausgewählt ist aus:
Aryl oder Benzoderivaten davon, die entweder unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert sind durch aromatische Substituenten einschließlich -Halogen, -C1-C6Alkyl, -(C2-C6)Alkenyl oder Alkinyl, -Oxy(CO-6alkyl)phenyl, -OH, C1-C6Alkoxy, OCF_3, CF_3, NO_2, CN, NH_2, SO_mR', NH(C1-4Alkyl), Heteroaryl, oder $N(C1\text{-}C4Alkyl)_2$;
Heterocyclyl, wobei der Heterocyclus aus einem fünf- und/oder sechs- und/oder siebengliedrigen heterocyclischen Ring mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen ausgewählt aus O, N oder S ausgewählt ist, wobei der Stickstoff am Heterocyclus gegebenenfalls durch R' substituiert ist und ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom am Heterocyclus durch R oder R' substituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom unter Bildung einer C5-C7-Spirogruppe disubstituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom oder Schwefelatom unter Bildung einer Carbonylgruppe bzw. Sulfonylgruppe (SO_m) durch O substituiert sein kann; wobei die heterocyclischen Gruppen beispielsweise aus 2-Pyrrolidinon, Piperazin, Oxazolidon, 2,5-Oxazolidindion, 2,4-Imidazolidindion, 2,4-Thiazolidindion oder Succinimid ausgewählt sein können; Aryl oder Benzo- oder Heteroarylbenzoderivate davon (3,4-Pyridindicarboximid, -1-Phthalimido, Isatosäureanhydrid, Orthobenzoesäuresulfimid), entweder unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert durch Alkyl oder aromatische Substituenten einschließlich -Halogen, -(C1-C6)Alkyl, -OH, -(C1-C6)Alkoxy, Phenyl, OCF_3, CF_3, NO_2, CN, NH_2, $SO_mR'NH(C1\text{-}4Alkyl)$ oder $N(C1\text{-}C4Alkyl)_2$;
Heteroaryl, wobei Heteroaryl aus unsubstituierten oder substituierten aromatischen Spezies und Benzoderivaten davon einschließlich Pyridyl, Thienyl, Furanyl oder den Gruppen, die zwei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Pyrazol, Imidazol, Isoxazol, Oxazol, Thiazol oder Isothiazol oder den Gruppen, die drei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Triazol oder Oxadiazol oder den Gruppen, die 4 Heteroatome enthalten, wie Tetrazol, ausgewählt ist, wobei der Stickstoff an der Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch R substituiert ist und die substituierten aromatischen Substituenten typische aromatische Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Cyano einschließen und die Heteroarylgruppe über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom an der Heteroarylgruppe an $-(CH_2)_n$ gebunden ist;
n für 0–3 steht;
und pharmazeutisch annehmbare Salze davon. Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin pharmazeutische

Zusammensetzungen einer wie oben definierten Verbindung der Formel II und eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers. Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung wichtige Zwischenprodukte, die sich für die Synthese einer Verbindung der Formel II eignen, wobei L in der obigen Formel aus Halogen (Br, Cl, F oder I) ausgewählt ist und n größer als 0 ist. Dieses Zwischenprodukt eignet sich für die Darstellung bestimmter Glycinrezeptorantagonisten der Formel II. Bei Verbindungen der Formel III,
ist Z ausgewählt aus O, S, or NH;
ist Ring A ausgewählt aus einem orthokondensierten aromatischen oder heteroaromatischen, fünf- oder sechsgliedrigen Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl oder Thienyl, der entweder unsubstituiert oder an einem oder mehreren Ringatomen durch R^4 substituiert ist, wobei die Reste R^4 unabhängig voneinander aus der aus Wasserstoff, Halogen, (1-4C)Alkyl, NO_2, CN, (C1-3)Perfluoralkyl, OH, OCF_3, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkinyl, O(1-4C)Alkyl, NR'R'', $SO_2NR'R''$ oder SO_mR' bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
steht R^2 für $-(CH_2)_nL$, wobei
ist L ausgewählt aus:
Heterocyclyl, wobei der Heterocyclus aus einem fünf- und/oder sechs- und/oder siebengliedrigen heterocyclischen Ring mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen ausgewählt aus O, N oder S ausgewählt ist, wobei der Stickstoff am Heterocyclus gegebenenfalls durch R' substituiert ist und ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom am Heterocyclus durch R oder R' substituiert sein kann;
Heteroaryl, wobei Heteroaryl aus unsubstituierten oder substituierten aromatischen Spezies und Benzoderivaten davon einschließlich Pyridyl, Thienyl, Furanyl oder den Gruppen, die zwei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Pyrazol, Imidazol, Isoxazol, Oxazol, Thiazol oder Isothiazol oder den Gruppen, die drei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Triazol oder Oxadiazol oder den Gruppen, die vier Heteroatome enthalten, wie Tetrazol, ausgewählt ist, wobei der Stickstoff an der Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch R substituiert ist und die substituierten aromatischen Substituenten typische aromatische Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Cyano einschließen und die Heteroarylgruppe über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom an der Heteroarylgruppe an $-(CH_2)_n$ gebunden ist;
n für 0–3 steht;
und pharmazeutisch annehmbare Salze davon. Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin pharmazeutische Zusammensetzungen einer wie oben definierten Verbindung der Formel II und eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers. Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung wichtige Zwischenprodukte, die sich für die Synthese einer Verbindung der Formel II eignen, wobei L in der obigen Formel aus Halogen (Br, Cl, F oder I) ausgewählt ist. Dieses Zwischenprodukt eignet sich für die Darstellung bestimmter Glycinrezeptorantagonisten der Formel III.

[0010] Ganz besondere Untergruppen schließen die Verbindungen mit den spezifischen Formeln II und III ein, in denen Z aus Sauerstoff ausgewählt ist;
Ring A ausgewählt ist aus Phenyl oder substituiertem Phenyl, wobei der Phenylring mono-, di- oder trisubstitutiert ist durch Halogen, Nitro oder einfaches C1-C4Alkyl einschließlich Methyl, Ethyl oder Propyl;
R^1, bei der Formel II, ausgewählt ist aus $-(CH_2)_nL$, wobei
L ausgewählt ist aus:
Aryl oder Benzoderivaten davon, die entweder unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert sind durch aromatische Substituenten einschließlich -Halogen, -C1-C6Alkyl, -OH, C1-C6Alkoxy, -Oxy(C1-4)alkylphenyl, -C2-4Alkenyl, CF_3, OCF_3, NO_2, CN, NH_2, -CONR'R'', Heteroaryl, SO_mR', NH(C1-4Alkyl), oder $N(C1-C4Alkyl)_2$; Succinimid; Oxazolidon; Piperazin oder substituierten Versionen davon, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus (C1-4Alkyl), Phenyl einschließlich substituiertem Phenyl, wobei es sich bei den Phenylsubstituenten um typische aromatische Substituenten handelt, 2-Pyrrolidinon und substituierte Versionen davon (z.B. (C1-6)Alkyl, Hydroxy); 2,5-Oxazolidindion oder substituierten Versionen davon (z.B. Alkyl, Dialkyl, Phenyl, Diphenyl, Spiral(C4-6)alkyl), 2,4-Thiazolidindion, 2,4-Imidazolidindion oder substituierten Versionen davon (z.B. Alkyl, Dialkyl, Phenyl, Diphenyl), oder Benzo- oder Heteroarylbenzoderivaten davon ausgewählt aus ortho-Benzoesäuresulfimid, Isatosäureanhydrid oder 3,4-Pyridindicarboximid;
Heteroaryl, wobei die Gruppen ausgewählt sind aus Thiophen, Pyrrol, Furan, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Tetrazol oder Pyridin;
n für 0–3 steht;
und pharmazeutisch annehmbare Salze einschließlich der Cholinsalze davon. R^2, bei der Formel III, ist ausgewählt aus $-(CH_2)_nL$, wobei
L ausgewählt ist aus:
Aryl oder Benzoderivaten davon, die entweder unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert sind durch aromatische Substituenten einschließlich Halogen, C1-C6Alkyl, OCF_3, CF_3, Hydroxy, C1-C6Alkoxy; NO_2, CN, NH_2, NH(C1-4Alkyl), SO_mR' oder $N(C1-C4alkyl)_2$;
Ganz besonders ist, bei Verbindungen der Formel III, R^2 ausgewählt aus $-(CH_2)_n$, wobei n gleich 0 ist und L ausgewählt ist aus 4-SO_mR'Phenyl, wobei m für 0–2 steht, 2-Methylphenyl, 2-Methyl-4-chlorphenyl, 3-Nitro-

phenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl oder 2,4-Dichlorphenyl.

[0011] Die vorliegende Erfindung betrifft vorzugsweise Verbindungen der Formel II oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon, in denen
Ring A ausgewählt ist aus ortho-kondensiertem Phenyl, 7-Chlorphenyl, 7,9-Dichlorphenyl, 7-Chlor-9-methylphenyl, 7-Methyl-9-chlorphenyl, 7,9-Dimethylphenyl, 7-Chlor-8-nitrophenyl, 7,9-Dichlor-8-nitrophenyl, 7-Chlor-9-ethylphenyl, wobei die numerischen Bezeichnungen sich aus die Position im letztendlich erhaltenen Pyridazinochinolinringsystem beziehen;
Z ausgewählt ist aus Sauerstoff;
R^1 ausgewählt ist aus $-(CH_2)_nL$, wobei
L ausgewählt ist aus:
Aryl oder Benzoderivaten davon, die entweder unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert sind durch aromatische Substituenten einschließlich -Halogen, -C1-C6Alkyl, -OH, C1-C6Alkoxy, OCF_3, NO_2, CN, CF_3, NH_2, SO_mR', NH(C1-4Alkyl), oder $N(C1-C4Alkyl)_2$;
Succinimid, Piperazin oder substituierten Versionen davon, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus (C1-4Alkyl), Phenyl einschließlich substituiertem Phenyl, wobei es sich bei den Phenylsubstituenten um typische aromatische Substituenten handelt, 2,5-Oxazolidindion oder substituierte Versionen davon ausgewählt aus C1-C6Alkyl, Phenyl oder substituiertem Phenyl, C3-C6Spiralalkyl; Pyrrolidon und substituierten Versionen davon ausgewählt aus C1-C6Alkyl, Hydroxy, Phenyl; 2,4-Imidazolidindion oder substituierte Versionen davon ausgewählt aus C1-C6Alkyl, Phenyl oder substituiertem Phenyl; 2,4-Thiazolidindion oder substituierte Versionen davon ausgewählt aus C1-C6Alkyl oder Phenyl; oder Benzo- oder Heteroarylbenzoheterocyclylderivate ausgewählt aus -1-Phthalimid, ortho-Benzoesäuresulfimid, Isatosäureanhydrid oder 3,4-Dicarboximid;
Heteroaryl ausgewählt aus Thiophen, Imidazol, Triazol, Tetrazol, Furan oder Pyridin; und n für 0–2 steht. Vorteilhaft ist bei den Verbindungen der Formel II n gleich null und L ist ausgewählt aus: Phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Isopropylphenyl, Naphthyl, 4-Fluorphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 3-Chlor-4-methoxyphenyl, 5-Methoxy-3-pyridyl, 4-SO_mR'Phenyl, wobei m für 0–2 steht und R' für Methyl steht; 3-Chlorphenyl, 3-Chlor-4-hydroxyphenyl, 2-Methyl-4-chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 3,5-Trifluormethylphenyl, 3-Nitrophenyl, 2-Fluorphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Iodphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2-Methyl-4-methoxyphenyl, 2-Methoxy-4-bromphenyl, 2-Methyl-4-hydroxyphenyl, 4-Ethylphenyl, 2,3-Dimethylphenyl, 3,4-Dihydroxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dichorphenyl, 4-Nitrophenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 4-Oxybenzylphenyl, 2,5-Dihydroxyphenyl, 4-Vinylphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 2-Methyl-4-fluorphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 4-Carboxyphenyl, 4-Formamidophenyl, 4-(N,N-Diethylformamido)phenyl, 4-Cyanophenyl, oder 4-Tetrazolphenyl. Vorteilhaft betrifft die vorliegende Erfindung auch Verbindungen der Formel II, in denen n gleich 1 ist und L ausgewählt ist aus den oben für n gleich null angegebenen Resten und insbesondere aus Gruppen ausgewählt aus 1-Fluorphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Methylphenyl, Pentafluorphenyl oder 3,5-Ditrifluormethylphenyl oder Verbindungen der Formel II, in denen n gleich 3 ist und L ausgewählt ist aus den für n gleich null oder eins angegebenen Gruppen, jedoch ganz besonders eine Gruppe ausgewählt aus Phenyl oder Phenyl substituiert durch einen typischen aromatischen Substituenten. Die hier offenbarten substituierten Alkyl(C1-6)aryle, die von besonderem Nutzen sind, sind die, die Phenylsubstituenten enthalten, die die Lipophilizität erhöhen, was die Wirkung auf den Nc. ruber verbessert. So haben beispielsweise die fluorierten, alkylfluorierten, Alkyl(C1-4)- oder monohalogenierten Benzylverbindungen eine verbesserte Wirkung. Aufgrund ihrer unerwarteten Löslichkeitseigenschaften und auch aufgrund ihrer Lipophilizität sind die mit terminalen CF_3-Gruppen substituierten (C1-C6)-Alkylgruppen ganz besonders geeignet.

[0012] Das an die N-2-Ethyleinheit im PCD-Ring gebundene Pyridylbromsalz, bei dem der Pyridylstickstoff direkt an den terminalen Ethylkohlenstoff gebunden ist, hat keine glycinantagonisten Eigenschaften. Die über ein Kohlenstoffatom des Pyridylrings an die (CH2)n-Gruppe einer Verbindung der Formel II gebundenen Pyridylringe haben eine signifikante glycinrezeptorantagonistische Wirkung.

[0013] Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls vorzugsweise eine Verbindung der Formel II, in der n gleich zwei ist und eine wie hier beschriebene heterocyclische Einheit an den 2-Ethylkohlenstoff gebunden ist und aus 1-Phthalimido, 4-Phenylpiperazin, Succinimid, 3,3-Dimethyl-2,5-oxazolidindion, 1-Methylpyrrolidin, 3-Methyl-3-phenyl-2,5-oxazolidindion, 3-N-Methyl-2,5-imidazolidindion, 4,4-Dimethyl-2,5-imidazolidindion, 4,4-Diphenyl-2,5-imidazolidindion, 2,4-Thiazolidindion, 3,4-Pyridindicarboximid, ortho-Benzoesäuresulfimid (Saccharin), 4-Cyclochexylspiral-2,5-oxazolidindion, Isatosäureanhydrid, Benzo[e][1,3]oxazin-2,4-dion, 4-Phenyl-2,5-oxazolidindion oder 3-Hydroxy, 3-Methyl-2-pyrrolidinon ausgewählt ist. Bevorzugte Verbindungen, bei denen n gleich eins ist und L für einen Heterocyclus steht, schließen Gruppen ausgewählt aus Tetrahydrofuran,

Piperidin, N-Methylpiperidin, Tetrahydropyran, 1,3-Dioxan, Benzo-1,4-dioxan oder ortho-Benzoesäuresulfimid ein. Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls vorzugsweise Verbindungen der Formel II, in denen R^1 gleich $(CH_2)_nL$ ist und in denen n gleich eins ist und L gleich einem Heteroaryl ausgewählt aus Thiophen oder Pyridyl oder Furan oder substituierten Versionen davon ist, wobei die Substituenten aus typischen aromatischen Substituenten ausgewählt sind (z.B. Hydroxy, Halogen, C1-C6Alkyl, Phenyl oder Heteroaryl) oder gleich den Gruppen ausgewählt aus Imidazol, Triazol, Thiadiazol, Pyridopyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Benzothiophen, Furan, Benzofuran, Indol oder Triazol oder substituierten Versionen davon. Die bevorzugten Gruppen, wenn n gleich zwei ist und wobei die Heteroarylgruppe an den 2-Ethylkohlenstoff gebunden ist, schließen Mitglieder ausgewählt aus Imidazol, Triazol, Tetrazol oder Pyridin ein.

[0014] Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls vorteilhaft eine Verbindung der Formel II, in welcher n gleich 2 ist und L gleich W ist, wobei W aus der aus Hydroxy, Acetoxy, Benzoylamido, 2-Hydroxy-2-methylpropamido, 4-Methoxyanilin, 1-Formamidocyclohexanol, 2-Hydroxybenzamido, Biphenylhydroxyacetamido, $-S-CH_3$, $-SO_2-CH_3$, -S-4-Methoxyphenyl, S-Cyclopentyl, $-SO_2$-Ethyl, -S-Ethyl, -S-Butyl, $-SO_2$-Butyl, oder -S-Propyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist. Darüber hinaus können diese Gruppen ausgewählt sein aus -OPh, Halogen, $-CH_2-COOR'$ oder $-CH_2CONR'R''$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$, -O-2-Methoxyphenyl, $-SO_2Ph$, $-SO_2NR'R''$, $-CF(CF_3)_2$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-OC_2H_5OC_2H_5$, $-CH_2NR'R''$ oder $-CH_2CH_2COCH_3$.

[0015] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend eine wie oben angegebene bevorzugte Verbindung der Formel II und einen pharmazeutisch unbedenklichen Trägerstoff.

[0016] Es versteht sich, daß die hier beschriebenen Formeln in verschiedenen tautomeren und positionsisomeren Formen gezeichnet werden können, wie im folgenden diskutiert. Wenn nicht anders angegeben, schließt die vorliegende Erfindung solche alternativen Formen mit ein, einschließlich deren Salze, insbesondere der pharmazeutisch unbedenklichen Additionssalze.

[0017] Viele der hier offenbarten Verbindungen können in verschiedenen tautomeren Formen existieren und gezeichnet werden (d.h. bei Verbindungen, die einer Verbindung der Formel I entsprechen). Es sei angemerkt, daß auch dann tautomere Formen dieser Verbindungen vorliegen können, wenn Z für Hydroxy, Thiohydroxy, Amino oder Alkylamino steht, wie in Formel I' gezeigt.

[0018] Für den Fachmann versteht es sich weiterhin, daß bestimmte Verbindungen der Formel I ein asymmetrisch substituiertes Kohlenstoffatom enthalten können und daher in optisch aktiven und racemischen Formen vorliegen und als solche isoliert werden können. Zusätzlich versteht es sich, daß bestimmte Verbindungen der Formel I, beispielsweise die, die eine Doppelbindung enthalten, als separate stereoisomere Formen ('E' und 'Z') an dieser Gruppe vorliegen und als solche isoliert werden können. Einige Verbindungen können Polymorphismus zeigen. Es versteht sich, daß die vorliegende Erfindung alle racemischen, optisch aktiven, polymorphen bzw. stereoisomeren Formen oder Mischungen davon umfaßt, die Eigenschaften aufweisen, die sich für die Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen eignen, wobei es im Stand der Technik wohlbekannt ist, wie man optisch aktive Formen (beispielsweise durch optische Aufspaltung der Racemform oder durch Synthese aus optisch aktiven Ausgangsstoffen) und die einzelnen 'E'- und 'Z'-Stereoisomere (beispielsweise durch chromatographische Trennung einer Mischung davon) darstellen und wie man durch die im folgenden beschriebenen Standardtests die neuroprotektiven Eigenschaften feststellen kann.

[0019] Die Erfindung stellt weiterhin ein Verfahren zur Behandlung von neurologischen Erkrankungen bereit, bei dem man einem einer solchen Behandlung bedürftigen Säugetier eine wirksame Menge einer wie oben definierten erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon oder einer wie oben definierten Zusammensetzung verabreicht. Die Erfindung umfaßt auch ein Verfahren zur Antagonisierung eines NMDA-Rezeptors in Säugetieren, bei dem man einem Patienten, der einer derartigen Behandlung bedarf, eine pharmazeutisch wirksame Menge der Verbindung oder ihres Salzes, wie hier beansprucht, oder einer wie hier erwähnten pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht. Das bevorzugte Gebiet für eine therapeutische Behandlung ist die Prophylaxe und/oder Behandlung von Schlaganfall. Zur Verhinderung einer Zellschädigung und/oder von Zelltod kann man unmittelbar nach einem ischämischen Ereignis eine pharmazeutisch wirksame Menge einer der in der vorliegenden Erfindung beanspruchten und offenbarten Verbindungen verabreichen. Die vorliegende Erfindung zielt weiterhin auf ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von durch die exzitatorische Aminosäuren wie z.B. L-Glutamat induzierte Schädigungen. Auch betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Verhinderung des übermäßigen Einstroms von Calciumionen in zentrale Neuronen. Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Verhindern von ischämischen neuronalen Verlet-

zungen nach vorübergehender globaler Ischämie und ein Verfahren zur Reduktion des Infarktvolumens nach fokalen ischämischen Verletzungen durch Behandeln des einer solchen Behandlung bedürftigen Patienten mit einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder I', wobei Ring A und R^1 und R^2 wie hier definiert sind. Zusätzlich dazu, daß sie sich für die Behandlung von Patienten mit akutem Schlaganfall eignen, können sich die erfindungsgemäßen Verbindungen und Zusammensetzungen bei der Prophylaxe von neurologischer Morbidität während der Wiederbelebung bei Herzstillstand oder als cerebrale Prophylaktika bei risikoreichen Operationen als von extremen Nutzen erweisen.

[0020] In dieser Beschreibung umfassen die Ausdrücke "Alkyl" und "Alkoxy" sowohl geradkettige als auch verzweigte Reste, es versteht sich jedoch, daß bei Verweisen auf einzelne Reste wie "Propyl" oder "Propoxy" jeweils nur der geradkettige ("normale") Rest gemeint ist und verzweigte Isomere wie "Isopropyl" oder "Isopropoxy" eigens erwähnt werden.

[0021] Der Ausdruck "Halogen" schließt, wenn nicht anders angegeben, Fluor, Chlor, Brom und Iod ein.

[0022] Der Ausdruck "Heteroaryl" schließt die in dieser Beschreibung spezifisch oder allgemein beschriebenen bzw. offenbarten heteroaromatischen Gruppen von deren Benzoderivaten ein.

[0023] Zu den besonderen Werten für (1-4C)Alkyl gehören Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl und tert.-Butyl.

[0024] Zu den besonderen Werten für (2-4C)Alkyl mit einer Doppel- oder Dreifachbindung gehören Vinyl, 2-Propenyl (d.h. Allyl), 2-Propinyl (d.h. Propargyl), 2-Butenyl und 3-Butenyl.

[0025] Zu den besonderen Werten für (1-4C)Alkoxy gehören Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy und t-Butoxy.

[0026] Zu den besonderen Werten für (1-6C)Alkyl gehören Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Isohexyl.

[0027] Zu den besonderen Werten für (2-6C)Alkyl mit einer Doppel- oder Dreifachbindung gehören Vinyl, 2-Propenyl (d.h. Allyl), 2-Propinyl (d.h. Propargyl), But-2-enyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 4-Pentinyl, 5-Hexenyl, 5-Hexinyl.

[0028] Zu den besonderen Werten für durch 0–4 Substituenten substituiertes Phenyl gehören beispielsweise Phenyl; 2-, 3- und 4-Halogenphenyl; 2-, 3- und 4-Aminophenyl; 2-, 3- und 4-Hydroxyphenyl; 2-, 3- und 4-Cyanophenyl; 2-, 3- und 4-Nitrophenyl; 2-, 3- und 4-Methylphenyl; 2-, 3- und 4-Ethylphenyl; 2-, 3- und 4-Propylphenyl; 2-, 3- und 4-Isopropylphenyl; 2-, 3- und 4-Methoxyphenyl; 2-, 3- und 4-Ethoxyphenyl; 2-, 3- und 4-Propoxyphenyl; und 3,5-Dihalogenphenyl, 3-Halogen-4-Hydroxyphenyl und 3,5-Dihalogen-4-hydroxyphenyl und an 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatomen durch Methoxyethyloxy, Methoxyethyloxyethyloxy, N,N-Dimethylethyloxy und N,N-Dimethylethylaminyl substituiertes Phenyl; 3,4-Dimethoxy; 3,4-Dihydroxy; 3,5-Dimethoxy; 3,5-Dihydroxy oder 2,3,4-SMe oder 2,3,4-SH und weiterhin Gruppen ausgewählt aus 4-(SO_2CH_3)Phenyl, 2-Methyl-4-chlorphenyl, 2,4-Dihalogenphenyl, 4-(Tetrazol)phenyl, 3,5-Trifluormethylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 3-Halogen-4-methylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 2-Methyl-4-methoxyphenyl, 2-Methoxy-4-halogenphenyl, 2-Methyl-4-hydroxyphenyl, 2,3-Dimethylphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 4-(Benyloxy)phenyl, 4-(Ethoxy)phenyl, 2,5-Dihydroxyphenyl, 4-Vinylphenyl, 2,5-Dihalogenphenyl, 2-Methyl-4-fluorphenyl oder 2-, 3- oder 4-(CONR'R")Phenyl, jedoch sind die Werte nicht auf diese Aufzählung beschränkt.

[0029] Zu den besonderen Werten für durch 0–4 Substituenten substituiertes Phenyl(1-4C)alkyl gehören beispielsweise Benzyl, Phenylethyl, Phenylpropyl, Phenylbutyl; 2-, 3-, 4- und 5-Halogenbenzyl; 2-, 3- und 4-CF_3-Benzyl, 2-, 3- und 4-Aminobenzyl; 2-, 3- und 4-Cyanobenzyl; 2-, 3- und 4-Nitrobenzyl; 2-, 3- und 4-Methylbenzyl; 2-, 3- und 4-Ethylbenzyl; 2-, 3- und 4-Propylbenzyl; 2-, 3- und 4-Hydroxybenzyl; 2-, 3- und 4-Methoxybenzyl; 2-, 3- und 4-Ethoxybenzyl; 2-, 3- und 4-Propoxybenzyl; und 3,5-Dihalogenbenzyl, 3-Halogen-4-hydroxybenzyl, 3,5-DiCF_3benzyl und 3,5-Dihalogen-4-hydroxybenzyl oder 2,3,4,5,6-Pentahalogenbenzyl; und durch Methoxyethyloxy, Methoxyethyloxyethyloxy, N,N-Dimethylethyloxy und N,N-Dimethylethylaminyl; 3,4-Dimethoxy; 3,4-Dihydroxy; 3,5-Dimethoxy; 3,5-Dihydroxy oder 2,3,4-SMe oder 2,3,4-SH substituiertes Phenyl(1-4C)alkyl.

[0030] Zu den besonderen Werten für 4- bis 7gliedrige stickstoffhaltige Ringe gehören beispielsweise Piperi-

dino, Pyrrolidinyl und Azetidinyl. Zu den besonderen Werten für Heterocyclen mit 2 Heteroatomen gehören Piperazinyl, Morpholinyl, Oxazolinyl oder Thiazinyl. Zu den besonderen Werten für Heterocyclen oder substituierte Derivate davon gehören 2-Pyrrolidon, Succinimid, Oxazolidon, 2,5-Oxazolidindion, 2,4-Thiazolidindion, 2,4-Imidazolidindion und verschiedene Benzoderivate einschließlich Phthalimido, Isatosäureanhydrid, Benzo[e][1,3]oxazin-2,4-dion, 3,4-Pyridindicarboximid oder Orthobenzoesäuresulfimid.

[0031] Zu den ganz besonderen Werten für Halogen gehören Chlor und Brom.

[0032] Zu den ganz besonderen Werten für (1-3C)Perfluoralkyl gehören Trifluormethyl und Pentafluorethyl.

[0033] Zu den ganz besonderen Werten für 4- bis 7gliedrige stickstoffhaltige Ringe gehören Piperidino, Piperazinyl und Pyrrolidinyl.

[0034] Zu den ganz besonderen Werten für durch eine Trifluormethylgruppe substituiertes (1-3C)Alkyl gehören Trifluormethylmethyl und 2-Trifluormethylethyl.

[0035] Zu den ganz besonderen Werten für Heteroaryl gehören Tetrazol, Furan, Thiophen, Diazol, Imidazol, Triazol, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin oder Pyrazin.

[0036] Zu den ganz besonderen Werten für m gehören 0–2.

[0037] Zu den ganz besonderen Werten für n gehören 0–2.

[0038] Zu den ganz besonderen Werten für durch 0–3 Substituenten substituiertes Phenyl gehören beispielsweise Phenyl; 2- und 4-Halogenphenyl; 2- und 4-Aminophenyl; 2-, 3- und 4-Hydroxyphenyl; 2-, 3- und 4-Methoxyphenyl; 2,4-Dihalogenphenyl; 3,5-Dihalogenphenyl; 2,6-Dihalogen-4-hydroxyphenyl; 2-Halogen-4-methylphenyl; 2-Methoxy-4-methylphenyl; 2-Methyl-4-methoxyphenyl; 3-Hydroxy-4-methylphenyl; 2-Hydroxy-4-methylphenyl; 2-Methyl-4-chlorphenyl; 2,4-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl; 2-Methyl-4-methoxyphenyl; 3,4-Dihydroxyphenyl oder 2,4-Dimethylphenyl und die in den Beispielen spezifisch beispielhaft angeführten Werte.

[0039] Zu den ganz besonderen Werten für durch 0–3 Substituenten substituiertes Phenyl(C1-C4)alkyl gehören beispielsweise Benzyl; Phenylethyl; 2- und 4-Halogenbenzyl; 2- und 4-Cyanobenzyl; 2- und 4-Nitrobenzyl; 2- und 4-Methoxybenzyl; 2,4-Dihalogenbenzyl; 3,5-Dihalogenbenzyl und 2,6-Dihalogen-4-hydroxybenzyl. Die entsprechenden Phenethylisomere können gleichfalls eingeschlossen sein.

[0040] Zu den ganz besonderen Werten für R^1 gehören Hydroxyethyl, Acetoxyethyl, Phthalimidoethyl, Bromethyl (als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Glycinrezeptorantagonisten), Phenyl, SO_2-Methylphenyl, Methoxyphenyl, Hydroxyphenyl, Benzyl, (Phenylpiperazino)ethyl, Phenethyl, Chlorphenyl, Methylphenyl oder (C1-C4Alkyl)phenyl.

[0041] Zu den besonders bevorzugten Werten für R^1 gehören 2-Hydroxyethyl, 2-Acetoxyethyl, 2-Phthalimidoethyl, Phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, Benzyl, 2-(4-Phenylpiperazino)ethyl, 2-Phenethyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl oder 4-Isopropylphenyl. Natürlich gehören zu den bevorzugten Werten für Z, Ring A, R^1 und R^2 und den anderen in den Formeln I, I', II und III etc., bezeichneten Werten auch die Werte bzw. Gruppen, die in den Beispielen und/oder den Schemata spezifisch beispielhaft angeführt sind.

[0042] Zu den am meisten bevorzugten Werten für Z gehören O oder OH.

[0043] Zu den bevorzugten Werten für R^4 gehören Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Amino, Methyl, Ethyl, Propyl, Allyl, Propargyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Trifluormethylmethyl, Nitro, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Cyano.

[0044] Zu den besonders bevorzugten Werten für R^4 gehören Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro, Methoxy, Amino und Cyano.

[0045] Zu den bevorzugten Verbindungen der Formel I (bzw. II) gehören:

(a) 7-Chlor-1-hydroxy-2-(2-hydroxyethyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion;

(b) 2-(2-Acetoxyethyl)-7-chlor-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;

(c) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-phthalimidoethyl)-1,2,5,10-tetrohydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;

(d) 7-Chlor-4-hydroxy-2-phenyl-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(e) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(f) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(g) 4-Hydroxy-8-nitro-2-(phenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(h) 2-Benzyl-7-chlor-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(i) 7-Chlor-4-hydroxy-2-[2-(4-phenylpiperazino)-ethyl]-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(j) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-phenethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(k) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-chlorphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(l) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(m) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-isopropylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(n) 7,9-Dichlor-1-hydroxy-2-phenyl-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(o) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(1-naphthylamino)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(p) 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(q) 2-(4-Bromphenyl)-7-chlor-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(r) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(s) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-hydroxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(t) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(u) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(v) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-trifluormethoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(w) 7-Chlor-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(x) 7-Chlor-2-(2-methoxypyrid-5-yl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

und schließt weiterhin spezifische und besonders bevorzugte Verbindungen ausgewählt aus den folgenden ein:

(1) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion oder das N-Methylglucaminsalz davon;
(2) 7-Chlor-2-(4-chlor-2-methylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(3) 7-Chlor-2-(2,4-dimethylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(4) 7-Chlor-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(5) 7-Chlor-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
(6) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methylthioethyll)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion oder
(7) 7,9-Dichlor-2-(2,4-dimethylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

und schließt auch die folgenden Verbindungen ein:

(8) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methyl-2-hydroxypropionamidoethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion oder
(9) 7-Chlor-4-hydroxy-2-(furan-2-ylmethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0046] Die bevorzugte Verabreichungsroute ist intravenös.

[0047] Pyridazindione der Formel I oder I' (bzw. II oder III) lassen sich durch Verfahren darstellen, zu denen die im Stand der chemischen Technik bekannten Verfahren zur Herstellung von strukturanalogen Verbindungen gehören. Die Darstellung von Verbindungen, in denen Z für H steht, läßt sich durch Chlorierung der Hydroxygruppe des 4-OH-Chinolin-2,3-dicarbonsäuredialkylesters (Ausgangsmaterial) unter Verwendung von Phosphoroxychlorid bewerkstelligen. Dieses Chlor wird dann mit Tetrakistriphenylphosphin-Pd(0) und Natriumformiat reduziert, wodurch man Chinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester erhält, der anschließend durch die übrigen chemischen Schritte (z.B. Addition des Hydrazins usw.) geführt wird. Die zur Herstellung eines Pyridazindions der wie oben definierten Formel I benötigten Verfahren werden als weitere Merkmale der Erfindung bereitgestellt und werden durch die folgenden Vorschriften erläutert, in welchen die Bedeutungen der allgemeinen Reste wie oben angeführt sind, wenn nicht anders angegeben. Ein solches Verfahren läßt sich im allgemeinen durchführen, indem man,

(a) um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, einen entsprechenden Diester der Formel IV, wobei R^{13} für (C1-C3)Alkyl steht, mit einem aryl- oder heteroaryl-substituierten Hydrazin behandelt, wobei Aryl aus Phenyl oder einem Benzoderivat davon (beispielsweise Naphthyl) ausgewählt und entweder unsubstituiert oder durch 1, 2 oder 3 aus -O-(1-4C)Alkyl, -OH, -Halogen, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, -NH(CO)R', -(1-4C)Alkyl, -NR'R'', $-CO_2R'$, CONR'R'', $-SO_mR'$, $-SO_2NR'R''$, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6), Alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alky-

loxy, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy, (C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, -O-(C1-C6Alkyl)-NR'R'', -NR'(C1-C6Alkyl)-NR'R'', -(C1-C6Alkyl)-NR'R'', -OCF_3, -NR'(C1-C6Alkyloxy), -NR'(C1-C6Alkylhydroxy) ausgewählte Gruppen substituiert ist; und Heteroaryl aus unsubstituierten und substituierten aromatischen Spezies und deren Benzoderivaten einschließlich Pyridyl, Thienyl, Furanyl oder den Gruppen mit zwei Heteroatomen ausgewählt aus N, O oder S wie z.B. Pyrazol, Imidazol, Isoxazol, Oxazol, Thiazol, Isothiazol oder den Gruppen mit drei Heteroatomen ausgewählt aus N, O oder S wie z.B. Triazol, Oxadiazol ausgewählt ist, wobei das N der Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch R substituiert ist und der substituierte aromatische Substituent typische Aromatensubstituenten wie Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Cyano umfaßt und die Heteroarylgruppe über ein Kohlenstoffatom der Heteroarylgruppe an -$(CH_2)_n$ gebunden ist; wodurch man durch 12stündiges Erhitzen der oben genannten Reaktionspartner in (1) Ethanol oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel unter Rückfluß und anschließendem Erhitzen unter Rückfluß in Essigsäure (AcOH) eine Verbindung der Formel V (ein Pyrrolo[3,4-b]chinolin) erhält. Die Verbindung der Formel V wird dann mit Methansulfonsäure ($MeSO_3H$) in Methanol oder in einem anderen geeigneten Lösungsmittel 18 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, wobei sich eine Verbindung der Formel I bildet, in welcher R^1 oder R^2 für eine wie oben definierte Arylgruppe steht (Schema 1);

(b) um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, einen entsprechenden Diester der Formel IV, wobei R^{13} für (C1-C3)Alkyl steht, mit einem (C1-C6)alkylaryl- oder (C1-C6)alkylheteroaryl-substituierten Hydrazin, wobei Aryl und Heteroaryl wie oben in (a) definiert sind, in (1) Ethanol unter Rückfluß und (2) in Essigsäure unter Rückfluß behandelt, wodurch man eine Verbindung der Formel I erhält, in welcher R^1 oder R^2 aus (C1-C6)Alkylaryl ausgewählt ist, wobei Aryl und Heteroaryl wie oben definiert sind. Die in diesem Verfahren erhaltenen Stellungsisomere lassen sich leicht durch fraktionelle Ansäuerung von Meglumin/Cholin-Lösungen erhalten (Schema 2);

(c) um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, eine Verbindung der Formel IV, wobei R^{13} für (C1-C3)Alkyl steht, mit einem (C1-C6)alkylsubstituierten Hydrazin, wobei die Alkylgruppe noch weiter durch aus OH, OR', SR' oder NR'R'' ausgewählte Substituenten substituiert ist, in Ethanol unter Rückfluß und anschließend in Essigsäure unter Rückfluß behandelt, wodurch man eine Verbindung der Formel VI oder VI' erhält, wobei R^1 oder R^2 für eine wie oben beschriebene substituierte Alkylspezies steht. Die so erhaltenen Verbindungen (in denen Y für OH, SH oder NHR steht) können dann weiter zu Verbindungen derivatisiert werden, in denen W für NR'COR'', NR'CO_2R'', NRCONR'R'', CO_2R' oder CONRR' steht, oder wie hier weiter definiert (Schema 3). Die isomere Mischung wird mit wäßrigem Meglumin oder mit einer wäßrigen Meglumin/Cholin-Mischung behandelt, wodurch man eine Lösung erhält, die weiter mit Essigsäure auf einen pH-Wert von 6–7 angesäuert wird. Der feste Niederschlag wird dann abfiltriert, um den 3-Stellungsisomer abzutrennen, während das Filtrat dann bis zu einem pH-Wert von etwa 5,5 weiter mit Essigsäure versetzt wird, wodurch sich ein Feststoff bildet, bei dem es sich um den 2-Stellungsisomer (VI') handelt.

(d) um eine Verbindung der Formel I wie oben in (c) angegeben zu erhalten, wobei die substituierte Alkylgruppe eine heterocyclische Spezies enthält, (1) eine entsprechende Verbindung der Formel VI oder VI', wobei W für (-OH) steht, mit einer Halogenwasserstoffsäure (HBr) behandelt und so die entsprechende halogenierte Spezies bildet, und (2) diese Verbindung mit einer nukleophilen Spezies behandelt und so eine Verbindung der Formel I bildet, wobei R^1 oder R^2 ein -$(CH_2)_n$-Heterocyclus ist, welcher einen fünf- und/oder sechs- und/oder siebengliedrigen heterocyclischen Ring mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen ausgewählt aus O, N oder S umfaßt, wobei ein N am Heterocyclus gegebenenfalls durch R' und ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom am Heterocyclus gegebenenfalls durch R oder R' substituiert ist, oder zur Darstellung einer Verbindung der Formel I, in welcher R^1 für -$(CH_2)_n$Nu steht, wobei Nu auch ArNH-, R'NH-, ArO-, ArS- oder anderen herkömmlichen Nukleophilen, die mit einem Alkylbromid reagieren können, entspricht (Schema 4). Das hier beschriebene halogenierte Zwischenprodukt wird auch zur Darstellung von Carbonsäure- und/oder Esterderivaten davon verwendet, indem man die Bromverbindung mit Natriumcyanid umsetzt und die so erhaltene Cyanoverbindung dann hydrolysiert und/oder verestert.

(e) um eine Verbindung der Formel I mittels eines wie hier beschriebenen neuen Verfahrens zu erhalten, nach der allgemeinen, in Schema 5 beschriebenen Vorschrift und speziell wie beispielhaft in Beispielen 35–81 ausgeführt vorgeht. Eine 3-Carboalkoxy-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure (dargestellt aus dem entsprechenden Dialkylester (IV')) wird mit Thionylchlorid zum entsprechenden 3-Carboalkoxy-2-säurechlorid umgesetzt, das entweder (unter den in den Beispielen gezeigten geeigneten Bedingungen) mit einem Arylhydrazin, wobei Aryl wie oben definiert ist, (unter den in den Beispielen gezeigten geeigneten Bedingungen) oder mit einem Heteroarylhydrazin, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist, (unter den in den Beispielen gezeigten geeigneten Bedingungen) umgesetzt wird. Zu den bei der Darstellung des Hydrazids verwendeten Lösungsmitteln gehören beliebige wasserfreie organische Lösungsmittel, beispielsweise ausgewählt aus THF, Toluol, CH_2Cl_2, CH_3Cl, Hexan oder einem beliebigen inerten organischen Lösungsmittel. Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Darstellung der 2-substituierten Pyridazinochinoline der Formel I (oder II), in denen R^1 für Aryl oder Heteroaryl steht, welches die folgenden Schritte umfaßt: (i) die Darstellung des 3-Carboalkoxy-2-säurehalogenid-Zwischenprodukts aus dem entsprechenden Dialkylester

der Formel IV', und (ii) die Umsetzung dieses Halogenids aus Schritt (i) mit einem Arylhydrazin, bei dem Aryl wie oben definiert ist, unter den in den Beispielen beschriebenen Bedingungen, oder mit einem Heteroarylhydrazin, bei dem Heteroaryl wie oben definiert ist, unter den in den Beispielen beschriebenen Bedingungen, wodurch eine Verbindung der Formel II gebildet wird, in der R^1 für Aryl oder Heteroaryl steht. In diesem Verfahren fallen auch unterschiedliche Mengen an 3-Isomer an. Bei dem obigen neuen Verfahren wird gegebenenfalls eine neue Hauptzwischenstufe durchlaufen, bei der es sich um ein 3-Carboalkoxy-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure-N-2-aryl- (oder -heteroaryl)hydrazid handelt. Die Cyclisierungsreaktion vom Acylhydrazid zur tricyclischen PCD-Ringstruktur wird in optimaler Weise in Methansulfonsäure und Methanol durchgeführt. Man kann jedoch auch niedermolekulare Alkylsulfonsäuren (C1-C4) und niedermolekulare Alkohole (C2-C6-Alkyl) verwenden, gegebenenfalls mit Kosolventien ausgewählt aus THF oder Dioxan oder äquivalenten Lösungsmitteln, in denen sich die Reaktionspartner lösen, jedoch nicht darauf beschränkt. Zusätzlich kann man unter bestimmten Umständen (zum Beispiel bei elektronenreichen Substituenten am aromatischen Ring) auch andere Säuren, beispielsweise verdünnte HCl in H_2O, zum Erzielen des Ringschlusses einsetzen. Weiterhin kann man auch andere organische Lösungsmittel wie beispielsweise Ether, Dioxan, CH_2Cl_2, CH_3CN, DMF oder ein äquivalentes Lösungsmittel, zur Kupplung und Cyclisierung verwenden. Dieses Zwischenprodukt wird vorzugsweise zur Darstellung von Verbindungen der Formel II, in denen R^1 für Aryl steht, verwendet. Je nach Aryl- bzw. Heteroarylsubstituenten kann das Hydrazid direkt zum 2-substituierten PCD weiterreagieren oder über das 5gliedrige Pyrrolzwischenprodukt, das dann sowohl das 2- als auch das 3-substituierte PCD bildet. Elektronenspendende Gruppen am Arylring unterstützen eine selektive Bildung des 2-substituierten PCD. Sterische Effekte können ebenfalls den Selektivitätsgrad beeinflussen.

(f) um eine Verbindung der Formel I mittels eines wie hier beschriebenen neuen Verfahrens zu erhalten, nach der allgemeinen, in Schema 6 beschriebenen Vorschrift und speziell wie beispielhaft in den nicht-limitierenden Beispielen 42a, 43a und in Beispielen 82–103 und Beispielen 138–142 ausgeführt vorgeht. Eine 2-Pyrrolidinocarbamidchinolin-3-carbonsäure, hergestellt durch Hydrolyse des entsprechenden 3-Methylesters, der durch Umsetzen der entsprechenden 3-Carbomethoxychinolin-2-carbonsäure mit Dicyclohexylcarbodiimid oder mit einem anderen geeigneten Diimid-Kupplungsreagenz wie Diisopropylcarbodiimid und Pyrrolidin dargestellt wird, wird mit einem N-t-Butoxycarbonyl-N'-2$(CH_2)_n$M-hydrazin (n = 0–4) umgesetzt (dargestellt entweder (a) durch Umsetzung von t-Butylcarbazat und dem gewünschten C1-C4-Alkylaryl oder einer substituierten Alkylaryl- oder einer Alkoxyalkylverbindung, wobei das terminale Alkylkohlenstoffatom eine geeignete Abgangsgruppe ausgewählt aus Halogen (X) oder Triflat aufweist, in einem Lösungsmittel wie DMF, CH_2Cl_2 oder CH_3CN oder dergleichen und einer Base wie NEt_3 oder, für n = 0 (z.B. direkte n-Arylsubstitution), anderen Gruppen, die leicht mit t-Butylcarbazat zu dem disubstituierten Hydrazin-t-butylO(CO)-N-N-R^1-Ausgangsmaterial reagieren, einschließlich aller hier angeführten Alkylaryl-, Aryloxyalkyl-, Alkyloxyalkyl-, Alkyloxyalkyloxy- oder Alkylheteroarylgruppen, in denen die Alkylgruppe eine geeignete Abgangsgruppe aufweist, oder (b) durch Umsetzung eines geeigneten Arylhydrazins oder eines substituierten Arylhydrazins mit Di-t-butyldicarbonat in einem organischen Lösungsmittel (beispielsweise THF oder dergleichen) oder (c) (für n = 1–4) durch Umsetzung eines geeigneten Arylaldehyds oder eines substituierten Arylaldehyds oder eines substituierten Alkylaldehyds mit t-Butylcarbazat in Hexan oder einem äquivalenten organischen Lösungsmittel unter Rückfluß, unter Bildung des entsprechenden Imins, das dann mit einem Reduktionsmittel (beispielsweise BH_3THF oder $LiAlH_4$) reduziert wird), wodurch man ein wichtiges Hydrazid-Hauptzwischenprodukt erhält, das in CH_3SO_3H/THF oder einem äquivalenten Lösungsmittel selektiv zu einem 2-substituierten Aryl- bzw. Alkylaryl-PCD bzw. substituierten Alkyl-PCD cyclisiert wird. Dieses Verfahren läßt sich allgemein zur selektiven Darstellung einer Verbindung der Formel II verwenden. t-Butylcarbazat ist im Handel erhältlich, und die R^1-substituierten t-Butylcarbonathydrazine lassen sich leicht darstellen.

(g) N-2-aryl- und -heteroaryl-substituierte Isomere lassen sich einfach und selektiv wie in Schema 7 gezeigt darstellen, indem man ein Aryl- oder Heteroarylhydrazin mit Benzaldehyd behandelt und anschließend das Hydrazidimin zum N-aryl-N-benzyl-substituierten Hydrazin reduziert. Diese Verbindung wird dann mit einem 3-Carboxyester-2-säurehalogenidchinolin zu einem wichtigen Hydrazid-Zwischenprodukt, beispielsweise einem 3-Carboalkoxy-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure-N-2-aryl (oder -heteroaryl)-N-1-benzylhydrazid umgesetzt, das nacheinander mit Cholinhydroxid oder Hitze (80–180°C) und Methansulfonsäure oder einer äquivalenten Säure in An- oder Abwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels behandelt wird, wodurch man selektiv ein N-2-Aryl-PCD erhält.

[0048] Es ist anzumerken, daß man im allgemeinen bei Verwendung von unsymmetrischen Hydrazinen, bei denen beispielsweise R^1 und R^2 verschiedene Gruppen sind oder ein monosubstituiertes Hydrazin verwendet wird, eine Mischung von Produkten (2-substituierte und 3-substituierte Produkte) erhält, wenn nicht das neue, hier beschriebene Verfahren zur Anwendung kommt. Diese Mischungen lassen sich durch im Stand der Technik bekannte und für diesen Zweck angewendete Standardverfahren (beispielsweise chromatographisch oder

durch Umkristallisieren) trennen. Eine Verbindung der Formel I, in der L für eine heterocyclische Einheit wie ein 4-(C1-C6)-substituiertes Piperazin oder ein 4-arylsubstituiertes Piperazin oder ein Phthalimid oder einen anderen im Handel erhältlichen nukleophilen Heterocyclus steht, läßt sich durch Umsetzen der heterocyclischen nukleophilen Spezies mit einem 2- oder 3-Halogen(C1-C6Alkyl)pyridazino[4,5-b]chinolin der Formel I, wobei letzterer wie oben in (d) beschrieben aus der entsprechenden Hydroxyspezies dargestellt wird, erhalten. Wie aus den folgenden Beispielen hervorgeht, werden die in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallenden Verbindungen durch eine Vielzahl verschiedener chemischer Syntheseschritte bzw. -vorschriften dargestellt. Die wichtigsten Zwischenprodukte sind in den Schemata gezeigt bzw. im Text beschrieben. Bei Beispielen 1–34 wird im allgemeinen von Formel IV' ausgegangen, und man erhält in nicht-selektiver Weise über das Zwischenprodukt V' (mit Ausnahme der Beispiele, bei denen mit einer N-2-Hydroxyalkylverbindung umgesetzt bzw. verdrängt wird) die gewünschten bzw. bevorzugten N-2-Aryl- (bzw. substituiertes Aryl-)Derivate (z.B. R^1 = Aryl oder sub. Aryl und n = 0). N-2-Benzyl- oder -Phenethylverbindungen und substituierte Versionen davon werden gleichfalls über dieses Verfahren dargestellt. Die aus diesem Verfahren hervorgehenden Isomere lassen sich leicht voneinander trennen. Zu den anderen wichtigen Zwischenprodukten in den ersten Beispielen gehört N-2-Hydroxyalkyl-PCD, das weiter mit niederen (C1-C4)Alkylsäuren zu den entsprechenden Estern umgesetzt wird. Die an den N-2-Stickstoff gebundene Kohlenstoffkette kann 1–6 Kohlenstoffatome umfassen, wobei sich die Hydroxylgruppe in der Endstellung befindet. N-2-Arylderivate werden auch in Beispiel 35 und den folgenden Beispielen dargestellt; hier wird ein wichtiges Zwischenprodukt, das Chinolin-2-säurechlorid, mit einem Arylhydrazin zum N-2-Aryl-PCD umgesetzt, in einigen Fällen selektiv. Natürlich lassen sich aus der entsprechenden Vorstufe in einfacher Weise das entsprechende N-Methylglucaminsalz oder andere Salze (z.B. Cholin-, Natrium- etc.) darstellen. Bei dem aus dem Säurechlorid gebildeten Zwischenprodukt handelt es sich um das 3-Carboalkoxy-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure-N-2-arylhydrazid (bzw. -N-2-sub. arylhydrazid), das, unter geeigneten Bedingungen, die N-2-Aryl-substituierten PCD-Verbindungen bildet. Verbesserte Bedingungen unter Verwendung von 1 Äq. des Arylhydrazin-Ausgangsmaterials sind in den Beispielen beschrieben. Im allgemeinen verwendet man zur Cyclisierung des Hydrazid-Zwischenprodukts Methansulfonsäure in Methanol oder THF. Natürlich kann man alle Methoxyphenylspezies mit HBr oder einer anderen Säure (beispielsweise CH_3SO_3H) zur entsprechenden Hydroxyspezies hydrolysieren.

[0049] Die N-2-Hydroxyalkyl-PCD-Verbindungen werden zur Darstellung der entsprechenden N-2-Halogenalkyl-PCD-Derivate verwendet, die als Zwischenprodukte beispielsweise zur Herstellung der N-2-Alkyl(C1-C4)thioalkyl(C1-C4)glycinrezeptorantagonisten eingesetzt werden. Das entsprechende Thiolatanion wird in DMF mit einem N-2-Halogenalkyl-PCD umgesetzt. Natürlich kann man auch Amine, Amiline oder andere heterocyclische Verbindungen oder Heteroarylnukleophile mit dem N-2-Alkyl(C1-C4)halogen-PCD zum entsprechenden nukleophilen substituierten PCD umsetzen. Bei diesem Verfahren verwendet man DMF oder ein äquivalentes organisches Lösungsmittel.

[0050] Wie in nicht-limitierender Weise beispielhaft in Beispiel 82 beschrieben, stellt man bei einem wichtigen Verfahren zur selektiven Darstellung von aus einer beliebigen N-2-Zwischenverbindung hervorgegangenen N-2-Arylverbindung, -Heteroarylverbindung, -(substituiertes Alkyl)verbindung oder einer anderen Spezies zunächst ein 2-pyrrolidinoamidosubstituiertes Chinolin her, das aus dem entsprechenden 2-Carboxy-3-carboalkoxychinolin gebildet wird. Diese Verbindung bzw. eine analoge Verbindung (z.B. mit Gruppen, die äquivalent zu Pyrrolidinoamido sind) wird zum entsprechenden 2-Pyrrolidinoamido-3-carboxychinolin hydrolysiert, das dann mit dem gewählten R^1-N-N-C(O)O-t-Butylhydrazin unter Anwendung eines ausgewählten Dimids (z.B. DCC oder eine äquivalente Verbindung) zu einem wichtigen Hydrazid-Zwischenprodukt gekuppelt wird – beispielsweise 2-Pyrrolidinoamido-3-carbonsäure-NR^1-N(BOC)hydrazid, das, unter den Cyclisierungsbedingungen, das N-2-substituierte PCD bildet, ohne daß dabei N-3-substituiertes PCD entsteht. Die bei diesem Verfahren zur Anwendung kommenden Hydrazine lassen sich, wie hier beschrieben, leicht aus im Handel erhältlichen Materialien herstellen, wobei entweder t-Butylcarbazat oder Di-t-butyldicarbonat verwendet werden, um ein N des Hydrazins mit einer BOC-Schutzgruppe zu versehen, je nachdem, ob es sich bei R^1 um Aryl oder Alkylaryl oder substituiertes Alkyl oder Heteroaryl oder Alkylheteroaryl handelt. So lassen sich beispielsweise die hier beschriebenen Benzyl- bzw. (substituiertes Benzyl)verbindungen einfach und problemlos aus der entsprechenden 2-Pyrrolidinoamido-3-carbonsäure und dem N-Benzyl-N^1-t-butylcarboxyhydrazin darstellen, das eigentlich aus dem entsprechenden Arylalkylhalogenid und t-Butylcarbazat hergestellt wurde. t-Butylcarbazat verdrängt bereitwillig das Halogenid bzw. den Alkohol wie z.B. Triflat und bildet das gewünschte Hydrazin.

[0051] Zu den Zwischenprodukten und Glycinrezeptorantagonisten gehören weiterhin N-2-Aryl-PCDs, die mit einem oder mehreren Cyanosubstituenten substituiert sind. Diese Einheit (CN) läßt sich weiter in eine Carbonsäure, ein Carbonsäurehalogenid, einen Ester, ein Amid oder einen Tetrazol umwandeln. Wie oben schon angedeutet, erhält man durch Anionenverdrängung (nukleophile Verdrängung) verschiedene heterocyclische Verbindungen oder Benzo- oder Heteroarylbenzoderivate davon, bei denen es sich um Glycinrezeptorantago-

nisten handelt. Ein N-2-Halogen(C1-4)Alkyl-PCD wird mit dem gewählten Nukleophil (heterocyclisch oder Heteroaryl, wobei zu Heteroaryl beispielsweise die in den Beispielen gezeigten und hier beschriebenen Verbindungen gehören) zum entsprechenden N-2-Nukleophil(C1-4)alkyl-PCD umgesetzt.

[0052] Bestimmte N-2-heterocyclische PCD können weiter zu Amidoalkoholen, die unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallen, hydrolysiert werden. So lassen sich beispielsweise Oxizolidindione problemlos zu den entsprechenden Amidoalkoholen hydrolysieren, wie in Beispiel 112 und in Tabelle 5 gezeigt. Auf den Formelseiten sind einige der hier angeführten Hauptzwischenprodukte gezeigt. Zu den Hauptzwischenprodukten gehören die Verbindungen der Formel XIV–XX. Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel II, das die folgenden Schritte umfaßt:

(a) das Behandeln einer Verbindung der Formel V oder XIV mit einer Säure ausgewählt aus einer Niederalkyl(C1-C4)sulfonsäure in einem geeigneten organischen Lösungsmittel; oder

(b) das Behandeln einer Verbindung der Formel IV' mit einem Alkylaryl- oder Alkylheteroarylhydrazin in einem polaren Lösungsmittel und einer milden Säure; oder

(c) das Behandeln einer Verbindung der Formel VI', in welcher Y ausgewählt ist aus -OH, -SH oder NHR, wobei R für (C1-C4)Alkyl steht, mit einem Reagens ausgewählt aus (i) $R^2NC(O)Cl$; oder (ii) RC(O)X; oder (iii) ROC(O)Cl; oder (iv) HBr/NaCN/H_2O oder ROH; oder (v) RNCO oder R'R'NC(O)Cl oder einer anderen wie hier angegebenen elektrophilen Gruppe unter Bildung insbesondere einer Verbindung der Formel XXI; oder

(d) das Behandeln einer Verbindung der Formel XV, in welcher X für Halogen steht, mit einem nukleophilen Reagens ausgewählt aus Heterocyclus oder Benzo- oder Heteroarylbenzoderivaten davon; oder

(e) das Behandeln einer Verbindung der Formel XXII mit einem substituierten Hydrazin unter Bildung einer Verbindung der Formel XVII in einem organischen Lösungsmittel unter geeignetenen Bedingungen; oder

(f) das Behandeln einer Verbindung der Formel XVIII mit einem Kupplungsreagens ausgewählt aus einem Diimid mit einem disubstituierten Hydrazin der Formel R'-NHNHC(O)Ot-Butyl in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Säure; oder

(g) das weitere Behandeln einer Verbindung der Formel II nach Anspruch 2, wobei die Verbindung einen Phenylring enthält, der durch eine Methoxygruppe oder Methoxygruppen substituiert ist, mit einer Säure unter Bildung eines phenolischen Substituenten bzw. mehrerer phenolischer Substituenten oder das weitere Behandeln einer Verbindung der Formel II, wobei es sich bei der Verbindung um eine Nichtsalzform handelt, mit einer pharmazeutisch annehmbaren Base zur Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder das weitere Behandeln einer Verbindung der Formel II, wobei die Verbindung einen Phenylring enthält, der durch eine Cyanogruppe oder Cyanogruppen substituiert ist, mit (i) einer Base unter Bildung eines Carbonsäuresubstituenten bzw. mehrerer Carbonsäuresubstituenten oder (ii) einer Säure unter Bildung eines Amidsubstituenten oder (iii) einem Azid unter Bildung eines Tetrazolsubstituenten, wobei man die Carbonsäureeinheit unter Bildung eines substituierten Amidsubstituenten weiter mit einem Halogenierungsmittel und einem substituierten Amin der Formel HNR'R'' behandeln kann oder die Carbonsäureeinheit unter Bildung eines Estersubstituenten(C1-C6) weiter mit einem Alkohol (C1-C6) in Gegenwart einer Säure behandeln kann; oder

(h) das weitere Behandeln einer Verbindung der Formel II, wobei die Verbindung ein Oxozolidindion enthält, mit einer Base in wäßriger Lösung unter Bildung eines Amidoalkoholsubstituenten als W an der $(CH_2)_n$-Kohlenstoffkette, wobei n gleich 1–4 ist; oder

(i) das weitere Behandeln einer Verbindung der Formel II, wobei die Verbindung eine Sulfideinheit enthält, mit einem Oxidationsmittel unter Bedingungen, die für die Bildung einer SO- oder SO_2-Einheit geeignet sind.

[0053] Wenn sie nicht im Handel erhältlich sind, so lassen sich die für die beispielsweise wie oben beschriebenen Vorschriften erforderlichen Ausgangsverbindungen durch aus den Standardverfahren der organischen Chemie ausgewählte Vorschriften, durch Verfahren analog zur Synthese bekannter Verbindungen mit einer ähnlichen Struktur oder durch Verfahren analog der oben beschriebenen Vorschrift oder den in den Beispielen beschriebenen Vorschriften darstellen.

[0054] Bestimmte Diester der Formel IV, die zur Darstellung einer Verbindung der Formel I mit einem substituierten Hydrazin umgesetzt werden, lassen sich durch Behandeln einer Verbindung der Formel VII mit einer geeigneten Base wie einem Alkalialkoxid (z.B. Kalium-t.-butanolat) in einem geeigneten Lösungsmittel wie t.-Butanol zum Schließen des Rings, was zum gewünschten Diester führt, darstellen. Bei dieser Verbindung der Formel VII entspricht der Wert von Y den folgenden, wodurch sich für Z ein entsprechender Wert ergibt, wie angegeben:

a. CHO, wenn der für Z gewünschte Wert Wasserstoff ist;

b. $COOR^{15}$, wobei R^{15} für (C1-C3)Alkyl steht, wenn der für Z gewünschte Wert Hydroxyl (oder das tautomere

Äquivalent Oxo) ist; (es sei angemerkt, daß man höhere Alkylester einsetzen kann, diese jedoch keine synthetischen Vorteile bieten);
c. $CSOR^{15}$ oder $CSSR^{15}$, wenn der für Z gewünschte Wert Thiohydroxy (SH) ist; und
d. CN, wenn der für Z gewünschte Wert Amino ist.

[0055] Eine Isolierung der Verbindung der Formel VII ist zur Darstellung der entsprechenden Verbindung der Formel IV' nicht erforderlich. Im Gegenteil: man kann den Diester der Formel IV' in einem Ein-Topf-Verfahren ohne Abtrennen der Verbindung der Formel VII aus der Reaktionsmischung darstellen.

[0056] Ein Diester der Formel IV', in dem Z für Hydroxyl (oder Oxo) steht, läßt sich auch durch Behandeln eines Isatosäureanhydrids der Formel X direkt mit einem Natrium- oder Kaliumsalz eines (C1-C3)Dialkylesters (beispielsweise Diethylesters) von 2-Oxobernsteinsäure in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dimethylformamid darstellen.

[0057] Ein Diester der Formel IV', in dem Z für Thiohydroxy steht, läßt sich durch Behandeln eines entsprechenden Diesters der Formel IV, in der R^3 für Hydroxyl steht, mit Lawessons Reagenz, 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid, in einem geeigneten Lösungsmittel wie Toluol oder Dimethoxyethan und bei einer Temperatur im Bereich von 50 bis 110°C darstellen.

[0058] Ein substituiertes Imid der Formel V', in dem das N des B-Rings sein H verliert und Z beispielsweise für NH_2 steht, läßt sich durch Behandeln eines Diesters der Formel IV', in dem der Z entsprechende Wert eine Halogengruppe wie Chlor oder Brom ist, mit Ammoniak darstellen, wodurch das entsprechende Phtalimid gebildet wird, das dann weiter mit Arylhydrazin zu V' umgesetzt wird, welches dann in typischer Weise (Schema 1) in das Pyridazinochinolin-Endprodukt umgewandelt wird.

[0059] Eine Verbindung der Formel VII, in der Y für CN, CHO, $COOR^{15}$, $CSOR^{15}$ oder $CSSR^{15}$ steht, wobei R^{15} für eine C1-C10-Alkyl-, -Alkenyl- oder -Alkinylgruppe steht, läßt sich durch Behandeln eines entsprechenden Orthoamins der Formel VIII mit einem Acetylendicarbonsäuredialkylester wie z.B. Acetylendicarbonsäuredimethylester in einem geeigneten Lösungsmittel wie einem (C1-C4)Alkohol darstellen. Als Lösungsmittel wird t.-Butanol bevorzugt.

[0060] Ein Orthoamin der Formel VIII' läßt sich durch Verestern einer entsprechenden Säure der Formel VIII' nach herkömmlichen Methoden darstellen. Säuren der Formel VIII' wiederum können durch Entschützen einer entsprechenden Verbindung der Formel VIII", in der die Aminogruppe durch eine herkömmliche Schutzgruppe Pr (wie z.B. tert.-Butylcarbonyl, t-BOC) geschützt ist, hergestellt werden. Eine Verbindung der Formel VIII" wiederum kann durch aufeinanderfolgende Umsetzung eines Amins der Formel IX zunächst mit zwei Äquivalenten einer Organolithiumverbindung (beispielsweise t.-Butyllithium), wodurch die dilithiierte Spezies gebildet wird, und Carboxylierung durch Umsetzung mit Kohlendioxid dargestellt werden. Ein Amin der Formel IX läßt sich durch Schützen eines entsprechenden (ungeschützten) Amins durch herkömmliche Methoden erhalten.

[0061] Ein Orthoamin der Formel VIII, in dem Y für $COOR^{15}$ steht, läßt sich auch durch ein Verfahren, das sich von dem oben beschriebenen dahingehend unterscheidet, daß der Veresterungsschritt unter Verwendung einer Base (beispielsweise Natriumhydrid) und anschließend eines Alkylierungsmittels $R^{15}X$ mit der geschützten Säure der Formel VIII" und nicht mit der Säure der Formel VIII' durchgeführt wird, darstellen.

[0062] Ein Orthoamin der Formel VIII', in dem Y für $COOR^{15}$ steht, läßt sich auch durch Behandeln eines entsprechenden Isatosäureanhydrids der Formel X mit einer Base (wie z.B. einem Alkalihydroxid) in einem alkoholischen Lösungsmittel der Formel $R^{15}OH$ darstellen.

[0063] Ein Isatosäureanhydrid der Formel X läßt sich durch Behandeln eines Isatins der Formel XI mit Chromtrioxid in Gegenwart von Essigsäureanhydrid oder mit einer Peroxycarbonsäure wie dem Magnesiumsalz von Monoperoxyphthalsäure, und in einem geeigneten Lösungsmittel wie Essigsäure darstellen.

[0064] Ein Isatin der Formel XI läßt sich durch Cyclisieren eines Hydroxyiminoacetamids der Formel XII in konzentrierter Schwefelsäure bei einer Temperatur von 60 bis 80°C darstellen.

[0065] Ein Hydroxyiminoacetamid der Formel XII läßt sich durch Behandeln eines Amins der Formel XIII mit Chloralhydrat in Gegenwart von Natriumsulfat und Hydroxylaminhydrochlorid in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Wasser darstellen. Die in der vorliegenden Erfindung verwendeten N-t,-Butoxycarbonylhydrazine können gemäß der in Beispiel 82c ausgeführten Vorschrift erhalten werden. Beispielsweise N-t.-Butoxycar-

bonyl-N'-pentafluorbenzylhydrazin; N-t.-Butoxycarbonyl-N'-2-cyanobenzylhydrazin; N-t.-Butoxycarbonyl-N'-3-chlorbenzylhydrazin; N-t.-Butoxycarbonyl-N'-3,5-di-trifluormethylbenzylhydrazin; N-t.-Butoxycarbonyl-N'-3-phenylpropylhydrazin; N-t.-Butoxycarbonyl-N'-4-methylbenzylhydrazin; N-t.-Butoxycarbonyl-N'-4-trifluormethylbenzylhydrazin; N-t.-Butoxycarbonyl-N'-4-cyanobenzylhydrazin und N-t.-Butoxycarbonyl-N'-2,4-dimethylphenylhydrazin. Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch diese neuen Hydrazineinheiten und Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung als Zwischenprodukte zur Kupplung mit dem Hauptzwischenprodukt 2-Pyrrolidinocarbamidchinolin-3-carbonsäure zur Bildung einer Verbindung der Formel II mittels eines neuen und erfindungsgemäßen Verfahrens, wie hier beschrieben, bei dem selektiv das N-2-substituierte PCD gebildet wird. Die zur Darstellung der N-2-Aryl-PCDs bzw. N-2-(substituiertes Aryl)-PCDs können auch gemäß des nicht-limitierenden Beispiels 42a dargestellt werden. N'-t.-Butoxycarbonyl-N'-aryl- oder -(substituiertes Aryl)-Verbindungen werden durch dieses neue Verfahren dargestellt, wodurch die selektive Bildung von N-2-substituierten PCDs ermöglicht wird. Bei diesem Verfahren kann es sich um die bevorzugte Route zu den hier beanspruchten und angeführten arylsubstituierten Verbindungen handeln.

[0066] Es sei angemerkt, daß eine Vielzahl der Ausgangsmaterialien für die oben beschriebenen Syntheseverfahren im Handel erhältlich sind und/oder eingehend in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben sind.

[0067] Beispiele für geeignete pharmazeutisch annehmbare Salze sind Salze mit Basen, die physiologisch annehmbare Kationen liefern, wie z.B. Alkalimetall- (insbesondere Lithium-, Natrium- und Kalium-), Erdalkalimetall- (insbesondere Calcium- und Magnesium-), Aluminium- und Ammoniumsalze, sowie Salze mit geeigneten organischen Basen wie Cholinhydroxid, Triethylamin, Morpholin, Piperidin, Ethylendiamin, Lysin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methyl-D-glucamin (Meglumin), Arginin und Tris(hydroxymethyl)aminomethan. Cholin-, Meglumin-, Natrium- und Kaliumsalze sind bevorzugt. Cholin-, Natrium- und Kaliumsalze sind besonders bevorzugt.

[0068] Bei der therapeutischen Intervention nach einem Schlaganfall wird ein Pyridazindion der Formel I im allgemeinen als entsprechende pharmazeutische Zusammensetzung verabreicht, in der eine wie oben definierte erfindungsgemäße Verbindung zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Trägerstoff vorliegt, wobei die Zusammensetzung dem gewählten Verabreichungsweg angepaßt ist. Solche Zusammensetzungen werden als weiteres Merkmal der Erfindung bereitgestellt. Sie lassen sich darstellen, indem man herkömmliche Verfahren und Hilfsstoffe sowie Bindemittel anwendet, und sie können in einer Vielzahl von Dosierungsformen vorliegen. So können sie beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Lösungen oder Suspensionen zur oralen Verabreichung, in Form von Zäpfchen zur rektalen Verabreichung, in Form von sterilen Lösungen oder Suspensionen zur Verabreichung durch intravenöse oder intramuskuläre Injektion oder Infusion und in Form von Pulvern zusammen mit pharmazeutisch unbedenklichen inerten festen Verdünnungsmitteln wie Lactose zur Verabreichung durch Insufflation vorliegen.

[0069] Die verabreichte Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung wird notwendigerweise gemäß im Stand der Technik gut bekannten Prinzipien unter Berücksichtigung des Verabreichungswegs, der Schwere der postischämischen Erkrankung und der Größe und des Alters des Patienten variiert. Im allgemeinen wird man eine erfindungsgemäße Verbindung einem Warmblüter (wie dem Menschen) so verabreichen, daß man eine wirksame Dosis erhält, im allgemeinen eine Dosis im Bereich von etwa 0,01 bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht. Bei einer intravenösen Verabreichung beispielsweise verabreicht man von etwa 0,01 bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht. Bei einer oralen Verabreichung verabreicht man von etwa 0,5 bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht.

[0070] Wie für den Fachmann leicht ersichtlich ist, kann eine erfindungsgemäße Verbindung zusammen mit anderen Therapeutika oder Prophylaktika und/oder Arzneimitteln, die nicht damit medizinisch unverträglich sind, verabreicht werden.

[0071] Die Wirkungen von erfindungsgemäßen Verbindungen als Antagonisten am Glycinrezeptor des NMDA-Rezeptorkomplexes lassen sich durch ein oder mehrere Standardtests wie z.B. den [^{3}H]-Glycinbindungsassay (Test A) und durch in vivo-Tests wie z.B. durch Okklusion der Carotis verursachte Ischämie im Wüstenspringmausmodell (Test B) zeigen. Zusätzlich zu diesen Tests werden erfindungsgemäße Verbindungen im Nc.-ruber-Test (Test C) und im Test an der mittleren Hirnarterie von Ratten (Test D) getestet. Durch diese Tests wird bestätigt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen in vitro und in vivo NMDA-Rezeptorantagonisten sind. Bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen sind hochwirksame NMDA-Rezeptorantagonisten. Einige der aufgeführten Verbindungen (d.h. 3-(2-Acetoxyethyl, 3-(p-Methoxyphenyl, oder 3-(p-Hydroxyphenyl)-7-chlor-4-hydroxy-1,2,5,10-tetra-hydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dione) haben IC_{50}-Werte im [^{3}H]gly-Test von mehr als 100 micro-M und sind daher weniger wirksam als ihre wirkungsvollen gegenstücke. Insbesondere die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, in denen R^1 für Alkyl, Aryl oder Heterocyclyl wie

hier definiert und R^2 für H steht, sind hochwirksame NMDA-Rezeptor-(Glycin)-Antagonisten.

Test A

[0072] Beim [^{3}H]-Glycinbindungsassay stellt man eine Präparation neuronaler synaptischer Membranen von erwachsenen (ca. 250 g) männlichen Sprague-Dawley-Ratten her. Frisch entnommene Hirnrinden und Hippocampi werden in 0,32 M Saccharose (110 mg/ml) homogenisiert. Die Synaptosomen werden durch Zentrifugieren (1000 xg, 10 min) isoliert und der Überstand wird pelletiert (20,000 xg, 20 min) und in doppelt destilliertem Wasser resuspendiert. Die Suspension wurde 20 Minuten lang bei 8000 xg zentrifugiert. Der so erhaltene Überstand und die beigefarbene Haut werden zweimal gewaschen (48,000 xg, 10 min, resuspendiert in doppelt entionisiertem Wasser). Das zuletzt erhaltene Pellet wird unter doppelt entionisiertem Wasser schockgefroren (Trockeneis/Ethanol-Bad) und bei –70°C aufbewahrt.

[0073] Am Tag des Experiments werden aufgetaute synaptische Membranen in einem Brinkmann-Polytron-Gewebehomogenisator (tm, Brinkmann Instruments, Westbury, N. Y.) in 50 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethancitrat mit einem pH-Wert von 7,1 homogenisiert. Die Membranen werden 20 Minuten lang bei 37°C mit 0,04% Sufact-AMPS X100 (tm, Pierce, Rockford, IL) in Puffer inkubiert und sechsmal durch Zentrifugierung (48,000 xg, 10 min) gewaschen und in Puffer resuspendiert. Das zuletzt erhaltene Pellet wird zu 200 mg Naßgewicht/ml im für den Bindungsassay verwendeten Puffer homogenisiert.

[0074] Für die [^{3}H]-Glycinbindung an den N-Methyl-D-aspartatrezeptor wird 20 nM [^{3}H]-Glycin (40–60 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, MA) 30 Minuten lang bei 4°C mit den in 50 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethancitrat mit einem pH-Wert von 7,1 suspendierten Membranen inkubiert. Zur Bestimmung der nichtspezifischen Bindung wird 1 mM Glycin verwendet. Unter Verwendung eines Brandel- (Biomedical Research and Development Laboratories, Gaithersburg, MD) Zellsammlers für die Vakuumfiltration über in 0,025%igem Polyethylenimin voreingeweichten Glasfaserfiltern (Whatman GF/B von Brandel, Gaithersburg, MD) wird gebundenes [^{3}H]-Glycin von freiem Glycin isoliert. Die von den Glasfaserfiltern zurückgehaltenen Proben werden 3mal mit insgesamt 2,5 ml eiskaltem Puffer gewaschen. Die Radioaktivität wird durch Flüssigszintillationszählung abgeschätzt. Die IC_{50}-Werte erhält man aus einer Regressionsanalyse nach der Methode der kleinsten Quadrate aus einer Logit-Log-Transformation der Daten. Typische IC_{50}-Werte für erfindungsgemäße Verbindungen liegen gewöhnlich unter 50 µM (mikromolar) und werden durch die Verbindung von Beispiel 1 (IC_{50} = 40 mM), Beispiel 2 (IC_{50} = 0,50 mM), und Beispiel 10 (IC_{50} = 0,12 mM) veranschaulicht. Bei den anderen hier offenbarten Beispielen handelt es sich um Glycinantagonisten.

Test B

[0075] Bei in-vivo-Untersuchungen mit dem Wüstenspringmaus-Ischämiemodell werden ausgewachsene weibliche mongolische Wüstenspringmäuse (50–70 g) mit 2 bis 3% Halothan betäubt. Die bilateralen Halsschlagadern werden freipräpariert und mit Mikroaneurysmaklammern okkludiert. Nach 10 min (wenn nicht anders angegeben) werden die Klammern entfernt und der Blutstrom durch die Halsschlagadern wiederhergestellt, und die Haut wird vernäht. Die Testverbindungen werden sowohl vor als auch nach der Okklusion intraperitoneal verabreicht, beispielsweise 45 Minuten vor und 5 Minuten nach der Okklusion der Halsschlagadern. Scheinoperierte Tiere werden auf die gleiche Weise behandelt, wobei allerdings die Arterien nicht geklammert werden. Am ersten Tag (24 Stunden) nach der Okklusion werden allgemeine Verhaltensbeobachtungen zusammen mit der motorischen Aktivität über 2 Stunden aufgezeichnet. Nach 4 Tagen werden die Versuchstiere getötet (enthauptet), die Hirne werden entnommen und fixiert und Schnitte werden angefertigt und mit Hämatoxylin/Eosin und Kresylviolett angefärbt.

[0076] Die Nervenschäden im Hippocampus der Hirnschnitte werden nach der folgenden Bewertungsskala bewertet:
0 = nicht geschädigt, normal
1 = leicht geschädigt (bis zu 25%) – beschränkt auf CA1/Subiculum-Grenze
2 = mäßig geschädigt (bis zu 50%) – offensichtliche Schäden, beschränkt auf weniger als die Hälfte des CA1-Feldes
3 = deutlich geschädigt (bis zu 75%) – mehr als die Hälfte des CA1-Feldes
4 = Schaden geht über CA1-Feld hinaus

[0077] Von allen Hirnen werden Schnitte (7 Mikron) beurteilt. Gelegentlich läßt sich eine asymmetrische Schädigung feststellen, und bei der zugeordneten Bewertung handelt es sich um den Durchschnittswert für die beiden Seiten. Die Bewertung der durchschnittlichen Hirnschäden bei den einzelnen Gruppen wird festgehal-

ten, und die Schädigungswerte der arzneimittelbehandelten Gruppe werden mittels Wilcoxon-Rangsummentest mit der mit dem Vehikel behandelten Gruppe verglichen.

[0078] Typische Werte für erfindungsgemäße Verbindungen in diesem Test werden durch die folgenden Ergebnisse veranschaulicht: 35% Neuroprotektion (verglichen mit der scheinoperierten Kontrolle) bei der Verbindung von Beispiel 4, und über 80% Neuroprotektion bei der Verbindung von Beispiel 10, wenn die Verbindungen jeweils intraperitoneal (ip) in einer Menge von 10 mg/kg Körpergewicht nach dem obigen Protokoll verabreicht wurden.

Test C

Nc.-ruber-Test

[0079] Zweck dieses Tests ist es, die Wirkung von intravenös verabreichten Glycinantagonisten auf die NMDA-induzierte exzitatorische Reaktion von Zellen aus dem roten Kern (Nc. ruber) zu bestimmen. HA-966 (racemisch) und CGP 37849 sind Vergleichssubstanzen, von denen bekannt ist, daß sie in diesem Test aktiv sind (ID_{50}-Werte von 7,9 bzw. 1,7 mg/kg i.v.).

[0080] Bei dem Nc.-ruber-Test wird wie folgt vorgegangen. Ratten werden mit Chloralhydrat (400 mg/kg i.p.) betäubt, und die V. femoralis wird zur i.v. Wirkstoffverabreichung mit einem Katheter versehen. Mikropipetten mit fünf Läufen werden stereotaktisch im Nc. ruber positioniert. Typischerweise füllt man drei bis vier der fünf Läufe wie folgt: der Aufzeichnungslauf wird mit 2 M Kaliumcitrat, der Spannungsausgleichslauf mit 4 M NaCl, der Wirkstofflauf mit 25 mM NMDA und ein weiterer Wirkstofflauf mit 2,5 mM Quisqualinsäure gefüllt (QS wird nur bei Untersuchungen zur Selektivität verwendet). NMDA wird iontophoretisch mit einer Ejektionsströmungsrate verabreicht, die der Empfindlichkeit der einzelnen Nc.-ruber-Zellen entsprechend eingestellt ist. Das NMDA wird zyklisch verabreicht (normalerweise 30–60 sec an und 60–120 sec aus), und während der einzelnen Zyklen zeichnet man die Feuergeschwindigkeit der Zelle auf. Nachdem die Ausgangs-Feuergeschwindigkeit festgestellt worden ist, verabreicht man den zu testenden Wirkstoff i.v. Die Wirkung des Wirkstoffs auf die NMDA-induzierte exzitatorische Reaktion der Nc.-ruber-Zellen läßt sich aus den Aufzeichnungen und den gesammelten Rohdaten sowohl qualitativ als auch quantitativ auswerten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine signifikante antagonistische Wirkung.

Test D

Test an der mittleren Hirnarterie von Ratten

[0081] Für diese Studien werden männliche SHR-Ratten mit einem Gewicht von 280–320 g verwendet. Bei der für die permanente Okklusion der mittleren Hirnarterie (middle cerebral artery, MCA) verwendeten Methode handelt es sich um die von Brint et al. (1988) beschriebene. Kurz gesagt wird eine fokale Ischämie durch Okklusion zunächst der linken A. carotis communis und dann der linken A. cerebri media unmittelbar oberhalb des Sulcus rhinalis erzeugt. Nach den Okklusionen werden die Wirkstoffe intravenös über einen Katheter in der Halsvene verabreicht. Vierundzwanzig Stunden nach der Okklusion von MCA und A. carotis communis werden die Tiere getötet und ihre Hirne sofort entnommen. Mit einem Vibratom werden Schnitte in der Frontalebene mit einer Dicke von 1 mm angefertigt, die mit 2,3,5-Triphenyl-2H-tetrazoliumchlorid (TTC) angefärbt werden. Nach dem Anfärben läßt sich das nekrotische Gewebe leicht vom nicht geschädigten Hirn unterscheiden, und die von dem Infarkt betroffene Cortexfläche kann mit einem Bildanalysegerät vermessen werden. Das Infarktvolumen der einzelnen Schnitte wird mit einem Bildanalysegerät quantifiziert, und das Gesamtinfarktvolumen wird mit einem Programm berechnet, das alle Intervallvolumina aufsummiert, siehe S. Brint et al. J. Cerebral Blood Flow 8: 474–485 (1988). Die statistische Analyse des Unterschieds zwischen dem Volumen der ischämischen Schädigung in der Kontrollgruppe (Vehikel) und den mit Wirkstoff behandelten Tieren erfolgt durch den Studentschen t-Test. Alle Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung des Mittelwerts für n Tiere angegeben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen reduzierten die ischämische Schädigung.

[0082] Die Erfindung wird nun anhand der folgenden Beispiele, die keine Einschränkung darstellen sollen, erläutert, wobei, wenn nicht anders angegeben:

(i) Temperaturen in Grad Celsius (°C) angegeben sind; Arbeiten bei Raum- oder Umgebungstemperatur, d.h. im Bereich von 18–25°C, durchgeführt wurden;

(ii) die Abdampfung von Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck (600–4000 Pascal; 4,5–30 mmHg) bei einer Badtemperatur von bis zu 60°C durchgeführt wurde;

(iii) Flash-Chromatographie an Merck-Kieselgel (Art 9385) und Säulenchromatographie an Merck Kieselgel

60 (Art 7734) durchgeführt wurde; [diese Materialien wurden von E. Merck, Darmstadt, Deutschland bezogen]; Dünnschichtchromatographie (DC) an Analtech 0,25 mm GHLF-Kieselgelplatten (Art 21521), erhältlich von Analtech, Newark, DE, USA, durchgeführt wurde;
(iv) der Verlauf von Reaktionen im allgemeinen mittels DC oder HPLC verfolgt wurde und die Reaktionszeiten lediglich zur Veranschaulichung angegeben sind;
(v) Schmelzpunkte unkorrigiert sind und (Z bzw. Zers.) Zersetzung bezeichnet; die angegebenen Schmelzpunkte mit den wie beschrieben hergestellten Substanzen erhalten wurden; Polymorphismus bei einigen Präparaten zur Isolierung von Substanzen mit unterschiedlichen Schmelzpunkten führen kann;
(vi) Endprodukte gemäß DC bzw. HPLC im wesentlichen rein waren und zufriedenstellende Kernresonanzspektren (NMR) (wenn nicht anders angegeben 300 MHz ^{1}H-NMR in D-DMSO) und Mikroanalysedaten hatten;
(vii) Ausbeuten lediglich zur Veranschaulichung angegeben sind;
(viii) verminderte Drücke als Absolutdrücke in Pascal (Pa) angegeben sind; andere Drücke als Überdrücke in Bar angegeben sind;
(ix) chemische Symbole mit der üblichen Bedeutung belegt sind; wobei u.a. die folgenden Abkürzungen verwendet werden: v (Volumen), w (Gewicht), Schmp. (Schmelzpunkt), l (Liter), ml (Milliliter), mM (Millimol), g (Gramm), mg (Milligramm), min (Minuten), h (Stunden); und
(x) Lösungsmittelverhältnisse volumenbezogen (Volumen/Volumen, v/v) angegeben sind.

[0083] Bei den N-2-Arylverbindungen, die in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallen, beeinflußten ortho-Substituenten am Phenylring die Löslichkeit der Glycinrezeptorantagonisten (in wäßrigem Medium) deutlich. Insbesondere ortho-Methylsubstituenten erhöhten Löslichkeit und in-vivo-Wirkung. Darüber hinaus bietet der in Schema 7 (unten) gezeigte Weg ein effizientes Verfahren zur Herstellung der N-2-Heteroarylverbindungen, die in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallen. Die Erfindung der Anmelderin betrifft weiterhin ein Verfahren zur Abspaltung von N-Benzylgruppen mit Methansulfonsäure.

Beispiel 1. 7-Chlor-1-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion

[0084] Eine gerührte Mischung von 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (50,0 g, 0,169 M, in Ethanol (750 ml) wurde mit 2-Hydroxyethylhydrazin (286 g, 3,38 M von 90% reinem Material) versetzt. Die so erhaltene dunkelbraune Mischung wurde 18 Stunden lang unter Rückfluß gerührt und dann ohne Rühren auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Mischung wurde filtriert, und die gesammelten Feststoffe wurden einmal mit Ethanol gewaschen und dann in Eisessig (1,0 l) 3 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt. Die so erhaltene Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann zum Abtrennen eines gelben Feststoffs filtriert. Dieses Material wurde über Nacht im Vakuum getrocknet, wodurch man (41,83 g) einer Mischung der isomeren 2- und 3-(2-Hydroxyethyl)verbindungen als einen gelben Feststoff erhielt. Diese Mischung wurde in zwei Fraktionen von 20,23 g und 21,6 g aufgeteilt. Die kleinere Fraktion (20,23 g) wurde unter kräftigem Rühren in Wasser (2700 ml), das N-Methylglucamin (54,0 g) enthielt, gelöst. Diese Lösung wurde vorsichtig mit Eisessig angesäuert, bis der pH-Wert gerade 7,0 erreicht hatte, und der Niederschlag, der sich während des Ansäuerns gebildet hatte, wurde durch Filtrieren abgetrennt. Die gesammelten Feststoffe wurden einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, und beiseite gestellt. Das Filtrat und die Waschlösungen wurden ebenfalls vereinigt und beiseite gestellt. Die größere (21,6 g) der beiden ursprünglichen Fraktionen wurde ebenfalls in Wasser (2880 ml), das N-Methylglucamin (57,6 g) enthielt, gelöst und auf ähnliche Weise mit Eisessig auf einen pH-Wert von pH 7,0 angesäuert, wodurch man eine zweite Fraktion an Feststoffen erhielt. Das Filtrat und die Waschlösungen aus dieser Ansäuerung wurden ebenfalls vereinigt und beiseite gestellt. Die beiden Fraktionen an gesammelten Feststoffen wurden vereinigt, was die 3-(2-Hydroxyethyl)-Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff (19,27 g, 37,0%) lieferte. Durch Umkristallisieren einer Portion dieses Materials aus Essigsäure erhielt man eine analytische Probe der Titelverbindung als hellgelbe Kristalle, Schmp. 377–378°C; MS(CI): 308 (M + H). Analyse für $C_{13}H_{10}ClN_3O_4$: berechnet: C, 50,75; H, 3,28; N, 13,66; gefunden: C, 50,65; H, 3,39; N, 13,78; NMR: 13,19 (s, 1H, austauschbar), 12,32 (s, 1H, austauschbar), 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 4,83 (br s, 1H, austauschbar), 4,10 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 5,7 Hz, 2H).

[0085] Das Ausgangsmaterial 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester wurde wie folgt dargestellt:

a. 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester

[0086] Eine gerührte Mischung von 2-Amino-4-chlorbenzoesäuremethylester (2,50 g, 13,5 mM) und Acetylendicarbonsäuredimethylester (2,05 g, 14,4 mM) in t.-Butanol (22 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre

7 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von weiterem Acetylendicarbonsäuredimethylester (1,16 g, 8,13 mM) und nachdem weitere 2,5 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt worden war, wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und in einer Portion mit Kalium-t.-butanolat (1,56 g, 13,9 mM) versetzt. Es bildete sich ein Niederschlag, und die so erhaltene Mischung wurde 1,5 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zum Abtrennen der Feststoffe filtriert, und die Feststoffe wurden mit t.-Butanol und Ether gewaschen. Die Feststoffe wurden in Wasser gelöst und mit 1 N Schwefelsäure angesäuert, wodurch sich ein Niederschlag bildete. Die so erhaltene Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und zu einem grünen Feststoff eingeengt. Durch Umkristallisieren dieses Materials aus Methanol erhielt man 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (1,15 g, 28,94) als einen schmutzigweißen Feststoff, Schmp. 232–233°C; MS(CI): 296 (M + H). Analyse für $C_{13}H_{10}ClNO_5$: berechnet: C, 52,81; H, 3,41; N, 4,74; gefunden: C, 52,75; H, 3,47; N, 4,69.

Beispiel 2. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-hydroxyethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0087] Alle in Beispiel 1 beiseite gestellten Filtrate und Waschlösungen wurden vereinigt und weiter mit Eisessig auf einen pH-Wert von 5,0 angesäuert. Der gebildete Niederschlag wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als einen blaßgelben Feststoff (12,27 g, 23,5%) erhielt. Durch Umkristallisieren einer Portion dieses Materials aus Essigsäure erhielt man eine Analysenprobe der Titelverbindung als einen schutzigweißen, kristallinen Feststoff, Schmp. 335–336°C; MS(CI): 308 (M + H). Analyse für $C_{13}H_{10}ClN_3O_4$: berechnet: C, 50,75; H, 3,28; N, 13,66; gefunden: C, 50,54; H, 3,39; N, 13,65; NMR: 12,53 (br s, 1H, austauschbar), 11,87 (br s, 1H, austauschbar), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,7, 1H), 4,82 (br s, 1H, austauschbar), 3,99 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 6,1 Hz, 2H).

Beispiel 3. 2-(2-Acetoxyethyl)-7-chlor-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0088] Eine orangefarbene Suspension von 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-hydroxyethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (0,250 g, 0,81 mM) in einer 30%igen Lösung von Bromwasserstoffsäure in Eisessig (5 ml) wurde unter Stickstoff 16 Stunden lang vorsichtig auf Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (20 ml) verdünnt, wodurch sich ein Niederschlag bildete. Die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser und Methanol gewaschen und dann getrocknet, wodurch man die Titelverbindung (0,242 g, 86%) als einen beigefarbenen Feststoff erhielt, Schmp. = 307–309°C; MS(CI): 350 (M + H). Analyse für $C_{15}H_{12}ClN_3O_5 \cdot 0{,}2CH_3CO_2H$: berechnet: C, 51,10; H, 3,57; N, 11,60; gefunden: C, 50,81; H, 3,45; N, 11,86; NMR: 12,64 (br s, 1H, austauschbar), 11,91 (br s, 1H, austauschbar), 8,14 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,74 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,74, 8,64 Hz), 4,32 (t, J = 5,54 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 5,54 Hz), 1,98 (s, 3H).

Beispiel 4. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-phthalimidoethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0089] 2-(2-Bromethyl)-7-chlor-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (5,00 g, 13,50 mM) und Kaliumphthalimid (10,50 g, 56,70 mM) wurden in DMF (100 ml) unter Rühren 22 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte gelbe Suspension wurde in verdünnte Salzsäure (1 N, 1,0 l) gegossen, wobei gut gerührt wurde. Es bildete sich ein weißer Niederschlag, der gesammelt wurde. Dieser Feststoff wurde in wäßrigem Methanol (50%, 1,0 l) resuspendiert und gerührt/ultraschallbehandelt, wodurch man eine feine weiße Suspension erhielt. Filtrieren und Resuspendieren in Methanol (0,25 l) lieferte nach Ultraschallbehandlung und kurzzeitigem Erwärmen eine freifließende weiße Suspension. Die Feststoffe wurden schließlich gesammelt und mit Methanol gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (4,65 g, 79%) als ein weißes Pulver erhielt, Schmp. 349–352°C; MS(CI): 437 (M + H). Analyse für $C_{21}H_{13}ClN_4O_5 \cdot 0{,}35H_2O \cdot 0{,}10CH_3OH$: berechnet: C, 56,78; H, 3,18; N, 12,55; gefunden: C, 56,40; H, 2,76; N, 12,59; NMR: 12,54 (br s, 1H, austauschbar), 11,88 (br s, 1H, austauschbar), 8,11 (d, J = 8,67 Hz, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,83 (s, 4H), 7,42 (d, J = 8,67 Hz, 1H), 4,13 (br m, 2H), 3,93 (br m, 2H).

[0090] Das Ausgangsmaterial 2-(2-Bromethyl)-7-chlor-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion wurde wie folgt dargestellt:

a. 2-(2-Bromethyl)-7-chlor-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0091] 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-hydroxyethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (8,00 g, 26,00 mM) wurde in eine Mischung von wäßriger Bromwasserstoffsäure (50%, 80 ml), 30% Bromwasserstoffsäure in Eisessig (160 ml) und Methansulfonsäure (8 ml) gerührt, was eine rote Lösung lieferte. Diese Lösung

wurde 20 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Die gelbe Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und 2 Stunden lang gerührt. Die Feststoffe wurden gesammelt und mit Acetonitril/Ether und Ether gewaschen und an der Luft getrocknet, wodurch man die im Titel genannte Bromethylverbindung (8,40 g, 88%) als ein schmutzigweißes Pulver erhielt, MS(CI): 370 (M + H). NMR: 13,00 (br s, 1H, austauschbar), 8,23–8,18 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 2,04, 5,73 Hz), 5,20 (t, J = 9,37 Hz, 2H), 4,66 (t, J = 9,37 Hz, 2H).

Beispiel 5. 7-Chlor-1-hydroxy-3-phenyl-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion, Cholinsalz.

[0092] 6-Chlor-2-anilino-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion (1,70 g, 5,00 mM) wurde in Methanol (0,85 l) gerührt und mit Methansulfonsäure (85 ml) versetzt. Die gelbe Suspension wurde 16 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die so erhaltene Mischung wurde filtriert (das Filtrat wurde für die Verwendung in Beispiel 6 beiseite gestellt), und die gesammelten Feststoffe wurden mit Methanol gewaschen und getrocknet, was 7-Chlor-4-hydroxy-3-phenyl-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (0,48 g, 28%) als ein gelbes Pulver lieferte. Dieses Pulver wurde in Methanol gerührt und mit Cholinhydroxid (45 Gew.-% in Methanol, 0,5 ml) versetzt, wodurch man eine bernsteinfarbene Lösung erhielt. Diese Lösung wurde eingeengt, und der Rückstand wurde mit Toluol verdünnt und eingeengt. Der Rückstand wurde noch zweimal mit Toluol verdünnt und eingeengt, und der so erhaltene feste Rückstand wurde mit Ethanol/Toluol (20%, 25 ml) verrieben, was einen kristallinen Feststoff ergab. Der Feststoff wurde gesammelt, wodurch man die Titelverbindung (0,49 g, 78%) als ein gelbes Pulver erhielt, Schmp. 253–257°C; MS(CI): 340 (M + H). Analyse für $C_{17}H_{10}ClN_3O_3 \cdot C_5H_{14}NO \cdot 0{,}30 \cdot H_2O$: berechnet: C, 58,90; H, 5,31; N, 12,50; gefunden: C, 58,88; H, 5,18; N, 12,41; NMR: 15,00 (s, 1H, austauschbar), 8,22 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,53 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,53 Hz, 2H), 7,38–7,28 (m, 2H), 5,31 (s, 1H, austauschbar), 3,83 (br m, 2H), 3,39 (br m, 2H), 3,10 (s, 9H).

[0093] Das Ausgangsmaterial 6-Chlor-2-anilino-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion wurde auf die folgende Weise dargestellt:

a. 6-Chlor-2-anilino-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion

[0094] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (2,50 g, 8,45 mM) in Ethanol (35 ml) wurde mit Phenylhydrazin (5,82 ml, 59,20 mM) versetzt, was eine braune Lösung lieferte. Diese Lösung wurde 16 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Die heiße Suspension wurde filtriert, und die gesammelten Feststoffe wurden mit Ethanol gewaschen, wodurch man das Phenylhydrazinsalz der Titelverbindung als ein weißes Pulver (2,10 g) erhielt. Dieses Material wurde in Eisessig (50 ml) 2 Stunden lang unter Rühren auf Rückfluß erhitzt. Die so erhaltene gelbe Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert, was die Titelverbindung (1,70 g, 59%) als einen gelben Feststoff lieferte, Schmp. 397°C; MS(CI): 340 (M + H). Analyse für $C_{17}H_{10}ClN_3O_3$: berechnet: C, 60,10; H, 2,97; N, 12,40; gefunden: C, 59,96; H, 2,79; N, 12,45; NMR: 13,80 (br s, 1H, austauschbar), 8,54 (s, 1H, austauschbar), 8,23 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,89, 8,70 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,01 Hz, 2H), 6,82 (m, 3H).

Beispiel 6. 7-Chlor-4-hydroxy-2-phenyl-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0095] Das beiseitegestellte Filtrat aus Beispiel 5 wurde mit Wasser (0,80 l) verdünnt, und die so erhaltene beigefarbene Suspension wurde 1 Stunde lang gerührt. Die Feststoffe wurden gesammelt und mit wäßrigem Methanol (50%) gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (1,20 g, 71%) als ein schmutzigweißes Pulver erhielt, Schmp. 347–349°C; MS(CI): 340 (M + H). Analyse für $C_{17}H_{10}ClN_3O_3 \cdot 0{,}10 \cdot H_2O$: berechnet: C, 59,80; H, 3,01; N, 12,30; gefunden: C, 59,64; H, 2,76; N, 12,27; NMR: 12,8 (br s, 1H, austauschbar), 12,1 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J = 8,67 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,80 Hz, 1H), 7,56–7,33 (m, 6H).

Beispiel 7. 7-Chlor-1-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion

[0096] 6-Chlor-2-(4-methoxyanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion (2,72 g, 7,40 mM) wurde in Methanol (200 ml) gerührt und mit Methansulfonsäure (50 ml) versetzt. Die beigefarbene Suspension wurde 16 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, wobei sie sich gelb färbte. Diese gelbe Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert (das Filtrat wurde zur Verwendung in Beispiel 8 beiseite gestellt). Die gesammelten Feststoffe wurden mit Methanol gewaschen, wodurch man die Titelverbindung als ein gelbes Pulver (1,19 g, 44%) erhielt, Schmp. 371–373°C; MS(CI): 370 (M + H). Analyse für $C_{18}H_{12}ClN_3O_4$: berechnet: C, 58,50; H, 3,27; N, 11,36; gefunden: C, 58,30; H, 3,41; N, 10,92; NMR: 13,33 (br s, 1H, austauschbar), 12,47

(s, 1H, austauschbar), 8,30 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 8,23 (br s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,90 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

[0097] Das Ausgangsmaterial 6-Chlor-2-(4-methoxyanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion wurde auf die folgende Weise dargestellt:

a. 6-Chlor-2-(4-methoxyanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion

[0098] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (0,500 g, 1,69 mM) in Ethanol (17 ml) wurde mit 4-Methoxyphenylhydrazinhydrochlorid (2,07 g, 11,83 mM) versetzt. Triethylamin (1,88 ml, 13,52 mM) wurde zugegeben, und die Mischung wurde 40 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die so erhaltene Suspension wurde heiß filtriert, und die gesammelten Feststoffe wurden mit Ethanol gewaschen, was das 4-Methoxyphenylhydrazinsalz der Titelverbindung (0,700 g) als einen hellbeigefarbenen Feststoff lieferte. Dieses Material wurde in Eisessig (20 ml) 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, was eine braune Suspension ergab. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Feststoffe wurden gesammelt und mit Eisessig, Methanol und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,331 g, 53%) als ein beigefarbenes Pulver erhielt, Schmp. 365°C (Zers.); MS(CI): 370 (M + H). Analyse für $C_{18}H_{12}ClN_3O_4$: berechnet: C, 58,50; H, 3,27; N, 11,36; gefunden: C, 58,29; H, 3,41; N, 11,14; NMR: 13,79 (br s, 1H, austauschbar), 8,22 (br d, J = 8,70 Hz, 2H, 1H austauschbar), 7,88 (d, J = 1,79 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,79, 8,70 Hz, 1H), 6,78 (s, 4H), 3,67 (s, 3H).

Beispiel 8. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0099] Das beiseitegestellte Filtrat aus Beispiel 7 wurde mit Wasser (250 ml) zu einer gelben Suspension verdünnt. Die Feststoffe wurden gesammelt und mit wäßrigem Methanol (50%) gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (1,22 g, 45%) als ein glanzloses, gelbes Pulver erhielt, Schmp. 351–353°C; MS(CI): 370 (M + H). Analyse für $C_{18}H_{12}ClN_3O_4$: berechnet: C, 58,50; H, 3,27; N, 11,36; gefunden: C, 58,51; H, 3,44; N, 11,03; NMR: 12,74 (s, 1H, austauschbar), 12,01 (s, 1H, austauschbar), 8,15 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,44 (Multiplett, 3H), 7,02 (br d, J = 6,96 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H).

Beispiel 9. 7-Chlor-1-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion

[0100] 7-Chlor-1-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion (0,800 g, 2,16 mM) wurde in Methansulfonsäure (16 ml) gerührt, was eine bernsteinfarbene Lösung lieferte. Diese Lösung wurde 6 Stunden lang auf 160°C erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Zugabe von Ethylether (250 ml) ergab einen beigefarbenen Niederschlag, der 1 Stunde lang gerührt wurde. Der Feststoff wurde gesammelt und mit Methanol/Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,661 g, 77%) als ein beigefarbenes Pulver erhielt, Schmp. 393–395°C; MS(CI): 356 (M + H). Analyse für $C_{17}H_{10}ClN_3O_4 \cdot 0{,}2CH_3SO_3H \cdot 1{,}3H_2O$: berechnet: C, 51,86; H, 3,39; N, 10,55; gefunden: C, 51,76; H, 3,02; N, 10,37; NMR: 13,30 (s, 1H, austauschbar), 12,5 (sehr br s, 1H, austauschbar), 10,8 (br s, 1H, austauschbar), 8,29 (d, J = 8,76 Hz, 1H), 8,23 (br s, 1H), 7,61 (br d, J = 8, 76 Hz, 1H), 7, 45 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 2,32 (s, 0,5H).

Beispiel 10. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0101] 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (0,800 g, 2,16 mM) wurde in Methansulfonsäure (16 ml) gerührt, was eine bernsteinfarbene Lösung lieferte. Diese Lösung wurde 6 Stunden lang auf 150°C erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Zugabe von Ethylether (250 ml) und Methanol (50 ml) ergab einen beigefarbenen Niederschlag. Der Feststoff wurde gesammelt und mit Methanol/Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,530 g, 51%) als ein beigefarbenes Pulver erhielt, Schmp. 316–318°C; MS(CI): 356 (M + H). Analyse für $C_{17}H_{10}ClN_3O_4 \cdot CH_3SO_3H \cdot 1{,}3H_2O$: berechnet C, 45,49; H, 3,52; N, 8,84; gefunden: C, 45,45; H, 3,24; N, 8,64; NMR: 12,80 (sehr br s, 1H, austauschbar), 8,15 (d, J = 8,68 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,84, 8,68 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,74 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,74 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H).

Beispiel 11. 4-Hydroxy-8-nitro-2-phenyl-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0102] 2-Anilino-7-nitro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion (0,830 g, 2,37 mM) wurde unter Rühren in Methansulfonsäure (42 ml) gelöst, was eine tieforange gefärbte Lösung lieferte. Methanol (420 ml) wurde zugegeben, und die so erhaltene gelbe Lösung wurde 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, was

eine gelbe Suspension ergab. Die Hitzequelle wurde entfernt, und die Suspension wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Feststoffe wurden abfiltriert, und das Filtrat wurde 20 Stunden lang stehengelassen. Während dieser Zeit bildeten sich im Filtrat mehr Feststoffe, und die Suspension wurde nochmals filtriert. Dieses Filtrat wurde dann auf etwa 250 ml eingeengt und mit Wasser (400 ml) verdünnt, wobei sich ein gelber Niederschlag bildete. Diese Feststoffe wurden gesammelt und mit wäßrigem Methanol (50%) und dann Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,590 g, 71%) als ein gelbes Pulver erhielt, Schmp. 382–385°C; MS(CI): 351 (M + H). Analyse für $C_{17}H_{10}N_4O_5 \cdot 0{,}1C_4H_{10}O \cdot 1{,}1H_2O$: berechnet: C, 55,40; H, 3,52; N, 14,80; gefunden: C, 55,42; H, 3,46; N, 14,60; NMR: 12,91 (br s, 1H, austauschbar), 12,44 (br s, 1H, austauschbar), 8,86 (s, 1H), 8,53 (d, J = 9,18 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,18 Hz, 1H), 7,57–7,35 (m, 5H).

[0103] Das Ausgangsmaterial 2-Anilino-7-nitro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion wurde auf die folgende Weise dargestellt:

a. 2-Anilino-7-nitro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion

[0104] Eine gerührte Suspension von 6-Nitro-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäurediethylester (1,670 g, 5,00 mM) in Ethanol (30 ml) wurde mit Phenylhydrazin (3,44 ml, 35,00 mM) versetzt, was eine tiefrote Lösung lieferte. Die Lösung wurde 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt und auf etwa 15 ml eingeengt. Weiteres Erhitzen ergab eine dickflüssige Suspension, die mit Ethanol (5 ml) verdünnt und weitere 16 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt wurde. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert, was das Phenylhydrazinsalz der Titelverbindung als einen beigefarbenen Feststoff lieferte. Dieses Material wurde in Eisessig (25 ml) 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Durch Filtrieren erhielt man die Titelverbindung (1,01 g, 58%) als ein beigefarbenes Pulver, Schmp. 368°C (Zers.); MS(CI): 351 (M + H).
Analyse für $C_{17}H_{10}N_4O_5$: berechnet: C, 58,30; H, 2,88; N, 16,00; gefunden: C, 58,21; H, 3,07; N, 16,15; NMR: 8,91 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 2,76, 9,18 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,18 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,23 Hz, 2H), 6,82 (m, 3H).

Beispiel 12. 2-Benzyl-7-chlor-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0105] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (5,00 g, 16,90 mM) und Benzylhydrazindihydrochlorid (46,15 g, 236,50 mM) in Ethanol (100 ml) wurde mit Triethylamin (75,8 ml, 541,0 mM) versetzt. Die Mischung wurde erhitzt, wodurch sich eine braune Lösung bildete, die 40 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt wurde, wobei sich ein Niederschlag bildete. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert, was das Benzylhydrazinsalz der Titelverbindung als einen verunreinigten gelben Feststoff lieferte. Durch mehrere Kristallisierungen aus ethanolischer Chlorwasserstofflösung und Methanol erhielt man die Titelverbindung (0,370 g, 6%) als ein weißes Pulver, Schmp. = 347–350°C; MS(CI): 354 (M + H). Analyse für $C_{18}H_{12}ClN_3O_3$: berechnet: C, 61,10; H, 3,42; N, 11,90; gefunden: C, 60,68; H, 3,61; N, 11,80; NMR: 12,65 (br s, 1H, austauschbar), 11,93 (br s, 1H, austauschbar), 8,15 (d, J = 8,67 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,83, 1H), 7,43 (d, J = 8,55 Hz, 1H), 7,36–7,23 (m, 5H), 5,11 (s, 2H).

Beispiel 13. 7-Chlor-4-hydroxy-2-[2-(4-phenylpiperazino)ethyl]-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0106] 2(2-Bromethyl)-7-chlor-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (0,500 g, 1,35 mM) wurde in Dimethylformamid (10 ml) gerührt und mit N-Phenylpiperazin (10 ml, 10,6 g, 65,5 mM) versetzt. Die so erhaltene gelbe Suspension wurde auf ~110°C erhitzt, wobei sich eine klare gelbe Lösung bildete. Die Lösung wurde 6 Stunden lang erhitzt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und fünf Tage lang gerührt. Die so erhaltene gelbe Suspension wurde in wäßrigem Methanol (500 ml, 50%) gelöst. Der pH-Wert dieser Lösung wurde mit 1 N Salzsäure (~20 ml) vorsichtig auf pH = 6 eingestellt, worauf ein gelber Niederschlag ausfiel. Diese Suspension wurde 1 Stunde lang gerührt und filtriert, wodurch man die mit N-Phenylpiperazin verunreinigte Titelverbindung (0,753 g) erhielt. Dieses Material wurde aus heißem Ethanol (200 ml) umkristallisiert, was die Titelverbindung (0,428 g, 70%) als ein gelbes Pulver lieferte, Schmp. 361–364°C; MS(CI): 452 (M + H). Analyse für $C_{23}H_{22}ClN_5O_3$: berechnet C, 61,10; H, 4,91; N, 15,50; gefunden: C, 60,72; H, 5,06; N, 15,30; NMR: 7,95 (d, J = 8,67 Hz, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,26–7,18 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,07 Hz, 2H), 6,78 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 4,15 (br s, 2H), 3,55–2,85 (br m, 10H).

Beispiel 14. 7-Chlor-1-hydroxy-3-(2-phenethyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion, Cholinsalz.

[0107] Eine gerührte Lösung von Natriumhydroxid (9,46 g, 236,6 mM) in Ethanol (100 ml) wurde bei 45°C mit

2-Phenethylhydrazinsulfatsalz (27,6 g, 118,3 mM) zusammen mit weiterem Ethanol (50 ml) versetzt. Die so erhaltene dickflüssige, weiße Suspension wurde 2 Stunden lang gerührt. Die Feststoffe wurden abfiltriert und mit Ethanol (50 ml) gewaschen. Die klaren vereinigten Filtrate wurden auf ~75 ml eingeengt, und mit 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (2,50 g, 8,45 mM) versetzt, was eine braune Lösung ergab. Die Lösung wurde 16 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein gelber Niederschlag bildete. Die Suspension wurde heiß filtriert und mit Ethanol (50 ml) gewaschen, was das 2-Phenethylhydrazinsalz von 7-Chlor-1-hydroxy-3-(2-phenethyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion als ein gelbes Pulver (2,90 g) lieferte. Dieses Material wurde unter Rückfluß 2 Stunden lang in Eisessig (50 ml) erhitzt und die so erhaltene Suspension wurde nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur filtriert, wodurch man eine Mischung von 7-Chlor-1-hydroxy-3-(2-phenethyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion und dem entsprechenden 2-substituierten Phenethylisomer als einen gelben Feststoff (2,20 g, 68%) erhielt. Diese Mischung wurde in Methanol (250 ml) und Methyl-D-glucaminlösung (15,0 g Methyl-D-glucamin in 250 ml Wasser) gerührt. Cholinhydroxid Lösung (9,0 ml, 50 Gew.-% in Wasser) wurde dann zugegeben, was eine tief bernsteinfarbene Lösung ergab. Diese Lösung wurde mit Eisessig vorsichtig auf einen pH-Wert von 9 angesäuert, worauf sich ein gelber Niederschlag bildete. Nachdem diese gelbe Suspension 1 Stunde lang gerührt worden war, wurden die Feststoffe gesammelt und nacheinander mit wäßrigem Methanol (50%), Methanol/Ether und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (freie Säure, 1,13 g, 54%) als ein gelbes Pulver erhielt. Das Filtrat und die Waschlösungen aus dieser Sammlung wurden für die Verwendung in Beispiel 15 beiseite gestellt.

[0108] Das oben isolierte 7-Chlor-1-hydroxy-3-(2-phenethyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion (1,00 g, 2,72 mM) wurde in Methanol (50 ml) gerührt und mit Cholinhydroxidlösung (1,0 ml, 45 Gew.-% in Methanol) versetzt. Die so erhaltene Suspension wurde 1 Stunde lang gerührt und ultraschallbehandelt, was eine bernsteinfarbene Lösung ergab. Diese Lösung wurde dreimal azeotrop mit Methanol/Toluol (10%, 50 ml) destilliert, was einen orangefarbenen Feststoff lieferte. Verreiben mit Toluol (50 ml), das Ethanol (3 ml) enthielt, ergab eine freifließende Suspension, die 16 Stunden lang gerührt wurde. Die Feststoffe wurden gesammelt und mit Toluol und Ether gewaschen, was ein beigefarbenes Pulver (1,19 g) ergab. Dieses Pulver wurde im Hochvakuum (50 mT) 72 Stunden lang bei 100°C getrocknet, wodurch man die Titelverbindung (1,00 g, 78%) als ein goldfarbenes Pulver erhielt, Schmp. 227–229°C; MS(CI): 368 (M + H). Analyse für $C_{19}H_{13}ClN_3O_3 \cdot C_5H_{14}NO \cdot 0{,}2H_2O$: berechnet: C, 60,70; H, 5,82; N, 11,81; gefunden: C, 60,41; H, 5,74; N, 11,68; NMR: 14,86 (s, 1H, austauschbar), 8,17 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,33–7,19 (m, 6H), 5,37 (br s, 1H, austauschbar), 4,13 (t, J = 7,29 Hz, 2H), 3,84 (br s, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,10 (s, 9H), 3,00 (t, J = 7,29 Hz, 2H).

Beispiel 15. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-phenethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0109] In Beispiel 14 beiseitegestelltes Filtrat und Waschlösungen wurden mit Eisessig angesäuert, wodurch man einen Niederschlag erhielt. Die Feststoffe wurden gesammelt und nacheinander mit Methanol, Wasser, Methanol, und Ether gewaschen, was die Titelverbindung (0,81 g, 39%) als ein blaßgelbes Pulver lieferte, Schmp. 327–330°C; MS(CI): 368 (M + H). Analyse für $C_{19}H_{14}ClN_3O_3 \cdot 0{,}1H_2O$: berechnet: C, 61,70; H, 3,87; N, 11,36; gefunden: C, 61,60; H, 3,99; N, 10,98; NMR: 12,60 (sehr br s, 1H, austauschbar), 11,95 (sehr br s, 1H, austauschbar), 8,15 (d, J = 8,63 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,35 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,63 Hz, 1H), 7,33–7,22 (m, 5H), 4,11 (t, J = 7,46 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 7,46 Hz, 2H).

Beispiel 16. 7-Chlor-1-hydroxy-3-(4-chlorphenyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion

[0110] Eine gerührte Suspension von 6-Chlor-2-(4-chloranilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion (0,670 g, 1,79 mM) in Methanol (60 ml) und Methansulfonsäure (15 ml) wurde 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Mischung wurde filtriert (das Filtrat wurde für die Verwendung in Beispiel 17 beiseite gestellt), und die gesammelten gelben Feststoffe wurden mit Methanol und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,156 g, 23%) als ein gelbes Pulver erhielt, Schmp. > 400°C; MS(CI): 374 (M + H). Analyse für $C_{17}H_9Cl_2N_3O_3$: berechnet: C, 54,60; H, 2,42; N, 11,23; gefunden: C, 54,29; H, 2,19; N, 11,20; NMR: 13,40 (s, 1H, austauschbar), 12,54 (s, 1H, austauschbar), 8,30 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,90 Hz, 2H), 7,63 (m, 3H).

[0111] Das Ausgangsmaterial 6-Chlor-2-(4-chloranilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion wurde wie folgt dargestellt:

a. 6-Chlor-2-(4-chloranilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion

[0112] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (2,50 g,

8,45 mM) und 4-Chlorphenylhydrazin (10,60 g, 59,20 mM) in Ethanol (50 ml) wurde mit Triethylamin (9,43 ml) versetzt, was eine braune Lösung ergab. Diese Lösung wurde 24 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Durch Verdünnen mit Wasser (25 ml) erhielt man einen braunen Niederschlag. Diese Suspension wurde 16 Stunden lang gerührt und filtriert, um die Feststoffe zu entfernen, die verworfen wurden. Das Filtrat hatte, nachdem es sieben Tage lang gestanden hatte, einen weiteren Niederschlag gebildet. Dieser Feststoff wurde gesammelt und mit wäßrigem Methanol (50%) und Ether gewaschen, wodurch man das 4-Chlorphenylhydrazinsalz der Titelverbindung als ein braunes Pulver (1,20 g) erhielt. Dieses Material wurde in Eisessig (25 ml) 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die so erhaltene orangefarbene Suspension wurde filtriert und die Feststoffe wurden mit Eisessig und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,810 g, 25%) als ein hellorangefarbenes Pulver erhielt, Schmp. 399–401°C; MS(CI): 374 (M + H). Analyse für $C_{17}H_9Cl_2N_3O_3$: berechnet: C, 54,60; H, 2,42; N, 11,23; gefunden: C, 54,29; H, 2,61; N, 11,12; NMR: 13,80 (sehr br s, 1H, austauschbar), 8,67 (s, 1H, austauschbar), 8,22 (d, J = 8,67 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,73 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,73, 8,67 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,79 Hz, 2H).

Beispiel 17. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-chlorphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0113] Das in Beispiel 16 beiseitegestellte Filtrat wurde mit Wasser (75 ml) verdünnt, was eine weiße Suspension ergab, die 16 Stunden lang gerührt wurde. Diese Suspension wurde filtriert, und die gesammelten Feststoffe wurden nacheinander mit Wasser, wäßrigem Methanol, Methanol/Ether und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,420 g, 63%) als ein weißes Pulver erhielt, Schmp. 359–36°C; MS(CI): 374 (M + H). Analyse für $C_{17}H_9Cl_2N_3O_3 \cdot 0{,}5H_2O \cdot 0{,}2CH_3SO_3H$: berechnet C, 51,30; H, 2,71; N, 10,40; gefunden: C, 51,44; H, 2,64; N, 0,60; NMR: 12,91 (br s, 1H, austauschbar), 12,07 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,62 Hz, 1H), 7,63–7,46 (m, 5H).

Beispiel 18. 7-Chlor-1-hydroxy-3-(4-methylphenyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion

[0114] Eine gerührte Suspension von 6-Chlor-2-(4-methylanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion (1,60 g, 4,53 mM) in einer Lösung von Methanol (128 ml) und Methansulfonsäure (32 ml) wurde 4 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die so erhaltene gelbe Suspension wurde fünf Tage lang bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert (das Filtrat wurde für die Verwendung in Beispiel 19 beiseite gestellt). Die gesammelten Feststoffe wurden mit Methanol und dann Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,594 g, 37%) als ein gelbes Pulver erhielt, Schmp. > 400°C; MS(CI): 354 (M + H). Analyse für $C_{18}H_{12}ClN_3O_3 \cdot 0{,}4H_2O$: berechnet: C, 59,89; H, 3,57; N, 11,64; gefunden: C, 59,47; H, 3,14; N, 11,57; NMR: 13,34 (s, 1H, austauschbar), 12,48 (s, 1H, austauschbar), 8,30 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 8,22 (br s, 1H), 7,62 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,01 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,01 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H).

[0115] Das Ausgangsmaterial 6-Chlor-2-(4-methylanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion wurde auf die folgende Weise dargestellt:

a. 6-Chlor-2-(4-methylanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion

[0116] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (3,90 g, 13,3 mM) und 4-Methylphenylhydrazinhydrochlorid (14,8 g, 93,2 mM) in Ethanol (140 ml) wurde mit Triethylamin (14,8 ml, 106,4 mM) versetzt. Die so erhaltene braune Lösung wurde 16 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Die so erhaltene Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert, was das 4-Methylphenylhydrazinsalz der Titelverbindung als ein graues Pulver (2,30 g) lieferte. Dieses Material wurde in Eisessig (45 ml) 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die so erhaltene braune Suspension wurde filtriert, wodurch man die Titelverbindung (1,60 g, 34%) als ein beigefarbenes Pulver erhielt, Schmp. 380–382°C; MS(CI): 354 (M + H). Analyse für $C_{18}H_{12}ClN_3O_3 \cdot 0{,}2H_2O$: berechnet: C, 60,49; H, 3,50; N, 11,76; gefunden: C, 60,66; H, 3,26; N, 11,76; NMR: 13,81 (sehr br s, 1H, austauschbar), 8,39 (s, 1H, austauschbar), 8,22 (d, J = 8,58 Hz, 1H), 7, 89 (d, J = 1, 97 Hz, 1H), 7, 58 (dd, J = 1,97, 8,58 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8, 28 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H).

Beispiel 19. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0117] Das in Beispiel 18 beiseitegestellte Filtrat wurde mit Wasser (160 ml) verdünnt, was eine beigefarbene Suspension ergab, die 3 Stunden lang gerührt wurde. Die Suspension wurde filtriert, und die gesammelten Feststoffe wurden nacheinander mit Wasser, Methanol/Ether, und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung erhielt (0,855 g, 53%) als ein beigefarbenes Pulver, Schmp. 368–370°C; MS(CI): 354 (M + H). Ana-

lyse für $C_{18}H_{12}ClN_3O_3 \cdot 0{,}2H_2O$: berechnet: C, 60,50; H, 3,50; N, 11,76; gefunden: C, 60,52; H, 3,23; N, 11,79; NMR: 12,75 (br s, 1H, austauschbar), 12,00 (br s, 1H, austauschbar), 8,15 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,50 Hz, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,26 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

Beispiel 20. 7-Chlor-1-hydroxy-3-(4-isopropylphenyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion

[0118] Eine gerührte Suspension von 6-Chlor-2-(4-isopropylanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion (1,13 g, 2,98 mM) in einer Lösung von Methanol (90 ml) und Methansulfonsäure (23 ml) wurde 7 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Mischung wurde filtriert (das Filtrat wurde für die Verwendung in Beispiel 21 beiseite gestellt), und die gesammelten gelben Feststoffe wurden mit Methanol und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,401 g, 35%) als ein gelbes Pulver erhielt, Schmp. 93–394°C; MS(CI): 382 (M + H). Analyse für $C_{20}H_{16}ClN_3O_3 \cdot 0{,}2H_2O$: berechnet: C, 62,33; H, 4,29; N, 10,90; gefunden: C, 62,16; H, 3,98; N, 10,82; NMR: 13,33 (s, 1H, austauschbar), 12,48 (s, 1H, austauschbar), 8,28 (d, J = 8,76 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,63–7,58 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,49 Hz, 2H), 2,98 (Septett, J = 6,96 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,96 Hz, 6H).

[0119] Das Ausgangsmaterial 6-Chlor-2-(4-isopropylanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion wurde auf die folgende Weise dargestellt:

a. 6-Chlor-2-(4-isopropylanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion

[0120] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (2,01 g, 6,80 mM) und 4-Isopropylphenylhydrazinhydrochlorid (8,90 g, 47,6 nM) in Ethanol (72 ml) wurde mit Triethylamin (7,6 ml, 54,5 mM) versetzt, was eine braune Lösung ergab. Diese Lösung wurde 16 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt, und dann unter kräftigem Rühren langsam zu einer Mischung von Salzsäure (12 N, 100 ml) und Eis (100 ml) gegeben, worauf sich eine rosafarbene Suspension bildete. Die Suspension wurde filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden mit einer kalten, durch Mischen von Methanol (100 ml), Salzsäure (100 ml, 12 N) und Eis (100 g) hergestellten Lösung gewaschen, was das 4-Isopropylphenylhydrazinsalz der Titelverbindung als ein purpurfarbenes Pulver (1,80 g) lieferte. Dieses Material wurde in Eisessig (15 ml) 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, was eine beigefarbene Suspension lieferte. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Die gesammelten Feststoffe wurden mit Eisessig (10 ml) und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (1,125 g, 43%) als ein beigefarbenes Pulver erhielt, Schmp. 367–369°C; MS(CI): 382 (M + H). Analyse für $C_{20}H_{16}ClN_3O_3 \cdot 0{,}1H_2O$: berechnet: C, 62,60; H, 4,26; N, 10,95; gefunden: C, 62,60; H, 4,35; N, 10,73; NMR: 13,82 (sehr br s, 1H, austauschbar), 8,41 (s, 1H, austauschbar), 8,23 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 1,98, 8,64 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 2,78 (Septettt, J = 6,87 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6, 87 Hz, 6H).

Beispiel 21. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-isopropylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0121] Das in Beispiel 20 beiseitegestellte Filtrat wurde mit Wasser (115 ml) verdünnt, wodurch man eine hellgelbe Suspension erhielt, die 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die Suspension wurde filtriert, und die gesammelten Feststoffe wurden nacheinander mit Wasser, wäßrigem Methanol (50%), Methanol/Ether und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,418 g, 37%) als ein beigefarbenes Pulver erhielt, Schmp. 323–326°C; MS(CI): 382 (M + H). Analyse für $C_{20}H_{16}ClN_3O_3 \cdot 0{,}5H_2O \cdot 0{,}1CH_3SO_3H$: berechnet: C, 60,29; H, 4,38; N, 10,49; gefunden: C, 60,13; H, 4,10; N, 10,40; NMR: 12,73 (br s, 1H, austauschbar), 12,00 (br s, 1H, austauschbar), 8,15 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,74 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 2,95 (Septett, J = 6,90 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 6,90 Hz, 6H).

Beispiel 22. 7,9-Dichlor-4-hydroxy-2-phenyl-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0122] 6,8-Dichlor-2-anilino-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion (0,60 g, 1,60 mM) wurde in Methanol (200 ml) gerührt und unter Kühlen, so daß die Temperatur unter 20°C gehalten wurde, mit Methansulfonsäure (20 ml) versetzt. Die so erhaltene orangefarbene Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Über Nacht hatte sich ein Niederschlag gebildet, und die orangefarbene Suspension wurde 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht ohne Rühren stehengelassen. Die Suspension wurde filtriert und die Filtrate wurden langsam mit Wasser (200 ml) verdünnt, was eine gelbe Suspension ergab. Diese Suspension wurde zwei Stunden lang gerührt und die Feststoffe wurden gesammelt und mit Wasser, wäßrigem Methanol, 50% Methanol/Ether und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,368 g, 61%) als ein hellbeigefarbenes Pulver erhielt, Schmp. 361–363°C; MS(CI): 374 (M + H).

Analyse für $C_{17}H_9Cl_2N_3O_3 \cdot 0{,}30H_2O$: berechnet: C, 53, 80; H, 2,55; N, 11,07 gefunden: C, 53,71; H, 2,64; N, 10,97
1H-NMR 12,84 (s, 1H, austauschbar), 11,96 (s, 1H, austauschbar), 8,04 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,55–7,45 (m, 5H), 7,36 (t, J = 6,84 Hz, 1H).

[0123] Das Ausgangsmaterial 6,8-Dichlor-2-anilino-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]-chinolin-1,3,9-trion wurde auf die folgende Weise dargestellt:

a. 6,8-Dichlor-2-anilino-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion

[0124] Eine gerührte Suspension von 5,7-Dichlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (3,00 g, 9,09 mM) in Ethanol (42 ml) wurde mit Phenylhydrazin (6,26 ml, 63,6 mM) versetzt. Die so erhaltene grüne Lösung wurde 16 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, wobei sich eine kleine Menge eines roten Niederschlags bildete. Diese Suspension wurde unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt, wobei mehr Substanz ausfiel, was eine dicke, beigefarbene Suspension lieferte. Die Feststoffe wurden gesammelt und mit Ethanol (die Ethanolwaschlösungen wurden beiseite gestellt) gewaschen. Die gesammelten Feststoffe wurden aus Ethanol (1,20 l) umkristallisiert, wodurch man das Phenylhydrazinsalz der Titelverbindung (1,17 g) als ein beigefarbenes Pulver erhielt. Dieses Material wurde in Eisessig (15 ml) unter Rühren 2,5 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt und dann unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt. Die so erhaltene orangefarbene Suspension wurde filtriert, wodurch man die Titelverbindung (0,629 g, 19%) als ein leicht verunreinigtes, orangefarbenes Pulver erhielt. Eine analytische Probe der Titelverbindung wurde aus den oben beiseite gestellten Ethanolwaschlösungen durch Abfiltrieren eines Niederschlags, der sich nach mehrstündigem Stehen dieser Waschlösungen gebildet hatte, erhalten. Umkristallisieren dieses gesammelten beigefarbenen Pulvers (0,126 g) aus Eisessig (2 ml) lieferte die reine Titelverbindung (0,083 g) als ein orangefarbenes Pulver, Schmp. 364–367°C; MS(CI): 374 (M + H).
Analyse für $C_{17}H_9Cl_2N_3O_3 \cdot 0{,}30H_2O \cdot 0{,}10CH_3CO_2H$: berechnet: C, 53,60; H, 2,61; N, 10,90 gefunden: C, 53,49; H, 2,77, N, 10,82
1H-NMR 8,53 (s, 1H, austauschbar), 7,85 (d, J = 1,94 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,94 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,84 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 7,84 Hz, 3H).

Beispiel 23. 7-Chlor-1-hydroxy-3-(1-naphthyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion

[0125] 6-Chlor-2-(1-naphthylamino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion (1,30 g, 3,34 mM) wurde in Methanol (0,65 l) gerührt und mit Methansulfonsäure (65 ml) versetzt. Die braune Suspension wurde 16 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die Feststoffe unter Bildung einer braunen Lösung auflösten. Diese Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Zugabe von Eis (10 ml) lieferte eine beigefarbene Suspension, die 1,5 Stunden lang gerührt wurde. Die Suspension wurde filtriert (das Filtrat wurde für die Verwendung in Beispiel 24 beiseite gestellt) und die gesammelten Feststoffe wurden mit Methanol und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,560 g, 43%) als ein mattes, gelbes Pulver erhielt, Schmp. 374–376°C; MS(CI): 390 (M + H).
Analyse für $C_{21}H_{12}ClN_3)_3 \cdot 0{,}20H_2O$: berechnet: C, 64,10; H, 3,18; N, 10,68 gefunden: C, 63,91; H, 3,42; N, 10,61
1H-NMR 13,40 (s, 1H, austauschbar), 12,58 (s, 1H, austauschbar), 8,35 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,12–8,07 (m, 2H), 7,74–7,53 (m, 6H).

[0126] Das Ausgangsmaterial 6-Chlor-2-(1-naphthylamino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo-[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion wurde wie folgt dargestellt:

a. 6-Chlor-2-(1-naphthylamino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion

[0127] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (2,00 g, 6,80 mM) und 1-Naphthylhydrazinhydrochlorid (9,26 g, 47,6 mM) in Ethanol (72 ml) wurde mit Triethylamin (7,60 ml) versetzt, wodurch man eine braune Lösung erhielt. Nach 4 Tagen unter Rückfluß wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Essigsäureethylester (0,35 l) verdünnt, was eine beigefarbene Suspension lieferte. Diese Suspension wurde filtriert, um die Feststoffe zu entfernen, und die Feststoffe wurden verworfen. Das Filtrat wurde dann in Essigsäureethylester (500 ml) gegossen und mit Salzsäure (3 × 500 ml, 1 N) gewaschen. Die gewaschene Lösung wurde mit Ether (250 ml) zu einer beigefarbenen Suspension verdünnt. Die Feststoffe wurden gesammelt, was das 1-Naphthylhydrazinsalz der Titelverbindung als ein beigefarbenes Pulver (2,09 g) lieferte. Dieses Material wurde in Eisessig (50 ml) 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Die gesammelten Feststoffe wurden mit Eisessig und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (1,44 g, 54%) als ein beigefarbenes Pulver erhielt, Schmp.

368°C (Zers.); MS(CI): 390 (M + H).
Analyse für $C_{21}H_{12}ClN_3O_3 \cdot 0{,}30CH_3CO_2H$: berechnet: C, 63,60; H, 3,26; N, 10,30 gefunden: C, 63,90; H, 3,43; N, 9,97
1H-NMR 9,06 (s, 1H, austauschbar), 8,27–8,22 (m, 2H), 7,92–7,88 (m, 2H), 7,63–7,52 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,17 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,86 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,86 Hz, 1H).

Beispiel 24. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(1-naphthyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0128] Das in Beispiel 23 beiseitegestellte Filtrat wurde mit Wasser (0,75 l) verdünnt und dann an einem Rotationsverdampfer teilweise eingeengt, was eine braune Suspension lieferte. Die Feststoffe aus der Suspension wurden gesammelt und mit Wasser, Methanol/Ether und Ether gewaschen, was ein braunes Pulver (0,535 g) ergab. Dieses Material wurde in Methanol (23 ml) auf Rückfluß erhitzt und zum Entfernen ungelöster Feststoffe, die verworfen wurden, heiß filtriert. Das Filtrat wurde zur Trockne eingeengt und mit Essigsäureethylester (20 ml) verrieben. Die so erhaltene Suspension wurde filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden mit Essigsäureethylester und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,240 g, 18%) als ein graues Pulver erhielt, Schmp. 335–337°C; MS(CI): 390 (M + H).
Analyse für $C_{21}H_{12}ClN_3O_3 \cdot 0{,}60HO \cdot 0{,}40CH_3O_3H \cdot 0{,}20C_4H_{10}O \cdot 0{,}15C_4H_8O_2$:
berechnet: C, 58,60; H, 3,88; N, 9,00
gefunden: C, 58,37; H, 3,53; N, 9,14 1H-NMR 12,80 (br s, 1H, austauschbar), 12,1 (br s, 1H, austauschbar), 8,15–8,03 (br m, 4H), 7,67–7,50 (br m, 6H).

Beispiel 25. 7-Chlor-3-(4-fluorphenyl)-1-hydroxy-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion

[0129] Eine gerührte Suspension von 6-Chlor-2-(4-fluoranilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion (1,40 g, 3,90 mM) in einer Lösung aus Methanol (0,73 l) und Methansulfonsäure (73 ml) wurde 16 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die so erhaltene orangefarbene Suspension wurde filtriert (das Filtrat wurde für die Verwendung in Beispiel 26 beiseite gestellt) und die gesammelten Feststoffe wurden nacheinander mit Methanol und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,374 g, 27%) als ein hellorangefarbenes Pulver erhielt, Schmp. > 400°C; MS(CI): 358 (M + H).
Analyse für $C_{17}H_9ClFN_3O_3 \cdot H_2O$: berechnet: C, 54,30; H, 2,95; N, 11,20 gefunden: C, 54,08; H, 2,62; N, 10,98
1H-NMR 13,38 (s, 1H, austauschbar), 12,51 (s, 1H, austauschbar), 8,30 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,78 Hz, 1H), 7,76–7,71 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 1,78, 8,75 Hz, 1H), 7,40–7,35 (m, 2H).

[0130] Das Ausgangsmaterial 6-Chlor-2-(4-fluoranilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion wurde auf die folgende Weise dargestellt:

a. 6-Chlor-2-(4-fluoranilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion

[0131] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (2,59 g, 8,79 mM) und 4-Fluorphenylhydrazinhydrochlorid (10,0 g, 61,5 mM) in Ethanol (48 ml) wurde mit Triethylamin (9,8 ml, 70,3 mM) versetzt. Die so erhaltene braune Lösung wurde 48 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Essigsäureethylester (150 ml) verdünnt, was einen weißen, kristallinen Niederschlag ergab, der abfiltriert und verworfen wurde. Das Filtrat wurde mit Salzsäure (3 × 500 ml, 1 N) gewaschen, wodurch in der Essigsäureethylesterphase ein Niederschlag ausfiel. Der Niederschlag wurde gesammelt und nacheinander mit Essigsäureethylester/Ether und Ether gewaschen, was das 4-Fluorphenylhydrazinsalz der Titelverbindung (2,14 g) lieferte. Dieses Material wurde unter Rückfluß in Eisessig (20 ml) 2 Stunden lang erhitzt. Nach Abkühlen der Essigsäurelösung auf Raumtemperatur bildete sich ein Niederschlag und die Feststoffe wurden gesammelt, wodurch man die Titelverbindung (1,48 g, 47%) als ein gelbes Pulver erhielt, Schmp. 390–392°C; MS(CI): 358 (M + H).
Analyse für $C_{17}H_9ClFN_3O_3 \cdot 0{,}40H_2O$:
berechnet: C, 55,95; H, 2,71; N, 11,51
gefunden: C, 56,01; H, 2,67; N, 11,54 1H-NMR 13,78 (br s, 1H, austauschbar), 8,52 (s, 1H, austauschbar), 8,22 (d, J = 8, 71 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,01, 8,71 Hz, 1H), 7,05–6,98 (m, 2H), 6,89–6,85 (m, 2H).

Beispiel 26. 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0132] Das in Beispiel 25 beiseitegestellte Filtrat wurde mit Wasser (800 ml) verdünnt, was eine hellgrüne Suspension ergab, die 3 Stunden lang gerührt wurde. Die Suspension wurde filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden nacheinander mit Wasser, Methanol/Ether und Ether gewaschen, wodurch man die Titelver-

bindung (0,910 g, 65%) als ein graues Pulver erhielt, Schmp. = 353–356°C; MS(CI): 358 (M + H).
Analyse für $C_{17}H_9ClFN_3O_3 \cdot 2{,}00H_2O \cdot 0{,}06CH_3SO_3H$:
berechnet: C, 51,30; H, 3,34; N, 10,52 gefunden: C, 51,58; H, 3,00; N, 10,47
1H-NMR 11,95 (br s, 1H, austauschbar), 12,50 (br s, 1H, austauschbar), 8,15 (br d, J = 8,26 Hz, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,58 (br s, 2H), 7,43 (br d, J = 8,26 Hz, 1H), 7,29–7,24 (br m, 2H).

Beispiel 27. 3-(4-Bromphenyl)-7-chlor-1-hydroxy-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion

[0133] Eine gerührte Suspension von 2-(4-Bromanilino)-6-chlor-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion (1,00 g, 2,39 mM) in einer Lösung aus Methanol (500 ml) und Methansulfonsäure (50 ml) wurde 16 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die so erhaltene gelbe Suspension wurde filtriert (das Filtrat wurde für die Verwendung in Beispiel 28 beiseite gestellt). Die gesammelten Feststoffe wurden mit Methanol und dann Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,222 g, 22%) als ein gelbes Pulver erhielt, Schmp. > 400°C; MS(CI): 420 (M + H).
Analyse für $C_{17}H_9BrClN_3O_3 \cdot 0{,}30 \cdot H_2O$:
berechnet: C, 48,15; H, 2,28; N, 9,91
gefunden: C, 48,15; H, 2,36; N, 9,88 1H-NMR 13,36 (s, 1H, austauschbar), 12,51 (s, 1H, austauschbar), 8,25 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,55 Hz, 1H), 7,75–7,67 (m, 4H), 7,60 (dd, J = 1,55, 8,73 Hz, 1H).

[0134] Das Ausgangsmaterial 2-(4-Bromanilino)-6-chlor-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion wurde auf die folgende Weise dargestellt:

a. 2-(4-Bromanilino)-6-chlor-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion

[0135] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (1,90 g, 6,40 mM) und 4-Bromphenylhydrazin-hydrochlorid (10,0 g, 44,7 mM) in Ethanol (35 ml) wurde mit Triethylamin (7,1 ml, 51,1 mM) versetzt. Die so erhaltene braune Lösung wurde 22 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein beigefarbener Niederschlag bildete. Diese Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert, was das 4-Bromphenylhydrazinsalz der Titelverbindung als ein weißes Pulver (1,69 g) lieferte. Dieses Material wurde in Eisessig (20 ml) 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die so erhaltene beigefarbene Suspension wurde filtriert und die Feststoffe wurden mit Eisessig und dann Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (1,15 g, 43%) als ein beigefarbenes Pulver erhielt, Schmp. 393–394°C; MS(CI): 420 (M + H).
Analyse für $C_{17}H_9BrClN_3O_3$: berechnet: C, 48,77; H, 2,17; N, 10,04
gefunden: C, 48,52; H, 2,26; N, 10,00
1H-NMR 13,84 (br s, 1H, austauschbar), 8,71 (s, 1H, austauschbar), 8,23 (d, J = 8,63 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,98, 8,63 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,70 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,70 Hz, 2H).

Beispiel 28. 2-(4-Bromphenyl)-7-chlor-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0136] Das in Beispiel 27 beiseitegestellte Filtrat wurde mit Wasser (550 ml) verdünnt, was eine beigefarbene Suspension ergab, die 2 Stunden lang gerührt wurde. Die Suspension wurde filtriert und nacheinander mit Wasser, Methanol/Ether und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,716 g, 72%) als ein beigefarbenes Pulver erhielt, Schmp. 359–361°C; MS(CI): 420 (M + H).
Analyse für $C_{17}H_9BrClN_3O_3 \cdot 1{,}30H_2O$: berechnet: C, 46,20; H, 2,64; N, 9,51 gefunden: C, 46,26; H, 2,66; N, 9,37
1H-NMR 12,60 (br s, 1H, austauschbar), 11,95 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,67 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,61 Hz, 1H).

Beispiel 29. 7-Chlor-1-hydroxy-3-(2-methoxyphenyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion

[0137] Eine gerührte Suspension von 6-Chlor-2-(2-methoxyanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion (1,78 g, 4,81 mM) in einer Lösung aus Methanol (285 ml) und Methansulfonsäure (89 ml) wurde 8 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein beigefarbener Niederschlag bildete. Die so erhaltene Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und 16 Stunden lang gerührt. Die Suspension wurde filtriert (das Filtrat wurde für die Verwendung in Beispiel 30 beiseite gestellt) und die gesammelten Feststoffe wurden mit Methanol und dann Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,889 g, 50%) als ein gelbes Pulver erhielt, Schmp. 356–359°C; MS(CI): 370 (M + H).
Analyse für $C_{18}H_{12}ClN_3O_4 \cdot 1{,}20CH_3OH$: berechnet: C, 56,50; H, 4,15; N, 10,30 gefunden: C, 56,50; H, 4,15; N, 10,55
1H-NMR 13,34 (s, 1H, austauschbar), 12,45 (s, 1H, austauschbar), 8,30 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,63

(d, J = 8,61 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8, 10 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,46 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H).

[0138] Das Ausgangsmaterial 6-Chlor-2-(2-methoxyanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion wurde auf die folgende Weise dargestellt:

a. 6-Chlor-2-(2-methoxyanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion

[0139] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (0,218 g, 0,74 mM) und 2-Methoxyphenylhydrazinhydrochlorid (0,900 g, 5,20 mM) in Ethanol (4 ml) wurde mit Triethylamin (0,83 ml, 5,9 mM) versetzt. Die so erhaltene braune Lösung wurde 22 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, wobei ein Niederschlag ausfiel, was eine beigefarbene Suspension ergab, die 16 Stunden lang gerührt wurde. Die Suspension wurde filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden verworfen. Das Filtrat wurde mit Essigsäureethylester (50 ml) verdünnt und mit Salzsäure (3 × 50 ml, 1 N) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen. Einengen der gewaschenen Lösung unter einem Stickstoffstrom lieferte ein beigefarbenes Pulver (0,527 g). Dieses Material wurde in Eisessig (5 ml) 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, was eine dicke, beigefarbene Suspension ergab. Diese Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und 16 Stunden lang gerührt. Die Suspension wurde filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden mit Eisessig und dann Ether gewaschen, was ein beigefarbenes Pulver (0,378 g) lieferte. Dieses Material wurde in eine Lösung von Wasser (5 ml) und Methanol (1 ml) gerührt, was eine beigefarbene Suspension ergab, die 16 Stunden lang gerührt wurde. Die Suspension wurde filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden nacheinander mit Wasser, Methanol und dann Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,126 g, 46%) als ein beigefarbenes Pulver erhielt, Schmp. 390°C (Zers.); MS(CI): 370 (M + H).
Analyse für $C_{18}H_{12}ClN_3O_4 \cdot 0{,}20H_2O$:
berechnet: C, 57,90; H, 3,35; N, 11,25
gefunden: C, 57,92; H, 3,48; N, 10,93 1H-NMR 13,80 (br s, 1H, austauschbar), 8,23 (d, J = 8,67 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H, austauschbar), 7,58 (dd, J = 1,98, 8,67 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,62 Hz, 1H), 6,80–6,73 (m, 3H), 3,86 (s, 3H).

Beispiel 30. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0140] Das in Beispiel 30 beiseitegestellte Filtrat wurde mit Wasser (600 ml) verdünnt, was eine beigefarbene Suspension ergab, die 1 Stunde lang bei 0°C gerührt und zum Entfernen der Feststoffe filtriert wurde. Das Filtrat wurde unter einem Stickstoffstrom teilweise eingeengt, was eine weiße Suspension lieferte. Diese Suspension wurde filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,347 g, 19%) als ein weißes Pulver erhielt, Schmp. 347–349°C; MS(CI): 370 (M + H).
Analyse für $C_{18}H_{12}ClN_3O_4 \cdot 1{,}30H_2O \cdot 0{,}10CH_3SO_3H$:
berechnet: C, 54,00; H, 3,75; N, 10,43 gefunden: C, 54,07; H, 3,33; N, 10,41
1H-NMR 12,68 (br s, 1H, austauschbar), 12,00 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,48–7,40 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,59 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,59 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H).

Beispiel 31. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-hydroxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0141] Eine Lösung von 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (0,288 g, 0,78 mM) in Methansulfonsäure (5 ml) wurde 7 Stunden lang auf 140°C erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die braune Lösung wurde mit Wasser (5 ml) verdünnt, wodurch es zu einem Temperaturanstieg auf 80°C kam, und es bildete sich ein Niederschlag, was eine braune Suspension lieferte. Diese Suspension wurde weiter mit Wasser (10 ml) verdünnt und filtriert. Die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser (25 ml) und Ether gewaschen, was einen braunen Feststoff (0,23 g) lieferte. Dieses Material wurde in Wasser (13 ml) suspendiert und mit Cholinhydroxidlösung (45 Gew.-% in Methanol, 0,5 ml) versetzt, wodurch man eine braune Lösung erhielt. Diese Lösung wurde 2 Stunden lang auf 50°C erwärmt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Salzsäure (5 ml, 1 N) wurde zugegeben, was eine graue Suspension lieferte. Diese Suspension wurde filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser und dann Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,225 g, 81%) als ein graues Pulver erhielt, Schmp. > 400°C; MS(CI): 356 (M + H).
Analyse für $C_{17}H_{10}ClN_3O_4 \cdot 0{,}80H_2O \cdot 0{,}10C_4H_{10}O$:
berechnet: C, 55,35; H, 3,36; N, 11,13
gefunden: C, 55,53; H, 3,00; N, 10,89 1H-NMR 12,68 (s, 1H, austauschbar), 12,01 (s, 1H, austauschbar), 9,53 (s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J = 8,18 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,18 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,95 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,17 Hz, 1H).

Beispiel 32. 7-Chlor-1-hydroxy-3-(3-methoxyphenyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion

[0142] Eine gerührte Suspension von 6-Chlor-2-(3-methoxyanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion (1,85 g, 5,00 mM) in einer Lösung aus Methanol (0,93 l) und Methansulfonsäure (93 ml) wurde 16 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, was eine beigefarbene Suspension ergab. Diese Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und 24 Stunden lang gerührt. Die Suspension wurde filtriert (das Filtrat wurde für die Verwendung in Beispiel 33 beiseite gestellt) und die gesammelten Feststoffe wurden mit Methanol und dann Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,385 g, 21%) als ein beigefarbenes Pulver erhielt, Schmp. 393–395°C;
MS(CI): 370 (M + H).
Analyse für $C_{18}H_{12}ClN_3O_4 \cdot 0{,}50H_2O \cdot 0{,}05CH_3OH$:
berechnet: C, 57,00; H, 3,50; N, 11,05
gefunden: C, 56,73; H, 3,11; N, 10,98 1H-NMR 13,35 (s, 1H, austauschbar), 12,47 (s, 1H, austauschbar), 8,28 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,83, 8,75 Hz, 1H), 7,47–7,42 (t, J = 8,06 Hz, 1H), 7,28–7,26 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 1,38, 8,06 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

[0143] Das Ausgangsmaterial 6-Chlor-2-(3-methoxyanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion wurde auf die folgende Weise dargestellt:

a. 6-Chlor-2-(3-methoxyanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion

[0144] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (4,61 g, 15,6 mM) und 3-Methoxyphenylhydrazinhydrochlorid (19,10 g, 109 mM) in Ethanol (84 ml) wurde mit Triethylamin (17,4 ml, 125 mM) versetzt. Die so erhaltene braune Lösung wurde 40 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Essigsäureethylester (430 ml) wurde zugegeben, was eine beigefarbene Suspension ergab. Diese Suspension wurde zum Entfernen der Feststoffe, die dann verworfen wurden, filtriert. Das Filtrat wurde mit Salzsäure (3 × 750 ml, 1 N) gewaschen, wodurch aus der Essigsäureethylesterphase ein Niederschlag ausfiel. Diese Essigsäureethylestersuspension wurde filtriert, wodurch man einen beigefarbenen Feststoff (0,940 g) erhielt. Das Filtrat wurde beiseite gestellt. Die vereinigten Salzsäure-Waschlösungen wurden nochmals mit Essigsäureethylester extrahiert, und diese Extrakte wurden mit dem oben beiseitegestellten Essigsäureethylesterfiltrat vereinigt. Diese Lösung wurde eingeengt, was einen Feststoff lieferte, der mit Ether/Essigsäureethylester verrieben wurde, was eine beigefarbene Suspension ergab. Diese Suspension wurde filtriert, wodurch man eine zweite Fraktion an beigefarbenem Feststoff (1,60 g) erhielt. Das Filtrat wurde zu einem Feststoff eingeengt und mit Ether/Essigsäureethylester zu einer Suspension verrieben. Diese Suspension wurde filtriert, was eine dritte Fraktion an beigefarbenem Feststoff (0,70 g) lieferte. Die aus den obigen Filtrationen beiseitegestellten Feststoffe wurden vereinigt (3,24 g) und in Eisessig (32 ml) 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die so erhaltene Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und 16 Stunden lang gerührt. Diese Suspension wurde filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden mit Eisessig und dann Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (1,93 g, 33%) als ein beigefarbenes Pulver erhielt, Schmp. 369°C (Zers.); MS(CI): 370 (M + H).
Analyse für $C_{18}H_{12}ClN_3O_4 \cdot 0{,}50H_2O$:
berechnet: C, 57,10; H, 3,46; N, 11,10
gefunden: C, 57,21; H, 3,53; N, 10,86 1H-NMR 13,75 (br s, 1H, austauschbar), 8,51 (s, 1H, austauschbar), 8,23 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 1,87, 8,69 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 6,42–6,39 (m, 3H), 3,69 (s, 3H).

Beispiel 33. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0145] Das in Beispiel 32 beiseitegestellte und aufbewahrte Filtrat wurde mit Eiswasser (1,0 l) verdünnt, was eine braune Suspension ergab, die 16 Stunden lang gerührt wurde. Die Suspension wurde filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser und dann Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (1,04 g, 56%) als ein beigefarbenes Pulver erhielt, Schmp. 312–315°C; MS(CI): 370 (M + H).
Analyse für $C_{18}H_{12}ClN_3O_4 \cdot 0{,}20H_2O \cdot 0{,}10CH_3SO_3H$: berechnet: C, 56,80; H, 3,37; N, 10,97 gefunden: C, 56,90; H, 3,55; N, 10,93
1H-NMR 8,17 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,71, 8,64 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,49, 1H), 7,15–7,12 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,49 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H).

Beispiel 34. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0146] Eine Lösung von 7-Chlor-4-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chino-

lin-1,10-dion (0,600 g, 1,62 mM) in Methansulfonsäure (12 ml) wurde 3,5 Stunden lang auf 130–140°C erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die braune Lösung wurde mit Wasser (36 ml) verdünnt, wodurch es zu einem Temperaturanstieg kam, und es bildete sich ein Niederschlag, was eine braune Suspension ergab. Diese Suspension wurde filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser (50 ml) und Ether gewaschen, wodurch man einen braunen Feststoff (0,447 g) erhielt. Dieses Material wurde in Wasser (26 ml) suspendiert und mit Cholinhydroxidlösung (45 Gew.-% in Methanol, 1,5 ml) versetzt, was eine braune Lösung ergab. Diese Lösung wurde 3 Stunden lang auf 50°C erwärmt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Salzsäure (10 ml, 1 N) wurde zugegeben, was eine braune Suspension lieferte, die filtriert wurde. Die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser und dann Ether gewaschen, was ein braunes Pulver (0,302 g) ergab. Dieses braune Pulver wurde in Methanol suspendiert, und die so erhaltene Suspension zu einem braunem Feststoff eingeengt. Der Feststoff wurde noch zweimal in Methanol suspendiert und eingeengt, wodurch man die Titelverbindung (0,260 g, 45%) als ein braunes Pulver erhielt; Schmp. 333°C (Zers.); MS(CI): 356 (M + H).
Analyse für $C_{17}H_{10}ClN_3O_4 \cdot 1{,}0H_2O \cdot 1{,}40HCl$
berechnet: C, 48,1; H, 3,18; N, 9,89
gefunden: C, 48,5; H, 3,16; N, 9,45 1H-NMR 9,6 (br s, 1H, austauschbar), 8,15 (br s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,23 (br s, 1H), 6,95 (br s, 1H), 6,75 (br s, 1H).

Beispiel 35. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-trifluormethoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0147] Eine gerührte Suspension von 3-Carbomethoxy-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure-N-2-(4-trifluormethoxyphenyl)hydrazid (600 mg, 1,3 mM) in Methanol (85 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Methansulfonsäure (3 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 68 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein geringer Niederschlag bildete. Der Feststoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Wasser (150 ml) versetzt, was eine helle Suspension lieferte, die durch Vakuumfiltration isoliert und über Phosphorpentoxid getrocknet wurde, wodurch man die Titelverbindung (467 mg, 84%) als einen pfirsichfarbenen Feststoff erhielt, Schmp. 320–322°C; MS(CI): 424 (M + H).
Analyse für $C_{18}H_9N_3O_4F_3Cl \cdot 0{,}8H_2O$:
berechnet: C, 49,34; H, 2,44; N, 9,59
gefunden: C, 49,01; H, 2,10; N, 9,55 1H-NMR 12,90 (s, 1H, austauschbar), 12,07 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, J = 8,82), 7,45–7,50 (m, 3H).

[0148] Das Ausgangsmaterial 3-Carbomethoxy-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure-N-2-(4-trifluormethoxyphenyl)hydrazid wurde auf die folgende Weise dargestellt:

a. 3-Carbomethoxy-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure

[0149] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (1,0 g, 3,38 mM) in Wasser (20 ml) wurde mit einer wäßrigen Lösung von Natriumhydroxid (0,27 g, 6,75 mM) versetzt. Bei der Zugabe löste sich die Suspension auf. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang auf 60°C erwärmt. Danach wurde der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Das Produkt wurde dann mit Diethylether und Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt, wodurch man die Titelverbindung als einen rohen Feststoff (900 mg) erhielt. Dieses Material wurde durch Umkristallisieren unter Verwendung eines Essigsäureethylester/Hexan-Kolösungsmittelsystems aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung (571 mg, 60%) als einen weißen Feststoff erhielt Schmp. 296°C (Zers.); MS(CI) = 238 (M + H).
Analyse für $C_{12}H_8NO_5Cl \cdot 0{,}45CH_3CO_2CH_2CH_3 \cdot 0{,}10H_2O$:
berechnet: C, 51,30; H, 3,68; N 4,34
gefunden: C, 51,28; H, 3,62; N 3,97 ^{1}H-NMR 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

b. 3-Carbomethoxy-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure-N-2-(4-trifluormethoxyphenyl)hydrazid

[0150] Die freie Base von 4-(Trifluormethoxy)phenylhydrazin wurde aus dem Hydrochloridsalz dargestellt, indem man das in Essigsäureethylester (50 ml) suspendierte Salz (400 mg, 1,75 mM) mit 2 N Natriumhydroxid (50 ml) behandelte. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur freien Base von 4-(Trifluormethoxy)phenylhydrazin (325 mg, 1,69 mM) eingeengt. Dieses Material wurde in wasserfreies Tetrahydrofuran (5 ml) gegeben und unter einer Stickstoffatmosphäre auf 0°C abgekühlt. Parallel dazu wurde 3-Carbomethoxy-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-carbonylchlorid aus 3-Carbomethoxy-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure (121 mg, 0,43 mM) dargestellt, indem man in Thionylchlorid (4 ml)

auf 60°C erhitzte. Nach 3 Stunden wurde das rohe Säurechlorid isoliert, indem man das überschüssige Thionylchlorid abdestillierte. Das rohe 3-Carbomethoxy-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-carbonylchlorid (130 mg, 0,43 mM) wurde dann bei Raumtemperatur in wasserfreies Tetrahydrofuran (3 ml) gegeben und mittels einer Kanüle der 4-(Trifluormethoxy)phenylhydrazinlösung zugeführt. Nach 30 Minuten wurde die Reaktionsmischung in 1,0 N Salzsäure gegossen, worauf sich ein Niederschlag bildete. Der Feststoff wurde isoliert, wodurch man die Titelverbindung (185 mg, 95%) als einen schmutzigweißen Feststoff erhielt, Schmp. 346–350°C; MS 456 (M + H). ^{1}H-NMR 12,67 (s, 1H, austauschbar), 10,79 (s, 1H, austauschbar), 8,37 (br s, 1H, austauschbar), 8,13 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,61, 1,76 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,50 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,50 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H).

Beispiel 36. 7-Chlor-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1-hydroxy-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion

[0151] Eine gerührte Lösung von 3-Carbomethoxy-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure-N-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)hydrazid (2,25 g, 5,16 mM) in Methanol (1,13 l) und Methansulfonsäure (113 ml) wurde 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein brauner Niederschlag bildete. Diese Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, 16 Stunden lang gerührt und filtriert (das Filtrat wurde für die Verwendung in Beispiel 37 beiseite gestellt). Die gesammelten Feststoffe wurden mit Methanol und dann Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,153 g, 7%) als ein gelbes Pulver erhielt, Schmp. 395–396°C;
MS(CI): 404 (M + H).
Analyse für $C_{18}H_{11}Cl_2N_3O_4 \cdot 1{,}20H_2O$:
berechnet: C, 50,77; H, 3,17; N, 9,87
gefunden: C, 50,33; H, 2,87; N, 9,61 1H-NMR 13,36 (s, 1H, austauschbar), 12,50 (s, 1H, austauschbar), 8,28 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,74 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,42 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 2,42, 8,91 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,74, 8,78 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,91 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

[0152] Das Ausgangsmaterial 3-Carbomethoxy-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure-N-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)hydrazid wurde auf die folgende Weise dargestellt:

a. 3-Chlor-4-methoxyphenylhydrazin

[0153] Eine Lösung von 3-Chlor-p-anisidin-hydrochlorid (10 g, 52 mM) in Salzsäure (48 ml, 12 N) wurde auf –10°C abgekühlt. Eine Lösung von Natriumnitrit (3,56 g, 52 mM) in Wasser (19,5 ml) wurde langsam so zu dem Ansatz gegeben, daß die Temperatur –5°C nicht überschritt. Die Reaktionsmischung wurde dann 1 Stunde lang bei 0°C gerührt. Die so erhaltene Diazoniumsalzlösung wurde dann so zu einer kalten (0°C, Eisbad) Lösung von Zinnchlorid-dihydrat (44 g, 193 mM) in Salzsäure (29 ml, 12 N) gegeben, daß die Temperatur –5°C nicht überschritt. Es bildete sich eine pupurfarbene, schaumige Suspension, und die Mischung wurde nach Zugabe von Wasser (20 ml) 3 Stunden lang bei 0°C gerührt. Die pupurfarbenen Feststoffe wurden abfiltriert, mit Essigsäureethylester gewaschen und dann zu einer wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Die so erhaltene Mischung wurde mit Essigsäureethylester versetzt und geschüttelt, und die gesamte Mischung wurde zum Abtrennen unlöslicher Zinnsalze filtriert. Die gesammelten Zinnsalze wurden mit Wasser und Essigsäureethylester gewaschen. Die Essigsäureethylesterphase aus der ersten Filtration und der Essigsäureethylester aus den Waschlösungen der Zinnsalze wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wodurch man die Titelverbindung (4,49 g, 51%) als einen braunen Feststoff erhielt; MS(CI): 172 (M – 1) 1H-NMR 6,94–6,90 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 2,70, 9,00 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H).

b. 3-Carbomethoxy-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure-N-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)hydrazid

[0154] Eine Lösung von 3-Chlor-4-methoxyphenylhydrazin (4,26 g, 24,7 mM) in Tetrahydrofuran (200 ml) wurde bei 0°C mit einer Lösung von 3-Carbomethoxy-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-carbonylchlorid (3,54 g, 11,8 mM, wie in Beispiel 35b. hergestellt) in Tetrahydrofuran (100 ml) versetzt. Die so erhaltene gelbe Suspension wurde 30 Minuten lang bei 0°C gerührt und mit Wasser (200 ml) verdünnt, was eine gelbe Lösung lieferte. Diese Lösung wurde weiter mit Salzsäure (600 ml, 1 N) verdünnt, was eine beigefarbene Suspension ergab, die 1 Stunde lang gerührt wurde. Die Suspension wurde filtriert (das Filtrat wurde beiseite gestellt) und die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser und dann Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (2,30 g, 45%) als ein beigefarbenes Pulver erhielt, MS(CI): 436 (M + H), das oben in die für 7-Chlor-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1-hydroxy-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion beschriebene Synthese eingesetzt wurde.
1H-NMR 12,69 (s, 1H, austauschbar), 10,72 (s, 1H, austauschbar), 8,14 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 8,00 (br s, 1H, austauschbar), 7,76 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,28 Hz, 1H), 6,85

(dd, J = 2,28, 8,80 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

[0155] Nachdem das oben beiseitegestellte saure Filtrat fünf Tage lang gestanden hatte, bildete sich weiterer Niederschlag. Die Feststoffe wurden gesammelt, wodurch man Material (1,80 g) erhielt, das aus einer Mischung der Titelverbindung (60%), 7-Chlor-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (35%) und 7-Chlor-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1-hydroxy-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion (5%) bestand.

Beispiel 37. 7-Chlor-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0156] Das in Beispiel 36 beiseitegestellte Filtrat wurde auf ungefähr 500 ml eingeengt und mit Eiswasser (1,1 l) verdünnt, wodurch man eine hellgrüne Suspension erhielt, die 3 Stunden lang gerührt wurde. Die Suspension wurde filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden wieder in Wasser (500 ml) suspendiert und 16 Stunden lang gerührt. Diese Suspension wurde filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden nacheinander mit Wasser, Acetonitril/Ether und dann Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (1,42 g, 68%) als ein grünes Pulver erhielt, Schmp. 348–351°C; MS(CI): 404 (M + H).
Analyse für $C_{18}H_{11}Cl_2N_3O_4 \cdot 1{,}20H_2O \cdot 0{,}50CH_3SO_3H$:
berechnet: C, 46,89; H, 3,27; N, 8,87
gefunden: C, 46,54; H, 2,96; N, 8,91 1H-NMR 12,82 (br s, 1H, austauschbar), 12,05 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J = 9,01 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,37, 8,89 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 1,56, 9,01 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,89 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Beispiel 38. 7-Chlor-2-(2-methoxypyrid-5-yl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0157] Eine kalte (Eisbad), gerührte Lösung von 5-Hydrazino-2-methoxypyridin (0,839 g, 6,03 mM) in wasserfreiem THF (40 ml) wurde tropfenweise mit einer Lösung von 3-Carbomethoxy-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-carbonylchlorid (1,67 g, 5,59 mM) in THF (40 ml) versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei 0°C wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und weitere 17 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser/Essigsäureethylester (30 ml/40 ml) verdünnt, und der pH-Wert der so erhaltenen Mischung wurde durch Zugabe von 2 N Natriumhydroxid auf 4 eingestellt. Die so erhaltene Mischung wurde filtriert und der gesammelte orangefarbene Feststoff wurde dann mit warmem Methanol (10 ml) verrieben und filtriert, wobei sich die Titelverbindung (0,17 g, 5,7%) als ein brauner Feststoff abschied, Schmp. 235–237°C (Zers.); MS(CI): 371 (M + H).
Analyse für $C_{17}H_{11}ClN_4O_4 \cdot 1{,}45H_2O$
berechnet: C, 51,45; H, 3,53; N, 14,12
gefunden: C, 51,26; H, 2,95; N, 14,18 1H-NMR 12,88 (br s, 1H, austauschbar), 12,09 (br s, 1H, austauschbar), 8,34 (d, J = 2,24 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 2,24 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H).

[0158] Die Ausgangsmaterialien 3-Carbomethoxy-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-carbonylchlorid und 5-Hydrazino-2-methoxypyridin wurden auf die folgende Weise dargestellt:

a. 3-Carbomethoxy-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-carbonylchlorid

[0159] Nachdem eine Mischung von 3-Carbomethoxy-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure (1,56 g, 5,6 mM) und Thionylchlorid (5 ml, 68,5 mM) in Methylenchlorid (12 ml) 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt worden war, wurde die so erhaltene trübe Lösung zu einem Feststoff eingeengt. Dieser Rückstand wurde mit THF verdünnt und wieder eingeengt, wobei ein Feststoff zurückblieb, der nochmals mit THF versetzt und eingeengt wurde, wodurch man die rohe Titelverbindung (1,67 g, 100%) als einen cremefarbenen Feststoff erhielt.

b. 5-Hydrazino-2-methoxypyridin

[0160] Eine gerührte, kalte (–10°C) Lösung von 5-Amino-2-methoxypyridin (5,01 g, 40,4 mM) in konzentrierter Salzsäure (50 ml) wurde tropfenweise mit einer Lösung von Natriumnitrit (2,9 g, 42 mM) in Wasser (10 ml) versetzt. Nach 10 min Rühren bei –10°C wurde die Reaktionsmischung portionsweise zu einer kalten (–20°C), gerührten Lösung von Zinn(II)chlorid-dihydrat (22,9 g, 101 mM) in konzentrierter Salzsäure (15 ml) zugefügt. Die so erhaltene dicke Mischung wurde mit Wasser (10 ml) und konzentrierter Salzsäure (15 ml) verdünnt, und es wurde eine weitere Stunde lang bei –10°C gerührt. Die Mischung wurde dann filtriert, und die gesammelten Feststoffe wurden mit Ether (drei 40-ml-Portionen) gewaschen und im Vakuum getrocknet, wodurch man das

rohe Hydrochloridsalz (7,03 g, 125%) der Titelverbindung als einen rosa Feststoff erhielt. Eine Portion (3,97 g, ca. 22 mM) dieses Materials wurde in Essigsäureethylester/Ether (75 ml/25 ml) suspendiert, und die so erhaltene gerührte Suspension wurde mit 2 N Natriumhydroxid versetzt, bis ein pH-Wert von 6,5 erreicht worden war. Nach 15 min Rühren wurde die organische Phase abgetrennt, und die wäßrige Phase wurde zweimal mit 50-ml-Portionen von Essigsäureethylester/Ether (1:1) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und eingeengt, worauf die Titelverbindung (0,839 g, 27%) als ein roher Feststoff zurückblieb, der ohne weitere Aufreinigung verwendet wurde.

Beispiel 39. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0161] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)hydrazid (3,0 g, 7,2 mM) und den Feststoffen (0,6 g, 1,6 mM einer aus 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion und 6-Chlor-2-(4-methoxy-2-methylanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion bestehenden Mischung), die aus dem in Beispiel 1a) unten beschriebenen eingeengten Filtrat gewonnen worden waren, in Methanol (500 ml) wurde mit Methansulfonsäure (50 ml) versetzt, und die so erhaltene bernsteinfarbene Suspension wurde 7 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die so erhaltene Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 600 ml Eiswasser zu einer beigefarbenen Suspension verdünnt. Nach 2 Stunden Rühren wurde die Suspension filtriert, wodurch man einen Feststoff (2,8 g, 100%) erhielt. Durch Umkristallisieren dieses Materials aus kochendem Methanol (500 ml) erhielt man die Titelverbindung als ein weißes Pulver (1,7 g, 61%), Schmp. 354–356°C.
Analyse für $C_{19}H_{14}ClN_3O_4 \cdot 1{,}5H_2O \cdot 0{,}2CH_3OH \cdot 0{,}2(C_2H_5)_2O$: berechnet: C, 55,60; H, 4,62; N, 9,73 gefunden: C, 55,25; H, 4,35; N, 9,60
1H-NMR (DMSO-d6): 12,74 (br s, 1H, austauschbar), 12,00 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

[0162] Das Ausgangsmaterial 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)hydrazid wurde auf die folgende Weise dargestellt:

a) 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)hydrazid

[0163] 4-Methoxy-2-methylphenylhydrazin-hydrochlorid (4,7 g, 25 mM) wurde zwischen Diethylether (300 ml) und 2 N Natriumhydroxid (50 ml) verteilt. Die Etherphase wurde abgetrennt, und die wäßrige Phase wurde mit einer weiteren Portion Ether (300 ml) extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt, worauf das freie Hydrazin als ein gelbes Pulver zurückblieb. Dieses Hydrazin wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (180 ml) gelöst. Nachdem die so erhaltene bernsteinfarbene Lösung auf 0°C abgekühlt worden war, wurde eine Lösung von 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonylchlorid (3,0 g, 10,0 mM) in THF (90 ml) im Verlauf von 15 Minuten zugetropft. Nach Ende der Zugabe wurde die so erhaltene gelbe Suspension 30 Minuten lang bei 0°C und dann 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von 200 g Wasser/Eis und anschließend 500 ml kalter 1 N Salzsäure gequencht. Die so erhaltene gelbe Suspension wurde 1 Stunde lang gerührt, und die gelben Feststoffe wurden durch Filtrieren gesammelt, mit Wasser und dann Ether gewaschen und an der Luft getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als ein weißes Pulver (3,3 g, 79%) erhielt. Das Filtrat wurde teilweise eingeengt, so daß das meiste THF entfernt wurde, und die so erhaltene Suspension wurde filtriert, was weitere ~0,6 g an Feststoffen bestehend aus (HPLC-Analyse) 35% 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion und 65% 6-Chlor-2-(4-methoxy-2-methylanilino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-1,3,9-trion lieferte.

[0164] Das in Beispiel 39a verwendete 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonylchlorid wurde auf die folgende Weise dargestellt:

b) 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonylchlorid

[0165] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure (dargestellt aus dem Diester) (35,0 g, 0,124 M) in alkoholfreiem Chloroform (850 ml) wurde unter Stickstoff in einer Portion mit Thionylchlorid (60,3 g, 37 ml, 0,507 M) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde unter Rückfluß erhitzt, bis alles gelöst war (1,5 Stunden). Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung an

einem Rotationsverdampfer (Badtemperatur = 25°C) zu einem beigefarbenen Feststoff eingeengt. Dieses Material wurde im Vakuum bei Raumtemperatur zwei Tage lang getrocknet, was das im Titel genannte Säurechlorid (34,7 g, 93,2%) als einen beigefarbenen Feststoff lieferte.

[0166] Das in Beispiel 39a verwendete 2-Methyl-4-methoxyphenylhydrazin-hydrochlorid wurde auf die folgende Weise dargestellt:

c) 2-Methyl-4-methoxyphenylhydrazin-hydrochlorid

[0167] Eine Lösung von Natriumnitrat (5,60 g, 81,2 mM) in Wasser (56 ml) wurde im Verlauf von 20 Minuten zu einer mechanisch gerührten Suspension von 2-Methyl-4-methoxyanilin (10,42 ml, 81,0 mM) in einer auf –5°C gehaltenen Mischung von 12 N HCl (60 ml) und Wasser (64 ml) gegeben. Die dunkle Lösung wurde im Verlauf von 15 Minuten auf –15°C abgekühlt und im Verlauf von 30 Minuten mit einer Lösung von $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (53,3 g, 236,2 mM) in 12 N HCl (36 ml) versetzt, wobei die Temperatur zwischen –15 und –10°C gehalten wurde. Die rosafarbene Suspension wurde 30 Minuten lang bei –15°C gerührt und tropfenweise mit Ethanol (25 ml) versetzt. Die Suspension wurde 3 Stunden lang bei –15°C gerührt und unter N_2(g) filtriert. Die Filtration wurde bei –10°C (ummantelter Trichter) durchgeführt und dauerte 2 Stunden. Der Filterkuchen wurde trockengesaugt und mit 50% Ethanol/Ether (200 ml) und Ether (500 ml) gewaschen. Der Feststoff wurde 20 Stunden lang unter einem N_2(g)-Strom getrocknet, wodurch man das Hydrochloridsalz der Titelverbindung (8,60 g, 56%) als ein graues Pulver erhielt, Schmp. = 107°C (Zers.); MS(CI): 152 (M + H).
Analyse für $C_8H_{12}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$:
berechnet: C, 46,49; H, 7,32; N, 13,55
gefunden: C, 46,46; H, 6,92; N, 13,00
300 MHz 1H-NMR (DMSO-d6): 10,01 (s, 3H, austauschbar), 7,48 (br s, 1H, austauschbar), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77–6,74 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Beispiel 39(2)

[0168] Eine alternative Synthese von 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)hydrazid ist unten angegeben.

[0169] 4-Methoxy-2-methylphenylhydrazin-hydrochlorid (11,38 g, 60,32 mM) wurde unter Argon in trockenem Tetrahydrofuran (264 ml) suspendiert und mit 2,6-Lutidin (14,06 ml, 120,6 mM) versetzt. Diese Reaktionsmischung wurde in einem Eisbad gekühlt und so mit einer Lösung von 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonylchlorid (18,14 g, 60,32 mM) in THF (328 ml) versetzt, daß die Temperatur der Umsetzung bei 2–5°C blieb. Nach Ende der Zugabe wurde die Reaktionsmischung 25 Minuten lang bei 0–2°C gerührt und dann unter Rühren zu eiskalter 1,0 N HCl (1300 ml) gegeben. Es wurde noch mehrere Stunden lang weitergerührt, bis die Mischung zu einer freifließenden Suspension wurde. Die Feststoffe wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet, wodurch man die Titelverbindung (17,57 g, 70%) als einen beigefarbenen Feststoff erhielt, der unter Standardbedingungen zur Titelverbindung (39) cyclisiert wurde.

[0170] Anmerkung: Bei der obigen Vorschrift kann man anstelle von 2,6-Lutidin-(2,6-dimethylpyridin)2,6-Di-tert.-butylpyridin verwenden.

Beispiel 40. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion, N-Methylglucaminsalz

[0171] 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (0,45 g, 1,17 mM) wurde in Methanol (20 ml) gerührt und mit N-Methyl-D-glucamin (0,23 g, 1,17 mM) versetzt, was eine klare gelbe Lösung ergab. Diese Lösung wurde eingeengt und der Rückstand wurde in Wasser (20 ml) gelöst, was eine gelbe Lösung lieferte. Diese Lösung wurde über eine Gellman 0,45 um Acrodisc filtriert und zu einem gelben Rückstand eingeengt. Der Rückstand wurde mit 2-Propanol (20 ml) verrieben, was eine gelbe Suspension lieferte. Die Feststoffe wurden gesammelt und mit 2-Propanol gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,20 g, 29%) als ein gelbes Pulver erhielt, Schmp. = 177°C (Zers.).
Analyse für $C_{19}H_{14}ClN_3O_4 \cdot C_7H_{18}NO_5 \cdot 1{,}5H_2O$:
berechnet: C, 51,53; H, 5,65; N, 9,24
gefunden: C, 51,17; H, 5,28; N, 8,88
300 MHz 1H-NMR (DMSO-d6): 8,14 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (br m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,65–3,56 (m, 2H), 3,48–3,38 (m, 3H), 2,95–2,87 (m, 2H), 2,51–2,46 (m, 3H), 2,02 (s, 3H).

Beispiel 41. 7-Chlor-3-(4-chlor-2-methylphenyl)-1-hydroxy-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion

[0172] 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(4-chlor-2-methylphenyl)hydrazid (2,00 g, 4,76 mM) wurde in Methanol (1,0 l) suspendiert und unter gutem Rühren unter schnellem Zutropfen mit Methansulfonsäure (100 ml) versetzt. Die so erhaltene gelbe Suspension wurde vier Tage lang unter Rückfluß erhitzt, was eine orangefarbene Lösung lieferte. Methanol (500 ml) wurde abdestilliert und die eingeengte Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, was eine gelbe Suspension ergab. Diese Suspension wurde filtriert (das Filtrat wurde für die Verwendung in Beispiel 42 beiseite gestellt). Die gesammelten Feststoffe wurden mit Methanol und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,72 g, 39%) als ein gelbes Pulver erhielt, Schmp. 336–339°C; MS(CI): 388 (M + H).
Analyse für $C_{18}H_{11}Cl_2N_3O_3 \cdot 1{,}15H_2O$:
berechnet: C, 52,87; H, 3,27; N, 10,28
gefunden: C, 52,51; H, 2,87; N, 10,12
300 MHz 1H-NMR (DMSO-d6): 13,40 (s, 1H, austauschbar), 12,55 (s, 1H, austauschbar), 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

Beispiel 42. 7-Chlor-2-(4-chlor-2-methylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0173] Das in Beispiel 41 beiseitegestellte Filtrat wurde mit Wasser (1,0 l) verdünnt, und die so erhaltene Suspension wurde 2 Stunden lang gerührt. Die Feststoffe wurden gesammelt und mit Wasser und dann Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung (0,54 g, 29%) als ein schmutzigweißes Pulver erhielt, Schmp. 355–357°C; MS(CI): 388 (M + H).
Analyse für $C_{18}H_{11}Cl_2N_3O_3 \cdot 0{,}20H_2O$:
berechnet: C, 55,18; H, 2,93; N, 10,72
gefunden: C, 55,00; H, 2,62; N, 10,66
300 MHz 1H-NMR (DMSO-d6): 12,84 (br s, 1H, austauschbar), 12,07 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,47–7,33 (m, 4H), 2,12 (s, 3H).

Beispiel 42a.

[0174] Alternativ dazu wurde die Titelverbindung nach der folgenden, allgemein in Schema 6 beschriebenen Vorschrift und unter Bedingungen ähnlich den in Beispiel 82 beschriebenen dargestellt, wobei eine gerührte Suspension von 2-Pyrrolidinocarbamid-7-chlor-4-hydroxychinolin-3-carbonsäure in THF mit DCC versetzt wurde. Die obige Suspension wurde sofort mit einer THF-Lösung von N-t.-Butoxycarbonyl-N'-4-chlor-2-methylphenylhydrazin versetzt.

[0175] Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ende der Kupplung (nach Kontrolle mit einem geeigneten chromatographischen Verfahren – z.B. TLC oder HPLC) wurde das Harnstoff-Nebenprodukt durch Vakuumfiltration entfernt. Teilweise Aufreinigung durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 5% Methanol/CH_2Cl_2 lieferte das gewünschte Hydrazid. Das in THF suspendierte Hydrazid wurde mit Methansulfonsäure versetzt. Der Ansatz wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann in Eiswasser gegossen. Der so erhaltene Niederschlag wurde isoliert, getrocknet und mit Methanol verrieben/ultraschallbehandelt und isoliert, wodurch man die Titelverbindung erhielt.

[0176] Das Ausgangsmaterial 2-Pyrrolidinocarbamid-7-chlor-4-hydroxychinolin-3-carbonsäure und verwandte Ausgangsmaterialien wurden nach den für die Beispiele 82a und b (unten) beschriebenen Vorschriften dargestellt.

[0177] Das Ausgangsmaterial N-t.-Butoxycarbonyl-N^1-4-chlor-2-methylphenylhydrazin wurde auf die folgende Weise dargestellt:
Eine Suspension von 4-Chlor-2-methylphenylhydrazin (992 mg, 6,33 mM) und Kaliumcarbonat (1,448, 10,4 mM) in gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung (12 ml) wurde mit einer Lösung von Dikohlensäuredi-t.-butylester (1,52 g, 6,96 mM) in THF (24 ml) versetzt. Nach 2,5 Stunden wurde die Mischung zwischen Diethylether und der wäßrigen Phase verteilt. Die organischen Extrakte wurden vereinigt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das rohe Material wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 25% Diethylether-Hexan als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung (1,56 g, 96%) als einen beigefarbenen Feststoff erhielt, MS(CI): 256, (M). 300 MHz H-NMR (DMSO-d6); 8,81 (br S, 1H), 7,17 (br S, 1H), 7,00–7,08 (m, 2H), 6,55–6,62 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Beispiel 43. 7-Chlor-2-(2,4-dimethylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0178] 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(2,4-dimethylphenyl)hydrazid (3,80 g, 9,50 mM) wurde in Methanol (330 ml) suspendiert und unter gutem Rühren schnell tropfenweise mit Methansulfonsäure (83 ml) versetzt. Die so erhaltene orangefarbene Suspension wurde 20 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, was eine bernsteinfarbene Lösung lieferte. Diese Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und tropfenweise mit Wasser (75 ml) versetzt, was eine gelbe Suspension ergab, die 2 Stunden lang gerührt wurde. Die Feststoffe wurden abfiltriert und das Filtrat wurde mit Wasser (300 ml) verdünnt, was eine gelbe Suspension lieferte, die 20 Stunden lang gerührt wurde. Die Feststoffe wurden gesammelt und mit Wasser, Methanol/Ether und dann Ether gewaschen, was die rohe Titelverbindung (1,80 g) ergab. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhielt man die Titelverbindung (0,58 g, 17%) als ein beigefarbenes Pulver, Schmp. = 349–351°C; MS(CI): 368 (M + H).
Analyse für $C_{19}H_{14}ClN_3O_3 \cdot H_2O \cdot 0{,}5CH_3OH$:
berechnet: C, 56,25; H, 4,34; N, 10,06
gefunden: C, 56,01; H, 4,36; N, 9,90
300 MHz 1H-NMR (DMSO-d6): 12,72 (br s, 1H, austauschbar), 12,02 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,18 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

[0179] Das Hydrazid-Ausgangsmaterial wurde aus dem entsprechenden Säurechlorid dargestellt, das aus dem entsprechenden Diester hergestellt worden war.

Beispiel 43a

[0180] Alternativ dazu wurde die Titelverbindung nach der in 42a beschriebenen allgemeinen Vorschrift dargestellt, wobei allerdings das entsprechende N-t.-Butoxycarbonyl-N'-2,4-dimethylphenylhydrazin verwendet wurde, das wie in 42a beschrieben hergestellt wurde, wobei allerdings 2,4-Dimethylphenylhydrazin mit Dikohlensäuredi-t.-butylester umgesetzt wurde.

Beispiel 44. 7-Chlor-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0181] 7-Chlor-4-hydroxy-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (1,00 g, 2,50 mM) wurde in 48%iger HBr (40 ml) 6 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, was eine orangefarbene Suspension lieferte. Die Hitzequelle wurde entfernt, und die noch warme Suspension wurde filtriert. Die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser und dann Ether gewaschen, was das Rohprodukt (0,94 g) als ein gelbes Pulver ergab. Dieses Material wurde aus Methanol (600 ml) unter Rückfluß umkristallisiert, wodurch man die Titelverbindung (0,63 g, 68%) als ein gelbes Pulver erhielt, Schmp. = 269–272°C; MS(CI): 372 (M + H).
Analyse für $C_{17}H_{10}ClN_3O_5 \cdot 0{,}5H_2O \cdot 0{,}75CH_3OH$:
berechnet: C, 52,67; H, 3,49; N, 10,38
gefunden: C, 52,66; H, 3,64; N, 10,14
300 MHz 1H-NMR (DMSO-d6): 12,67 (br s, 1H, austauschbar), 11,97 (br s, 1H, austauschbar), 9,19 (br s, 1H, austauschbar), 9,10 (br s, 1H, austauschbar), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89–6,73 (m, 3H).

[0182] Das Ausgangsmaterial 7-Chlor-4-hydroxy-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion wurde wie in Beispiel 45 beschrieben dargestellt.

Beispiel 45. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0183] 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonylchlorid (7,00 g, 23,3 mM) wurde in Tetrahydrofuran (210 ml) gelöst und im Verlauf von 20 Minuten unter Rühren tropfenweise zu einer kalten (0°C) Lösung von 3,4-Dimethoxyphenylhydrazin (9,80 g, 58,3 mM) in Tetrahydrofuran (420 ml) gegeben. Die so erhaltene braune Suspension wurde 30 Minuten lang bei 0°C und 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer Aufschlämmung von Eis/Wasser (450 ml) und dann mit 1 N HCl (1,2 l) versetzt, und die braune Suspension wurde 1 Stunde lang gerührt. Die Feststoffe wurden abfiltriert und mit Wasser und dann Ether gewaschen, was 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(2,4-dimethoxyphenyl)hydrazid (15 g, naß) lieferte. Filtrat und Waschlösungen wurden vereinigt und zum Entfernen des THF teilweise eingeengt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Dieser Niederschlag wurde gesammelt und mit Wasser und dann Ether gewaschen, was die rohe Titelverbindung (2,00 g) lieferte. Durch Umkristallisieren dieses Rohprodukts aus Methanol (500 ml) unter Rückfluß erhielt man die Titelverbindung

(0,98 g, 10%) als ein beigefarbenes Pulver, Schmp. = 334–336°C; MS(CI): 400 (M + H).
Analyse für $C_{19}H_{14}ClN_3O_5 \cdot CH_3OH$:
berechnet: C, 55,63; H, 4,20; N, 9,73
gefunden: C, 55,27; H, 4,31; N, 9,56
300 MHz 1H-NMR (DMSO-d6): 12,75 (s, 1H, austauschbar), 12,01 (s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (S, 1H), 7,03 (S, 2H), 3,80 (S, 3H), 3,76 (S, 3H).

Beispiel 46. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methylthioethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0184] Eine Suspension von Natriumthiomethanolat (230 mg, 3,2 mM) in Dimethylformamid (20 ml) wurde in einer Portion mit 2-(2-Bromethyl)-7-chlor-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (0,4 g, 1,08 mM, Beispiel 4a) als trockenes Pulver versetzt. Diese Mischung wurde etwa drei Stunden lang unter leichtem Rückfluß erwärmt. Dann wurde die Hitzequelle entfernt, und die Reaktionsmischung wurde in eiskalte 1,2 N HCl (100 ml) gegossen und etwa eine Stunde lang gerührt. Der so erhaltene Niederschlag wurde im Vakuum filtriert, mit Wasser und Ether gewaschen und dann im Vakuum bei 50°C getrocknet, was 330 mg (91%) der Titelverbindung als ein schutzigweißes Pulver lieferte. Schmp. = 275–277°C; MS: 338 (M + 1).
Analyse für $C_{14}H_{12}ClN_3O_3S$
berechnet: C, 49,78; H, 3,58; N, 12,44
gefunden: C, 49,73; H, 3,73; N, 12,30
NMR: 2,11 (s, 3H), 2,79 (t, 2H, J = 7,13 Hz), 4,09 (t, 2H, J = 7,08 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 8,59, 1,6 Hz), 8,57 (d, 1H, J = 1,77 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 8,64 Hz), 11,8 (br s, 1H), 12,64 (br s, 1H).

Beispiel 47. 7,9-Dichlor-2-(2,4-dimethylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0185] Eine gerührte Suspension von 5,7-Dichlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(2,4-dimethylphenyl)hydrazid (3,60 g, 8,31 mM) in Methanol (151 ml) wurde langsam mit Methansulfonsäure (7,2 ml) versetzt, und die so erhaltene Mischung wurde unter Rückfluß erhitzt. Nach 2 Stunden unter Rückfluß wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann zum Abtrennen der ausgefallenen Feststoffe filtriert. Das Filtrat wurde mit Wasser (150 ml) verdünnt, worauf sich ein weißer Niederschlag bildete. Diese Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, und die Feststoffe wurden durch Filtrieren gesammelt, dann mit Wasser und Ether gewaschen und an der Luft getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als ein weißes Pulver (2,78 g, 84%) erhielt, Schmp. 335–336°C; MS(CI): 402 (M + H).
Analyse für $C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_3 \cdot 0{,}2H_2O$
berechnet: C, 56,25; H, 3,37; N, 10,09
gefunden: C, 56,23; H, 3,33; N, 10,35 NMR: 12,73 (br s, 1H, austauschbar), 11,92 (br s, 1H, austauschbar), 8,03 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,17–7,08 (m, 3H), 2,32 (s, 1H), 2,06 (s, 1H).

[0186] Das Ausgangsmaterial 5,7-Dichlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(2,4-dimethylphenyl)hydrazid wurde auf die folgende Weise dargestellt:

a) 3-Carbomethoxy-5,7-dichlor-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure.

[0187] Eine gerührte Suspension von 5,7-Dichlor-4-hydroxychinolin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (4,0 g, 12,2 mM) in Wasser (72 ml) wurde mit einer wäßrigen Lösung von Natriumhydroxid (0,97 g, 24,2 mM in 22 ml Wasser) versetzt. Die Feststoffe gingen sofort in Lösung, und die so erhaltene Lösung wurde 30 min bei 55°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde dann langsam auf 20°C abgekühlt und durch Zugabe von 6 N Salzsäure (4 ml) angesäuert, wobei die Temperatur unter 20°C gehalten wurde. Es bildete sich ein Niederschlag und, nachdem die Suspension 2 Stunden lang gerührt worden war, wurde die Mischung filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden nacheinander mit Wasser, Ether/Methanol, und Ether gewaschen. Durch Trocknen an der Luft erhielt man die Titelverbindung (2,82 g, 74%) als einen beigefarbenen Feststoff. Eine analytische Probe der Titelverbindung wurde durch Umkristallisieren eines kleinen Teils des isolierten Feststoffs aus Essigsäureethylester erhalten, was einen beigefarbenen Feststoff ergab, Schmp. 339–340°C; MS(CI): 315 (M + H).
Analyse für $C_{12}H_7Cl_2N_3O_5N$
berechnet: C, 45,6; H, 2,23; N, 4,43
gefunden: C, 45,78; H, 2,43; N, 4,52 1H-NMR (MeOD): 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

b) 3-Carbomethoxy-5,7-dichlor-4-hydroxychinolin-2-carbonylchlorid

[0188] Thionylchlorid (1,50 g, 12,6 mM) wurde zu einer gerührten Suspension von 3-Carbomethoxy-5,7-dichlor-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure (1,0 g, 3,17 mM) in ethanolfreiem Chloroform (25 ml) gegeben. Die so erhaltene Suspension wurde 5 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, wobei alles in Lösung ging. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann eingeengt, wodurch das im Titel genannte Säurechlorid (0,88 g, 83%) als ein beigefarbener Feststoff zurückblieb. Dieses Material wurde so wie es war für die Bildung des Säurehydrazids verwendet.

c) 5,7-Dichlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(2,4-dimethylphenyl)hydrazid

[0189] 3-Carbomethoxy-5,7-dichlor-4-hydroxychinolin-2-carbonylchlorid (3,65 g, 11,0 mM) wurde in Tetrahydrofuran (274 ml) gelöst und unter Rühren tropfenweise zu einer gekühlten (0°C) Lösung von 2,4-Dimethylphenylhydrazin (3,13 g, 23,0 mM) in Tetrahydrofuran (172 ml) gegeben. Es bildete sich langsam eine rotbraune Suspension, und die so erhaltene Mischung wurde 30 min bei 0°C gerührt. Die Umsetzung wurde durch Zugabe von kaltem Wasser (223 ml) und dann 1 N HCl (669 ml) gequencht. Die so erhaltene Mischung wurde 1 Stunde lang gerührt und dann zum Abtrennen der ausgefallenen Feststoffe filtriert. Die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser und dann Ether gewaschen, wodurch man nach dem Trocknen an der Luft die Titelverbindung (3,60 g, 76%) als ein weißes Pulver erhielt; MS(CI): 434 (M + H).
1H-NMR (DMSO-d6): 12,55 (br s, 1H, austauschbar), 10,67 (br s, 1H, austauschbar), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,19 (br s, austauschbar, 1H), 6,91–6,76 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,19 (s, 6H).

Beispiel 48. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion-Natriumsalz.

[0190] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (2,00 g, 5,22 mM) in 0,1 N Natriumhydroxid (52,2 ml, 5,22 mM) wurde mit Wasser (100 ml) und Methanol (3 ml) versetzt. Nach kurzer Ultraschallbehandlung gingen die Feststoffe in Lösung, und die so erhaltene Lösung wurde über eine Gelman Glass Acrodisc-Fritte (0,45 um) filtriert und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde mit Isopropanol (100 ml) verrieben und zum Abtrennen der Feststoffe filtriert. Die Feststoffe wurden mehrmals mit Isopropanol gewaschen und dann über Nacht im Vakuum bei 100°C getrocknet, wodurch man die Titelverbindung (1,64 g, 78%) als ein gelbes Pulver erhielt, Schmp. 356°C (Zers.).
Analyse für $C_{19}H_{13}ClN_3O_4 \cdot 1{,}0Na \cdot 0{,}02(CH_3)_2CHOH \cdot 1{,}8H_2O$
berechnet: C, 52,10; H, 3,84; N, 9,56
gefunden: C, 52,10; H, 3,71; N, 9,40 1H-NMR (DMSO-d6): 8,15–8,17 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83–6,76 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Beispiel 49. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion-Cholinsalz.

[0191] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (400 mg, 1,03 mM) in Methanol (4 ml) wurde mit Cholinhydroxid (45 Gew.-% in Methanol, 295,6 µl, 1,03 mM) versetzt. Nach kurzer Ultraschallbehandlung gingen die Feststoffe in Lösung, und die so erhaltene Lösung wurde zusammen mit weiterem Methanol (8 ml) über einen Gelman Glass Acrodisc-Filter (0,45 um) filtriert. Das Filtrat wurde zur Trockne eingeengt und das verbliebene Öl wurde mit Isopropanol (15 ml) und Ethanol (8 ml) gerührt, worauf die Kristallisation einsetzte. Die Feststoffe wurden gesammelt und über Nacht im Vakuum bei 100°C getrocknet, wodurch man die Titelverbindung (411 mg, 81%) als einen gelben Feststoff erhielt, Schmp. 229–230°C.
Analyse für $C_{19}H_{13}ClN_3O_4 \cdot C_5H_{14}NO \cdot 1{,}1H_2O$
berechnet: C, 56,88; H, 5,81; N, 11,06
gefunden: C, 56,91; H, 5,47; N, 10,98 1H-NMR (DMSO-d6): 8,09–8,12 (m, 2H), 7,31 (dd, J-8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, j = 8,5 Hz, 1H), 6,75–6,82 (m, 2H), 3,80–3,85 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,37–3,40 (m, 2H), 3,09 (s, 9H), 2,04 (2, 3H).

Beispiel 50. 2-(4-Benzyloxyphenyl)-7-chlor-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion-Cholinsalz.

[0192] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(4-benzyloxyphenyl)hydrazid (1,19 g, 2,50 mM) in Methanol (50 ml) wurde mit Methansulfonsäure (2,4

ml) versetzt, und die so erhaltene Mischung wurde 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden mit Ether gewaschen und an der Luft getrocknet, wodurch man 900 mg an Material erhielt, das für eine weitere Aufreinigung beiseite gestellt wurde. Das Filtrat wurde mit dem gleichen Volumen an Wasser verdünnt und die so erhaltene Suspension wurde nach 30 min Rühren filtriert; die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser und Ether gewaschen und an der Luft getrocknet, wodurch man die Titelverbindung (151,8 mg) in Form der freien Säure erhielt. Die zunächst gesammelten und beiseitegestellten Feststoffe (900 mg) wurden umkristallisiert, indem man sie in einer heißen Mischung aus Methanol (3,8 l) und Methansulfonsäure (63 ml) löste und dann auf Raumtemperatur abkühlen ließ. Die so erhaltene Suspension wurde zum Entfernen eines Niederschlags filtriert, und das Filtrat wurde mit dem gleichen Volumen an Wasser verdünnt und über Nacht gerührt. Der so erhaltene gebildete Niederschlag wurde gesammelt, mit Wasser und Ether gewaschen und dann an der Luft getrocknet, wodurch man die Titelverbindung (422,2 mg) in Form der freien Säure erhielt (vereinigte Gesamtausbeute an Titelverbindung in Form der freien Säure: 574 mg, 52%); MS(CI): 446 (M + H).
300 MHz 1H-NMR (DMSO-d6): 12,71 (br s, 1H, austauschbar), 11,98 (br s, 1H, austauschbar), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,47–7,32 (m, 9H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H).

[0193] Eine gerührte Suspension von 2-(4-Benzyloxyphenyl)-7-chlor-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (515 mg, 1,16 mM) in Methanol (77 ml) wurde mit Cholinhydroxid (45 Gew.-% in Methanol, 0,36 ml, 1,28 mM) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde filtriert, um eine kleine Menge feiner Feststoffe abzutrennen, und das Filtrat wurde eingeengt, worauf ein öliger Rückstand zurückblieb. Dieser Rückstand wurde mit Toluol (70 ml) verdünnt und eingeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol/Ethanol (70 ml/20 ml) verdünnt und eingeengt. Der Rückstand wurde mit einer letzten Portion Toluol (70 ml) verdünnt und eingeengt, worauf man das Cholinsalz der Titelverbindung (640 mg, 99%) als einen gelbgrünen Feststoff erhielt, Schmp. 304–306°C; MS(FAB): 446 (M + 1), 444 (M – 1). Analyse für $C_{24}H_{16}ClN_3O_4 \cdot 0{,}5H_2O \cdot 1{,}0C_5H_{14}NO$ berechnet: C, 61,95; H, 5,43; N, 9,89 gefunden: C, 62,31; H, 5,59; N, 10,02 300 MHz 1H-NMR (DMSO-d6): 8,11–8,09 (m, 2H), 7,48–7,28 (m, 8H), 7,00 (d, J = 8,88 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,83 (br s, 2H), 3,39 (br s, 2H), 3,09 (s, 9H)

a) 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(4-benzyloxyphenyl)hydrazid

[0194] Das in Beispiel 50 verwendete 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(4-benzyloxyphenyl)hydrazid wurde nach der in Beispiel 41 angewendeten Vorschrift dargestellt, wobei allerdings 4-Benzyloxyphenylhydrazin anstelle von 4-Chlor-2-methylphenylhydrazin verwendet wurde.

Beispiel 51. 7-Chlor-2-(2,4-dichlorphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0195] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(2,4-dichlorphenyl)hydrazid (3,00 g, 6,81 mM) in Methanol (1500 ml) wurde mit Methansulfonsäure (150 ml) versetzt. Die so erhaltene Suspension wurde 9 Tage lang unter Rückfluß erhitzt, und die so erhaltene Lösung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit einem Rotationsverdampfer auf die Hälfte ihres ursprünglichen Volumens eingeengt. Die so erhaltene Suspension wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt und zum Abtrennen der Feststoffe filtriert. Das Filtrat wurde mit dem gleichen Volumen an Wasser verdünnt, worauf sich ein Niederschlag bildete. Diese Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Die gesammelten Feststoffe wurden mit Ether gewaschen und dann in Methanol (500 ml) suspendiert und 5 min ultraschallbehandelt. Die so erhaltene Mischung wurde zum Abtrennen der Feststoffe filtriert, und das Filtrat wurde eingeengt. Der Rückstand wurde in Ether suspendiert und filtriert. Die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser und Ether gewaschen und dann an der Luft getrocknet, wodurch man die Titelverbindung (198,5 mg, 7%) als einen gelben Feststoff erhielt, Schmp. 360–361°C; MS(CI): 408 (M + H).
Analyse für $C_{17}H_8Cl_3N_3O_3 \cdot 0{,}2H_2O \cdot 0{,}10\ CH_3SO_3H$
berechnet: C, 49,02; H, 2,35; N, 9,75
gefunden: C, 48,69; H, 2,10; N, 9,96
300-MHz 1H-NMR (DMSO-d6): 12,99 (br s, 1H, austauschbar), 12,12 (br s, 1H, austauschbar), 8,15 (d, J = 8,67 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,02 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,47 (dd, J = 1,61, 8,63 Hz, 1H)

a) 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(2,4-dichlorphenyl)hydrazid

[0196] Das in Beispiel 51 verwendete 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(2,4-dichlorphenyl)hydrazid wurde nach der in Beispiel 41a angewendeten Vorschrift dargestellt, wobei allerdings 2,4-Dichlorphenylhydrazin anstelle von 4-Chlor-2-methylphenylhydrazin verwendet wurde.

Beispiel 52. 7-Chlor-3-(2,4-dichlorphenyl)-1-hydroxy-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion

[0197] Eine gerührte Suspension von 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(2,4-dichlorphenyl)hydrazid (1,28 g, 2,92 mM) in Methanol (645 ml) wurde mit Methansulfonsäure (65 ml) versetzt. Die so erhaltene Suspension wurde 10 Tage lang unter Rückfluß erhitzt und die so erhaltene Lösung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt, worauf sich ein Niederschlag bildete. Die Mischung wurde zum Abtrennen der Feststoffe filtriert und das Filtrat wurde mit Wasser (300 ml) verdünnt, worauf sich ein weiterer Niederschlag bildete. Dieser Niederschlag wurde gesammelt und getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als einen gelben Feststoff (266,5 mg, 22%) erhielt, Schmp. 342–343°C; MS(CI): 408 (M + H).
Analyse für $C_{17}H_8Cl_3N_3O_3 \cdot 0{,}1CH_3SO_3H \cdot 0{,}2H_2O$
berechnet: C, 48,73; H, 2,16; N, 9,95
gefunden: C, 48,69; H, 2,10; N, 9,96
300-MHz 1H-NMR (DMSO-d6): 13,50 (br s, 1H, austauschbar), 8,29 (d, J = 8,76 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 7,70–7,61 (m, 3H).

a) 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(2,4-dichlorphenyl)hydrazid

[0198] Das in Beispiel 52 verwendete 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-2-(2,4-dichlorphenyl)hydrazid wurde nach der in Beispiel 51 angewendeten Vorschrift dargestellt.

Beispiel 53. 7-Chlor-4-hydroxy-2-[2-(4-methoxyanilino)ethyl]-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0199] 2-(2-Bromethyl)-7-chlor-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (1,00 g, 2,7 mM, dargestellt in Beispiel 4a), und p-Anisidin (1,33 g, 10,8 mM) wurden in DMF (20 ml) gerührt und 1,5 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, was eine braune Lösung lieferte. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ether (80 ml) versetzt, was eine dunkle Suspension ergab. Die Suspension wurde zwei Stunden lang gerührt und filtriert. Die gesammelten Feststoffe wurden mit Ether (150 ml) gewaschen, wodurch man die Titelverbindung als ein beigefarbenes Pulver (1,17 g, 60%) erhielt, Schmp. 239–241°C; MS(CI): 413.
Analyse für $C_{20}H_{17}ClN_4O_4 \cdot HBr \cdot 3{,}0C_3H_7NO \cdot 0{,}5H_2O$:
berechnet: C, 48,24; H, 5,58; N, 13,58
gefunden: C, 47,80; H, 5,20; N, 13,93
300 MHz 1H-NMR (DMSO-d6): 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,27 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Beispiel 54. 7-Chlor-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0200] 7-Chlor-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (zuvor in Beispiel 37 dargestellt, 1,00 g, 2,47 mM) wurde in Methansulfonsäure (20 ml) gerührt, was eine schwarze Lösung lieferte. Diese Lösung wurde 6 Stunden lang auf 145°C erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Wasser (60 ml) wurde zugesetzt, worauf sich eine beigefarbene Suspension bildete, die 3 Stunden lang gerührt und filtriert wurde. Die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung als ein goldfarbenes Pulver (0,98 g, 76%) erhielt, Schmp. 350–353°C; MS(CI): 390.
Analyse für $C_{17}H_9Cl_2N_3O_4 \cdot H_2O \cdot 1{,}2CH_3SO_3H$:
berechnet: C, 41,76; H, 3,04; N, 8,02
gefunden: C, 41,74; H, 2,76; N, 7,68
300 MHz 1H-NMR (d6-DMSO): 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 2,2, 8,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

Beispiel 55. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0201] 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (1,00 g, 2,61 mM) wurde in Methansulfonsäure (10 ml) gerührt, was eine braune Lösung lieferte. Diese Lösung wurde 3 Stunden lang auf 150°C erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die abgekühlte Lösung wurde unter Rühren tropfenweise zu Wasser (50 ml) gegeben, was eine graue Suspension ergab, die 20 Stunden lang gerührt und filtriert wurde. Die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser gewaschen und dann in Wasser (50 ml) suspendiert. Diese Suspension wurde mit Cholinhydroxidlösung (2 ml, 45 Gew.-% in Methanol) ver-

setzt, worauf die Feststoffe in Lösung gingen und sich eine braune Lösung bildete. Diese Lösung wurde 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt, weitere Cholinhydroxidlösung (2 ml) wurde zugegeben, und die Lösung wurde 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 1 N HCl auf einen pH-Wert von 1 angesäuert, wodurch man eine braune Suspension erhielt. Die Suspension wurde filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser gewaschen, was einen braunen Feststoff lieferte. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus heißem Methanol erhielt man die Titelverbindung als ein schmutzigweißes Pulver (0,35 g, 36%), Schmp. 287°C (Zers.); MS(CI): 370.
Analyse für $C_{18}H_{12}ClN_3O_4H_2O \cdot 0{,}7CH_3OH$:
berechnet: C, 54,75; H, 4,13; N, 10,24
gefunden: C, 54,75; H, 3,87; N, 10,18 300 MHz 1H-NMR (d6-DMSO): 12,60 (br s, 1H, austauschbar), 12,00 (br s, 1H, austauschbar), 9,55 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H).

[0202] Beispiel 56. 7-Chlor-2-(4-chlor-2-methylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion. Hierbei handelt es sich um eine alternative Synthese dieser bereits in Beispiel 42 beschriebenen Verbindung.

[0203] 3-Benzyl-7-chlor-2-(4-chlor-2-methylphenyl)-1,2,3,4,5,10-hexahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,4,10-trion, 0,61 g, 1,28 mM) wurde in Methansulfonsäure (12 ml) gerührt, wodurch man eine dickflüssige bernsteinfarbene Lösung erhielt. Diese Lösung wurde 6,5 Stunden lang auf 45°C erwärmt, was eine erbsengrüne Suspension ergab, die auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Eis (50 ml) wurde unter Rühren zugesetzt, was eine hellgrüne Suspension lieferte, die filtriert wurde. Die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser und Ether gewaschen, wodurch man ein graues Pulver (0,49 g) erhielt. Ein Teil dieses Pulvers (0,36 g) wurde in Methanol gerührt und mit Cholinhydroxidlösung (2 ml, 1 M) versetzt. Die meisten Feststoffe gingen in Lösung, und die Mischung wurde zum Entfernen des unlöslichen Materials filtriert. Die filtrierte Lösung wurde mit 1 N HCl auf einen pH-Wert von 1 angesäuert, was eine beigefarbene Suspension ergab. Das Methanol (2 ml) wurde unter einem N_2(g)-Strom entfernt, und die Suspension wurde filtriert. Die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung als ein schmutzigweißes Pulver (0,30 g, 82%) erhielt, das identisch war mit dem zuvor in Beispiel 42 dargestellten Material.

[0204] Das Ausgangsmaterial 3-Benzyl-7-chlor-2-(4-chlor-2-methylphenyl)-1,2,3,4,5,10-hexahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,4,10-trion wurde nach den folgenden Vorschriften dargestellt:

a) 2-Benzyliden-1-(4-chlor-2-methylphenyl)hydrazin

[0205] Eine gerührte Suspension von 4-Chlor-2-methylphenylhydrazin-hydrochlorid (1,00 g, 5,18 mM) in Ethanol (15 ml) wurde mit Benzaldehyd (0,66 g, 6,22 mM) und Natriumacetat (0,51 g, 6,2 mM) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann mit weiterem Benzaldehyd (0,11 g, 1,3 mM) versetzt und weitere 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen, und die so erhaltene Mischung wurde mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und zu einem gelben Öl (1,71 g) eingeengt, das die mit dem Diethylacetal von Benzaldehyd verunreinigte Titelverbindung enthielt. Das Acetal wurde abdestilliert, indem man die Mischung im Hochvakuum erwärmte (70°C). Der Rückstand bestand aus der reinen Titelverbindung (1,23 g, 97%) als orangefarbener Feststoff, der so wie er war in dem nächsten Schritt eingesetzt wurde. 300 MHz 1H-NMR ($CDCl_3$): 7,79 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (d, J = 6,3, 1H), 7,42–7,26 (m, 4H), 7,16 (dd, J = 2,5, 6,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H).

b) 1-Benzyl-2-(4-chlor-2-methylphenyl)hydrazin

[0206] Eine gerührte Lösung von 2-Benzyliden-1-(4-chlor-2-methylphenyl)hydrazin (2,40 g, 9,81 mM) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (43 ml) wurde tropfenweise mit einer Lösung von Boran in Tetrahydrofuran (4,6 ml einer 1 M Lösung, 4,6 mM) versetzt. Während und nach der Zugabe kam es zur Freisetzung von Gas. Nach Ende der Zugabe wurde die Reaktionsmischung 20 min bei Raumtemperatur gerührt und dann bei Raumtemperatur vorsichtig mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Bei der Zugabe des HCl-Gases zur Reaktionsmischung kam es schrittweise zur Bildung eines weißen Niederschlags. Die Reaktionsmischung wurde nach der HCl-Zugabe 20 min gerührt und dann durch vorsichtiges aufeinanderfolgendes Zutropfen von Wasser (150 ml) und 10% Salzsäure (5 ml) gequencht. Die so erhaltene Lösung wurde eingeengt, wodurch das meiste Tetrahydrofuran entfernt wurde. Die verbliebene Mischung wurde durch Zugabe von festem Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und dann mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und eingeengt, worauf ein blaßgelbes Öl (2,38 g) zurückblieb. Dieses Material wurde einer Flash-Chromatographie an Kiesel-

gel unter Verwendung von Hexan/Ether (3:1) als Laufmittel unterzogen. Die das gewünschte Material enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und eingeengt, worauf die Titelverbindung als ein gelbes Öl (1,30 g, 53,7%) zurückblieb; MS(CI): 247 (M + H). 300 MHz 1H-NMR (CDCl3) 7,22–7,41 (m, 6H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz), 4,90 (br s, 1H, austauschbar), 3,95 (s, 2H), 3,77 (br s, 1H, austauschbar), 1,98 (s, 3H).

c) 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-1-benzyl-N-2-(4-chlor-2-methylphenyl)hydrazid

[0207] 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonylchlorid (0,58 g, 1,93 mM) wurde in Tetrahydrofuran (50 ml) gelöst und bei 0°C im Verlauf von 15 Minuten tropfenweise zu einer Lösung von 1-Benzyl-2-(4-chlor-2-methylphenyl)hydrazin (1,00 g, 4,05 mM) in Tetrahydrofuran (100 ml) gegeben. Die so erhaltene bernsteinfarbene Lösung wurde 45 Minuten lang bei 0°C gerührt und mit Wasser (75 ml) verdünnt, wobei die Temperatur durch Kühlen auf 0°C gehalten wurde. Die so erhaltene Lösung wurde bei 0°C weiter mit 1 N HCl (180 ml) verdünnt, was eine weiße Suspension ergab. Die Suspension wurde 1 Stunde lang bei 0°C gerührt und filtriert. Die gesammelten Feststoffe wurden mit 1 N HCl, Wasser und Ether gewaschen, wodurch man nach dem Trocknen an der Luft die Titelverbindung als ein weißes Pulver (0,83 g, 84%) erhielt, Schmp. 172–175°C.
Analyse für $C_{26}H_{21}Cl_2N_3O_4 \cdot 0{,}6\ H_2O \cdot 0{,}4C_4H_{10}O$:
berechnet: C, 60,18; H, 4,79; N, 7,63
gefunden: C, 60,21; H, 4,44; N, 7,70
300 MHz 1H-NMR (d6-DMSO): 12,44 (s, 1H, austauschbar), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,43–7,31 (m, 6H), 7,11–6,85 (m, 3H), 4,85 (br s, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).

d) 3-Benzyl-7-chlor-2-(4-chlor-2-methylphenyl)-1,2,3,4,5,10-hexahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,4,10-trion

[0208] 7-Chlor-3-methoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-carbonsäure-N-1-benzyl-N-2-(4-chlor-2-methylphenyl)hydrazid (0,92 g, 1,80 mM) wurde in Methanol (37 ml) gerührt und mit Cholinhydroxidlösung (1,03 ml, 45 Gew.-% in Methanol) versetzt, was eine leicht bräunliche Lösung ergab. Diese Lösung wurde 12 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Methanol wurde unter einem N_2(g)-Strom entfernt, was einen bernsteinfarbenen Rückstand lieferte. Cholinhydroxidlösung (1 ml, 45 Gew.-% in Methanol) wurde zugegeben, und die so erhaltene dicke Lösung wurde 1 Stunde lang gerührt. Es wurde mit Methanol (40 ml) versetzt, und die Lösung wurde auf –15°C abgekühlt. Bei –15°C wurde unter Rühren tropfenweise mit 1 N HCl (10 ml) versetzt, was eine weiße Suspension ergab. Das Methanol (15 ml) wurde unter einem N_2(g)-Strom entfernt, und die Suspension wurde filtriert. Die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser und Ether gewaschen, wodurch man die Titelverbindung als ein schmutzigweißes Pulver (0,76 g, 89%) erhielt, Schmp. 279–281°C; MS(CI): 478.
Analyse für $C_{25}H_{17}Cl_2N_3O_3 \cdot H_2O \cdot 0{,}3CH_3OH$:
berechnet: C, 60,06; H, 4,02; N, 8,31
gefunden: C, 60,14; H, 3,90; N, 8,34
300 MHz 1H-NMR (d6-DMSO): 12,68 (s, 1H, austauschbar), 8,19 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,9, 8,6 Hz, 1H), 7,35–7,24 (m, 6H), 6,94–6,91 (m, 2H), 5,28 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H).

[0209] Beispiel 57. 7,9-Dichlor-2-(2,4-dimethylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion-Natriumsalz. Hierbei handelt es sich um das Natriumsalz der in Beispiel 47 dargestellten Verbindung.

[0210] 7,9-Dichlor-2-(2,4-dimethylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (dargestellt wie in Beispiel 47 beschrieben, 375,6 mg, 0,925 mM) wurde durch Umschwenken und Ultraschallbehandlung in Wasser (20 ml), das 0,1 N Natriumhydroxid (9,25 ml, 0,925 mM) und Methanol (4 ml) enthielt, gelöst. Die so erhaltene Lösung wurde über einen Gelman Glass Acrodisc-Filter (0,45 Mikron) filtriert, und das Filtrat wurde zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde mit Isopropanol (10 ml) verrieben, und die so erhaltene Mischung wurde filtriert. Die gesammelten Feststoffe wurden mit Isopropanol (5 ml) gewaschen und dann über Nacht im Hochvakuum bei 100°C getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als einen gelben Feststoff (310,4 mg, 79%) erhielt, Schmp. 369–370°C.
Analyse für $C_{19}H_{12}Cl_2N_3O_3 \cdot 1{,}0Na \cdot 1{,}70H_2O \cdot 0{,}02(CH_3)_2CHOH$
berechnet: C, 50,32; H, 3,12; N, 9,08
gefunden: C, 50,20; H, 3,44; N, 9,21
1H-NMR (DMSO-d6): 8,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,01–7,08 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

[0211] Beispiele 58–81 sind in Tabelle 1 neben der Formel und den Schemaseiten vor den Ansprüchen angeführt.

Beispiel 82. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-fluorbenzyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0212] Eine gerührte Suspension von 2-Pyrrolidinocarbamid-7-chlor-4-hydroxychinolin-3-carbonsäure (1,068 g, 3,3 mM) in Tetrahydrofuran (60 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Dicyclohexylcarbodiimid (0,795 g, 3,85 mM) versetzt. Die obige Suspension wurde sofort mit einer Lösung von N-t.-Butoxycarbonyl-N'-2-fluorbenzylhydrazin (1,10 g, 4,59 mM, dargestellt wie in 82c beschrieben) in Tetrahydrofuran (20 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde vier Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ende der Kupplung wurde das Harnstoff-Nebenprodukt durch Vakuumfiltration entfernt. Teilweise Aufreinigung durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von 5% Methanol in Methylenchlorid lieferte das gewünschte Hydrazid (1,67 g, 3,0 mM, 92%). Das in Tetrahydrofuran (80 ml) suspendierte Hydrazid wurde mit Methansulfonsäure (9,0 ml, 139 mM) versetzt. Der Ansatz wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann in Eiswasser (600 ml) gegossen. Der so erhaltene Niederschlag wurde isoliert, getrocknet, und mit Methanol (20 ml) verrieben/ultraschallbehandelt und isoliert, wodurch man nach dem Trocknen im Vakuum bei 50°C 0,733 g (65,9%) der Titelverbindung als einen schmutzigweißen Feststoff erhielt, Schmp. > 300°C; MS(CI): 372 (M + H).
Analyse für $C_{18}H_{11}N_3O_3FCl$:
berechnet: C, 58,16; H, 2,98; N, 11,30
gefunden: C, 57,81; H, 3,20; N, 11,08
300 MHz ^{1}H-NMR (DMSO-d6): 12,68 (s, 1H, austauschbar), 11,96 (s, 1H, austauschbar), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,15–7,32 (m, 4H), 5,17 (s, 2H).

a) Das Ausgangsmaterial 2-Pyrrolidinocarbamid-7-chlor-4-hydroxychinolin-3-carbonsäure wurde auf die folgende Weise dargestellt:
Eine Suspension von 3-Carbomethoxy-2-pyrrolidinocarbamid-7-chlor-4-hydroxychinolin (2,52 g, 7,5 mM) in vollentsalztem Wasser (40 ml) wurde tropfenweise mit einer wäßrigen (20 ml) Lösung von Kaliumhydroxid (882 mg, 15,75 mM) versetzt. Nach Ende der Zugabe wurde der Ansatz auf 60°C erwärmt. Nach 3 Stunden wurde der Ansatz filtriert, um eine kleine Menge unlösliches Material zu entfernen. Das Filtrat wurde dann auf einen pH-Wert von 1 angesäuert, was einen weißen Niederschlag lieferte. Der Feststoff wurde durch Vakuumfiltration isoliert, mit Wasser gewaschen und 16 Stunden lang bei 30°C im Vakuum getrocknet. Hierdurch erhielt man die gewünschte Titelverbindung (1,5 g, 64%) als einen weißen Feststoff, Schmp. = 225–8°C; MS(CI): 321 (M + H). 300 MHz ^{1}H-NMR (DMSO-d6): 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 8,7), 3,52–3,57 (m, 2H), 3,17–3,19 (m, 2H), 1,83–1,98 (m, 4H).

b) Das Ausgangsmaterial 3-Carbomethoxy-2-pyrrolidinocarbamid-7-chlor-4-hydroxychinolin wurde auf die folgende Weise dargestellt:
Eine Suspension von 3-Carbomethoxy-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure (2,25 g, 8,0 mM) in Tetrahydrofuran (20 ml) wurde bei Raumtemperatur unter einer N_2-Atmosphäre mit Dicyclohexylcarbodiimid (1,65 g, 8,0 mM) und Pyrrolidin (0,596 g, 8,4 mM) versetzt. Der Ansatz wurde 15 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, wonach das Nebenprodukt Harnstoff abfiltriert wurde. Das gewünschte Produkt wurde durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von 5% Methanol in Chloroform aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung (2,52 g, 94,3%) als einen beigefarbenen Feststoff erhielt, Schmp. = 215°C; MS(CI): 335 (M + H). 300 MHz ^{1}H-NMR (DMSO-d6): 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 8,8, 2,0 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,40–3,49 (m, 2H), 3,27–3,33 (m, 2H), 1,80–1,96 (m, 4H).

c) Das Ausgangsmaterial N-t.-Butoxycarbonyl-N'-2-fluorbenzylhydrazin wurde auf die folgende Weise dargestellt:
Eine auf 50°C erwärmte Mischung von t.-Butylcarbazat (17,84 g, 135 mM) und 2-Fluorbenzylbromid (3,2 ml, 26,5 mM) in Dimethylformamid (30 ml) wurde mit Triethylamin (7,4 ml, 53,1 mM) versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei 50°C wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von 1:1 Diethylether:Hexan als Laufmittel aufgereinigt. Hierdurch erhielt man die Titelverbindung (5,13 g, 80%) als einen weißen Feststoff; MS(CI): 241 (M + H).
300 MHz ^{1}H-NMR (DMSO-d6): 8,27 (br s, 1H), 7,40–7,50 (m, 1H), 7,25–7,36 (m, 1H), 7,09–7,20 (m, 2H), 4,48 (br s, 1H), 3,87–3,94 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Beispiel 83. 7-Chlor-1-hydroxy-3-(3-nitrophenyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion

[0213] Die Titelverbindung wurde allgemein wie in Beispiel 14 beschrieben unter Verwendung der entsprechenden Vorstufen dargestellt, wobei man die Titelverbindung erhielt, indem man Butanol anstelle von Ethanol verwendete. Weiterhin wurde das Produkt vor der Behandlung mit Methansulfonsäure in Methanol isoliert.

Analyse für $C_{17}H_9N_4O_5Cl$
berechnet: 53,07; H, 2,36; N, 11,02
gefunden: 53,55; H, 2,54; N, 10,94 NMR (DMSO-d6): 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,80–7,91 (m, 1H), 8,18–8,36 (m, 4H), 8,64 (s, 1H), 12,71 (br s, 1H), 13,36 (br s, 1H)
MS(CI): 385 (M + H)
Schmp. (°C): > 250

Beispiel 84. 7-Chlor-2-(3-fluorphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0214] Die Titelverbindung wurde allgemein wie in Beispiel 15 beschrieben unter Verwendung der entsprechenden Vorstufen dargestellt, wodurch man die angeführten Verbindungen erhielt.
Analyse für $C_{17}H_9N_3O_3ClF$
berechnet: C, 53,57; H, 3,07; N, 14,56
gefunden: C, 53,55; H, 2,94; N, 14,44 NMR (DMSO-d6) 7,18–7,32 (m, 1H), 7,46–7,60 (m, 4H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 12,09 (br s, 1H), 12,92 (br s, 1H) MS(CI): 358 (M + H)
Schmp. (°C): > 250

[0215] Beispiele 85–94 wurden allgemein wie in Beispiel 35 beschrieben unter Verwendung der entsprechenden Vorstufen dargestellt. Die physikalischen Daten und Ausbeuten ausgehend von der Acylhydrazid-Vorstufe sind in Tabelle 2 auf den Seiten vor den Ansprüchen angeführt.

[0216] Beispiele 95–103 wurden allgemein wie in Beispiel 80 beschrieben unter Verwendung der entsprechenden Vorstufen dargestellt. Die physikalischen Daten und Ausbeuten ausgehend von den 2-Pyrrolidinochinolin-Vorstufen sind in Tabelle 3 vor den Ansprüchen angeführt.

Beispiel 104. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2,5-dihydroxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0217] Eine Suspension von 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2,5-dimethoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (0,5618 g, 1,4 mM) wurde in 50 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß erhitzt. Nach etwa 45 Minuten wurde die Suspension zu einer orangefarbenen Lösung. Nach 2 Stunden bei Rückfluß zeigte die HPLC-Analyse, daß die Umsetzung vollständig war. Bei Abkühlen lieferte die Lösung einen Niederschlag, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde, bis die wäßrigen Waschlösungen nicht mehr sauer waren. Der Feststoff wurde dann in 4 ml einer 45%igen Lösung von Cholinhydroxid in Methanol gelöst und zum Entfernen von teilchenförmigem Material über einen Büchnertrichter mit feiner Fritte filtriert. Ansäuern mit konzentrierter HCl lieferte einen beigefarbenen Niederschlag, der abfiltriert wurde. Der nasse Feststoff wurde in Methanol gelöst und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wodurch man das gewünschte Produkt (0,230 g, 44,3%) als einen beigefarbenen Feststoff erhielt.
Analyse für $C_{17}H_{11}N_3O_5Cl \cdot 0{,}7HBr$
berechnet: C, 47,55 H, 2,75 N, 9,78
gefunden: C, 47,85 H, 3,85 N, 9,70
Chemische Ionisierung: m + 1: 372
300 MHz Protonen-NMR (DMSO-d6/TFA-d): 12,65 (br s, 1H, austauschbar), 8,2 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,47 (d, 1H J = 9,0 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 6,0 Hz) 6,74 (d, 1H), 6,70 (s, 1H).

Beispiel 105. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-carboxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0218] Eine Suspension von 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-cyanophenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (0,400 g, 1,04 mM) in 50 ml 1 N KOH wurde 5 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, wobei die Umsetzung mittels HPLC kontrolliert wurde. Die anfangs vorliegende Suspension wurde langsam zu einer gelben Lösung. Nach 5 Stunden unter Rückfluß war gemäß HPLC die Umwandlung in ein neues Material komplett. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und mit konzentrierter HCl angesäuert. Beim Ansäuern bildete sich sofort ein Niederschlag, der durch Absaugen abgetrennt wurde. Der gelbe Filterkuchen wurde mit Wasser gewaschen und dann in einer 1:1 Lösung von Ethanol:Methanol suspendiert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum bei 50°C abgezogen. Dies wurde wiederholt, bis das gelbe Pulver zu einem freifließenden Feststoff geworden war, wodurch man (0,400 g, 100%) des gewünschten Produkts erhielt.
Analyse für $C_{18}H_{10}N_3O_5Cl \cdot 2{,}7HCl$
berechnet: C, 44,38 H, 2,87 N, 9,15
gefunden: C, 44,83 H, 2,65 N, 8,71
Chemische Ionisierung: m + 1: 384

300 MHz Protonen-NMR (DMSO-d6/TFA-d): 13,04 (br s, 1H, austauschbar), 12,20 (br s, 1H austauschbar), 8,1 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8,08 (s, 1H), 8,03 (d, 2H J = 9,0 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 9,0 Hz) 7,465 (d, 1H).

Beispiel 106. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0219] Eine 50-ml-Lösung von 5:1 48%iger HBr:Methansulfonsäure wurde mit 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (1,0328 g, 27,9 mM) versetzt. Die so erhaltene Suspension wurde 3,5 Stunden lang auf 110°C erhitzt. HPLC-Analyse zeigte eine vollständige Umwandlung in ein neues Material. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und über einen Büchnertrichter filtriert. Der gelbe Feststoff wurde 2× mit 100-ml-Portionen destilliertem Wasser und anschließend mit 200 ml einer 1:1-Lösung von THF:Ether gewaschen. Das Material wurde dann mit Hexan gewaschen, bis der gelbe Feststoff freifließend wurde. Dieser Feststoff wurde 72 Stunden lang an der Luft trocknen gelassen, bevor er zur Analyse eingereicht wurde. Für diese Umsetzung wurde keine Ausbeute in Prozent festgehalten.
Analyse für $C_{17}H_9N_3O_4Cl_2 \cdot 2,3HBr$
berechnet: C, 35,43 H, 1,97 N, 7,29
gefunden: C, 35,40 H, 1,95 N, 6,85
Chemische Ionisierung: m + 1: 390
300 MHz Protonen-NMR (DMSO-d6/TFA-d): 8,08 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (d, 2H J = 8,73 Hz), 6,8 (d, 2H, J = 8,73)

Beispiel 107. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-carboxamidphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0220] In einen 50-ml-Rundkolben wurde 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-cyanophenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (0,2040 g, 0,558 mM) gegeben. Dieses wurde in 6 ml H_2SO_4 gelöst und auf 50°C erwärmt. Die warme Lösung wurde dann auf 10,0 g gestoßenes Eis gegossen, was einen gelben Feststoff lieferte. Der Feststoff wurde aus der wäßrigen Lösung abgesaugt und mit 60 ml destilliertem Wasser und anschließend mit 30 ml 0,1 N $NaHCO_3$ gewaschen. Die so erhaltene gelbe Paste wurde in 1:1 Ethanol:Methanol suspendiert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, bis der Feststoff freifließend wurde. Weiteres Waschen mit 60 ml Methanol und anschließend 200 ml THF ergab einen gelben Feststoff, der freifließend wurde. Nach weiterem Trocknen an der Luft wurden (0,187 g, 87,7%) des gewünschten Produkts als gelber Feststoff gewonnen.
Analyse für $C_{18}H_{11}N_4O_4Cl \cdot 1,3H_2SO_4$
berechnet: C, 42,37 H, 2,68 N, 10,98
gefunden: C, 42,75 H, 3,10 N, 10,61
FAB: m + 1: 277,2, 257,1, 299,1, 383,1
300 MHz Protonen-NMR (DMSO-d6/TFA-d): 8,23 (s, 1H), 8, 10 (s, 1H), 8, 05 (d, 2H J = 8, 49 Hz), 7, 70 (d, 2H, J = 8,49), 7,465 (d, J = 8,49 Hz).

Beispiel 108. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-tetrazolphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0221] 10 ml NMP wurden mit 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-cyanophenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (0,5 g, 1,37 mM) und anschließend mit Triethylamin (0,206 g, 1,57 mM) und Natriumazid (0,534 g, 8,22 mM) versetzt. Diese Suspension wurde 6 Stunden lang unter kräftigem Rühren auf 170°C erhitzt. Zu diesem Zeitpunkt zeigte die HPLC-Analyse eine vollständige Umsetzung. Die Lösung wurde abkühlen gelassen, wobei es zur Bildung eines Niederschlags kam. Die abgekühlte Suspension wurde mit Diethylether versetzt, bis keine weitere Ausfällung zu beobachten war. Der Feststoff wurde abgesaugt und mit Ether gewaschen, bis der Feststoff zu einem freifließenden beigefarbenen Pulver geworden war. Dieses wurde dann in 100 ml 1 N HCl suspendiert, um alles überschüssige Natriumazid und Triethylaminhydrochlorid zu entfernen. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit einer 1:1 Methanol:Ether-Lösung gewaschen, bis der beigefarbene Feststoff zu einem freifließenden Pulver geworden war. Nach weiterem Trocknen an der Luft wurden (0,552 g, 99,1%) des gewünschten Produkts gewonnen.
Analyse für $C_{18}H_{11}N_4O_4Cl \cdot 2,4H_2O$
berechnet: C, 47,93 H, 3,30 N, 21,73
gefunden: C, 47,36 H, 3,32 N, 10,57
FAB: m + 1: 277,2, 257,1
300 MHz Protonen-NMR (DMSO-d6): 12,10 (br s, 1H austauschbar) 8,19–8,12 (m, 4H), 8,065 (s, 1H), 7,85 (d, 3H J = 9,00 Hz).

Beispiel 109. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-N,N-diethylcarboxamidophenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0222] 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-carboxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (0,3436 g, 0,897 mM) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre in 20 ml wasserfreiem THF suspendiert. Diese Suspension wurde mit $SOCl_2$ (0,13 ml, 1,79 mM) versetzt und dann 60 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt, worauf 1 ml DMF zugesetzt wurde. Bei der Zugabe des DMF wurde die Suspension sofort zu einer blaßgelben Lösung, die nach 5 Minuten dann wieder zu einer gelben Suspension wurde. Das THF wurde im Vakuum abgezogen und bei Raumtemperatur wurden 10 ml DMF zugesetzt. Die so erhaltene dunkelorangefarbene Lösung wurde auf –10°C abgekühlt. Hierzu wurde Diethylamin (0,27 ml, 2,69 mM) gegeben. Unmittelbar nach Zugabe des Diethylamins bildete sich ein dunkelroter Niederschlag. Diese Suspension wurde unter Kühlen langsam mit 50 ml 1 N HCl zusammen mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung versetzt, was einen gelben Niederschlag ergab. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit 200 ml Wasser und anschließend mit 1000 ml Ether gewaschen. Weiteres Waschen mit 4:1 Ether:Methanol lieferte einen freifließenden Feststoff. Nach weiterem Trocknen an der Luft erhielt man das gewünschte Produkt (0,1485 g, 38,1%) als einen gelben Feststoff.
Analyse für $C_{22}H_{19}N_4O_4Cl \cdot 1,7HCl$
berechnet: C, 52,75 H, 4,16 N, 11,18
gefunden: C, 52,63 H, 4,45 N, 10,85
Chemische Ionisierung: m + 1: 439
300 MHz Protonen-NMR (DMSO-d6/TFA-d): 12,90 (br s, 1H austauschbar), 12,08 (br s, 1H austauschbar), 8,21 (s, 1H J = 9,00), 8,11 (s, 1H), 87,67 (d, 2H J = 9,00 Hz), 7,48–7,46 (m, 3H, J = 6,15), 3,47–3,25 (br m, 4H), 1,15 (br s, 6H).

Beispiel 110. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-carboxymethylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0223] 50 ml absolutes Methanol wurde mit 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-carboxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (0,30 g, 0,785 mM) versetzt. Diese weiße Suspension wurde mit zwei Tropfen konzentrierter H_2SO_4 versetzt, und die Suspension wurde 26 Stunden lang unter Rückfluß gehalten, wobei die Umsetzung durch HPLC kontrolliert wurde. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, wonach die Suspension mit 100 ml Ether verdünnt wurde, was weiteren Niederschlag lieferte. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit 50 ml 7:1 Ether:Methanol gewaschen. Nach Trocknen an der Luft erhielt man das gewünschte Produkt (0,327 g, 100%) als einen weißen Feststoff.
Analyse für $C_{19}H_{12}N_3O_5Cl \cdot 1,5HCl$
berechnet: C, 50,43 H, 3,01 N, 9,21
gefunden: C, 50,91 H, 3,60 N, 9,36
Chemische Ionisierung: m + 1: 398
300 MHz Protonen-NMR (DMSO-d6/TFA-d): 8,15 (d, 1H J = 9,00), 8,05 (d, 3H), 7,75 (d, 2H J = 9,00 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 9,00), 3,87 (s, 3H).

Beispiel 111. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxooxaxolidin-1-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0224] Natriumhydrid, 60% in Mineralöl (150 mg, 3,75 mM) wurde mit trockenem Hexan gewaschen und in Dimethylformamid (20 ml) suspendiert. 4,4-Dimethyloxazolin-2,5-dion (580 mg, 4,5 mM) wurde bei Raumtemperatur im Verlauf von 15 Minuten portionsweise zugegeben. Die so erhaltene Mischung wurde 15–20 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Ausgangsmaterial 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-bromethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion zugesetzt, und die Reaktionsmischung wurde schnell auf 150°C erhitzt. Nach etwa drei Stunden bei dieser Temperatur wurde die Hitzequelle entfernt, und die Reaktionsmischung wurde in eiskalte 1 N HCl (100 ml) gegossen. Diese Mischung wurde etwa 5–10 Minuten lang gerührt und abgesaugt. Der Filterkuchen wurde mit Wasser und Ether gewaschen und dann im Vakuum getrocknet, wodurch man das gewünschte Produkt als einen weißen Feststoff (280 mg = 67%) erhielt.

Beispiel 112. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methyl-2-hydroxypropionamidoethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion.

[0225] Das Ausgangsmaterial 7-Chlor-4-hydroxy-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxooxaxolidin-1-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (400 mg, 0, 95 mM) wurde bei Raumtemperatur in Wasser (30 ml) suspendiert. Hierzu wurde 1 N NaOH (2,0 ml) gegeben. Man erhielt eine klare Lösung, die 2 Stunden lang auf 50°C erhitzt wurde. Anschließend wurde 1,2 N HCl (5 ml) zugesetzt. Die Mischung wurde noch 30 Minuten

lang bei 50°C gerührt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Ein weißer Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, wodurch man die gewünschte Verbindung als einen weißen Feststoff (330 mg = 89%) erhielt.

Beispiel 113. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methylthioethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0226] Eine Suspension von $NaSCH_3$ (230 mg, 3,2 mM) in Dimethylformamid (20 ml) wurde in einer Portion mit 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-bromethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion als trockenes Pulver versetzt. Diese Mischung wurde etwa drei Stunden lang unter leichtem Rückfluß erwärmt. Dann wurde die Hitzequelle entfernt, und die Reaktionsmischung wurde in eiskalte 1,2 N HCl (100 ml) gegossen und etwa eine Stunde lang gerührt. Der so erhaltene Niederschlag wurde im Vakuum filtriert, mit Wasser und Ether gewaschen und dann im Vakuum bei 50°C getrocknet, wodurch man 330 mg (91%) eines schmutzigweißen Pulvers erhielt. Schmp. = 275–277°C; MS: 338 (M + 1). NMR: 2,11 (s, 3H), 2,79 (t, 2H, j = 7,13), 4,09 (t, 2H, j = 7,08), 7,42 (dd, 1H, J1 = 8,59, J2 = 1,6), 8,57 (d, 1H, J = 1,77), 8,13 (d, 1H, J = 8,64), 11,8 (br s, 1H), 12,64 (br s, 1H).

Beispiel 114. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methylsulfonylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0227] Eine bei Raumtemperatur gerührte Lösung von 7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methylthioethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion (0,11 g, 0,33 mM) in Methanol (5 ml) wurde mit in Wasser (1 ml) gelöstem OXONE, einer Monopersulfatverbindung (250 mg, 1,0 mM), versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde 17 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt.

[0228] Wasser (10 ml) wurde zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde filtriert. Das Rohprodukt wurde nochmals mit warmem Wasser gerührt, um das Oxidationsmittel vollständig zu entfernen. Durch Filtrieren und Trocknen im Vakuum erhielt man das analytisch reine Produkt als einen weißen Feststoff. Isoliert 95 mg, 75%.

Beispiel 115. 7-Chlor-4-hydroxy-2-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion

[0229] Eine bei Raumtemperatur gerührte Lösung von 2-(Thiophen-2-ylmethyl)-t.-butylcarbazat (1,0 g, 4,4 mM) und 2-Pyrrolamido-3-carboxy-7-chlorchinolin-4-on (1,2 g, 3,6 mM) in Tetrahydrofuran (75 ml) wurde mit Diisopropylcarbodiimid (0,84 ml, 5,4 mM) versetzt. Diese Mischung wurde 2,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann in einen zweiten Reaktionskolben abgesaugt. Das (bei Raumtemperatur gerührte) Filtrat wurde mit Methansulfonsäure (12 ml, 185 mM) versetzt. Die so erhaltene Lösung wurde 17 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Zeitpunkt war die Umsetzung gemäß DC-Analyse vollständig. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser (200 ml) gegossen. Diese Suspension wurde etwa 15 Minuten lang gerührt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Wasser und Ether gewaschen und dann im Vakuum getrocknet, wodurch man die gewünschte Verbindung (1,1 g, 84%) in analytisch reiner Form erhielt.

[0230] Die physikalischen Daten für die Beispiele 111–144 sind in den Tabellen 4–8 vor den Ansprüchen aufgeführt.

[0231] Alkyl(C1-C6)aminoverbindungen lassen sich leicht mit Benzoylchloriden umsetzen, wobei die Alkylbenzamid-PCDs gebildet werden. So wurde beispielsweise R^1 als 2-Ethylbenzamidderivat dargestellt, das als Glycinrezeptorantagonist wirkte.

Beispiel 145

[0232] Im folgenden werden repräsentative pharmazeutische Dosierungsformen zur therapeutischen oder prophylaktischen Verwendung im Menschen erläutert, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthalten, wie beispielsweise in einem der vorherigen Beispiele angeführt (im folgenden als "Verbindung X" bezeichnet):

(a) Tabletten

	mg/Tablette
Verbindung X	50,0
Mannit, USP	223,75
Croscarmellose-Natrium	6,0
Maisstärke	15,0
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), UPS	2,25
Magnesiumstearat	3,0

(b) Kapsel

Verbindung X	10,0
Mannit, USP	488,5
Croscarmellose-Natrium	15,0
Magnesiumstearat	1,5

[0233] Die obigen Formulierungen lassen sich durch in der Pharmazie gut bekannte herkömmliche Vorschriften erhalten. Die Tabletten können auf herkömmliche Weise magensaftresistent beschichtet werden, beispielsweise durch einen Überzug aus Celluloseacetatphthalat.

Beispiel 146

[0234] Dies ist ein Beispiel für eine zur parenteralen Verwendung geeignete Formulierung mit der Verbindung aus Beispiel 2:

Parenterale Formulierung

	mg/ml
Verbindung	10,0
Meglumin	19,5
Dextrose, wasserfrei	39,5
Steriles Wasser für Injektionszwecke	qs ad 1 ml

[0235] Die Lösung wurde auf herkömmliche, in der Pharmazie wohlbekannte Weise hergestellt. Allgemeine Formulierungen für diese Klasse von Verbindungen und ihre Salze mit Ausnahme von acylierten Verbindungen lassen sich darstellen, indem man den Wirkstoff in wäßriger Meglumin- (N-Methylglucamin-) Lösung, die eine äquimolare Menge oder, wenn sich eine Solubilisierung als schwierig erweisen sollte, einen molaren Überschuß an Meglumin, bezogen auf die Verbindung, enthält, löst. Bei der Herstellung von Formulierungen setzt man bevorzugt Cholinsalze ein. Zum Einstellen der Osmolalität der Formulierung kann man Hilfsstoffe wie Dextrose zusetzen. Die Lösung wird mit Wasser für Injektionszwecke auf das Endvolumen gebracht. Alternativ dazu kann man andere Aminbasen wie Tromethamin oder 1-Arginin zum in-Lösung-bringen des Wirkstoffs verwenden.

Beispiel 147

[0236] Man stellt eine Formulierung wie in Beispiel 146 dar, wobei jedoch anstelle der Verbindung von Beispiel 2 das Cholinsalz der Verbindung X verwendet wird.

Beispiel 148

[0237] Man stellt eine Formulierung her, die eine 5%ige wäßrige Dextroselösung, eingestellt auf 10 mg/ml im Cholinsalz der Verbindung X, enthält.

[0238] Die oben angeführten Beispiele sind nicht limitierend, und demgemäß ist es möglich, die Verbindungen der Formel I oder I' (bzw. II oder III) und die sie enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schlaganfall und den anderen hier angesprochenen Erkrankungen einzusetzen. Die folgenden Schemata und Formeln sind zur Erläuterung der Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen aufgeführt. Die in den Beispielen 5, 7, 9, 16, 18 und 20 gezeigten Verbindungen waren im in-vitro-Glycinrezeptorassay ohne Wirkung und sind daher explizit von den Verbindungen der Formel I bzw. III aus-

genommen.

Tabelle 1

Tabelle 1. Die folgenden Beispiele wurden gemäß der zuvor beschriebenen Beispiele (angeführt unter Synthesevorschriften) unter Verwendung der entsprechenden Säurehydrazide als Ausgangsstoffe dargestellt. Die Säurehydrazide wurden gemäß den in Beispiel 41a) und Beispiel 47c) für die 7-Chlor- bzw. 5,7-Dichlor-substituierten Isomere beschriebenen Vorschriften dargestellt. Zur Synthese des Säurehydrazids wurden anstelle des in Beispiel 41a) und 47c verwendeten 4-Chlor-2-methylphenylhydrazins bzw. 2,4-Dimethylphenylhydrazins die entsprechenden Arylhydrazine verwendet.

Nr.	Name	Synthesevorschrift	Ausbeute	Smp.	MS(CI)	NMR (DMSO-d_6)	Analyse (gefunden/berechnet)
58	7-Chlor-1-hydroxy-3-(2-methylphenyl)-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion	Beispiel 41	36	315-317	354 (M+1)	13,38 (s, 1H, austauschbar), 12,52 (s, 1H, austauschbar), 8,31 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=1,9, 8,8 Hz, 1H) 7,40 (m, 4H), 2,16 (s, 3H)	C = 60,95/61,10 H = 3,20/3,42 N = 11,65/11,90 $C_{18}H_{12}ClN_3O_3$
59	7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino-[4,5-b]chinolin-1,10-dion	Beispiel 42, unter Verwendung des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß der Vorschrift von Beispiel	33	338-340	354 (M+1)	12,76 (s, 1H, austauschbar), 12,04 (s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,45 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,33 (m, 4H), 2,12 (s, 3H)	C = 60,86/61,10 H = 3,20/3,42 N = 11,55/11,90 $C_{18}H_{12}ClN_3O_3$

Tabelle 1 (Fortsetzung)

		41 erhaltenen Filtrats.						
60	7-Chlor-3-(3,4-di-methoxyphenyl)-1-hydroxy-3,4,5,10-tetra-hydropyridazino-[4,5-b]chinolin-4,10-dion	Beispiel 41	16	367-369	400 (M+1)	13,34 (s, 1H, austauschbar), 12,46 (br s, 1H, austauschbar), 8,29 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=1,8, 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78 (s, 3H)	C = 55,84/55,82 H = 3,43/3,70 N = 9,96/10,28 $C_{19}H_{14}ClN_3O_5 \cdot 0,5H_2O$
61	7-Chlor-2-(3,4-dimethylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyrida-zino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	Beispiel 42, unter Verwendung des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß der Vorschrift von Beispiel 41 erhaltenen Filtrats.	75	344-347	368 (M+1)	12,73 (s, 1H, austauschbar), 12,00 (s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J=1,5, 8,7 Hz, 1H), 7,30-7,20 (m, 3H), 2,26 (s, 6H)	C = 61,53/61,45 H = 3,99/3,91 N = 11,20/11,31 $C_{19}H_{14}ClN_3O_3 \cdot 0,2H_2O$

Tabelle 1 (Fortsetzung)

62	7-Chlor-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	Beispiel 42, unter Verwendung des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß der Vorschrift von Beispiel 41 erhaltenen Filtrats.	56	307-309	400 (M+1)	12,63 (br s, 1H, austauschbar), 11,98 (br s, 1H, austauschbar), 8,15 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,45 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, 8,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J=2,4, 8,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (s, 3H)	C = 52,39/52,36 H = 3,78/4,16 N = 9,53/9,64 $C_{19}H_{14}ClN_3O_5 \cdot 2,0H_2O$
63	7-Chlor-2-(2,5-dimethoxyphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	Beispiel 42, unter Verwendung des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß der Vorschrift von Beispiel 41 erhaltenen Filtrats.	53	237-239	400 (M+1)	12,60 (br s, 1H, austauschbar), 12,00 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=3,0, 9,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J=3,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 3H)	C = 51,38/51,08 H = 3,76/4,00 N = 9,07/9,26 $C_{19}H_{14}ClN_3O_5 \cdot 1,4H_2O \cdot 0,3CH_4SO_3$

Tabelle 1 (Fortsetzung)

64	7-Chlor-2-(2,5-dimethylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	Beispiel 42, unter Verwendung des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß der Vorschrift von Beispiel 41 erhaltenen Filtrats.	47	330-332	368 (M+1)	12,71 (s, 1H, austauschbar), 12,02 (s, 1H, austauschbar), 8,15 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,45 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,06 (s, 3H)	C = 61,89/62,05 H = 3,95/3,84 N = 11,35/11,43 $C_{19}H_{14}ClN_3O_3$
65	7-Chlor-2-(4-ethoxyphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	Beispiel 42, unter Verwendung des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß der Vorschrift von Beispiel 5 erhaltenen Filtrats.	42	317-321	384 (M+1)	12,74 (s, 1H, austauschbar), 12,00 (s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,45 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,98 (d, J=8,9 Hz, 2H), 4,06 (q, J=6,8 Hz, 2H), 1,35 (t, J=6,8 Hz, 3H)	C = 55,38/55,55 H = 4,00/4,17 N = 10,00/10,23 $C_{19}H_{14}ClN_3O_4 \cdot 1,5H_2O$
66	7-Chlor-2-(3-chlorphenyl)-4-hydroxy-	Beispiel 42, unter Verwendung	78	333	374 (M+1)	12,91 (br s, 1H, austauschbar), 8,14 (br m, 1H), 8,05	C = 48,40/48,53 H = 2,88/2,95 N = 9,79/9,76

Tabelle 1 (Fortsetzung)

	1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß der Vorschrift von Beispiel 41 erhaltenen Filtrats.				(br s, 1H), 7,68-7,43 (m, 5H)	$C_{17}H_9Cl_2O_3N_3 \cdot 1,0H_2O \cdot 0,4CH_3SO_3H$
67	7-Chlor-4-hydroxy-2-(3-methylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	Beispiel 42, unter Verwendung des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß der Vorschrift von Beispiel 41 erhaltenen Filtrats.	77	343-346	354 (M+1)	12,77 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J=8,61, 1H), 7,46 (dd, J=1,95, 8,66, 1H), 7,35-7,33 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 2,36 (s, 3H)	C = 50,94/50,65 H = 3,62/3,98 N = 9,76/9,42 $C_{18}H_{12}ClN_3O_3 \cdot 1,2H_2O \cdot 0,1CH_3OH \cdot 0,7CH_3SO_3H$
68	7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-thiomethoxyphenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]-	Beispiel 42, unter Verwendung des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß	89	340-342	386 (M+1)	12,86 (br s, 1H, austauschbar), 12,09 (br s, 1H, austauschbar), 8,15 (d, J=8,55, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,31	C = 50,84/50,79 H = 3,24/3,32 N = 9,70/9,61 $C_{18}H_{12}ClN_3O_3S \cdot 0,2H_2O \cdot 0,5CH_3SO_3H$

Tabelle 1 (Fortsetzung)

	chinolin-1,10-dion	der Vorschrift von Beispiel 41 erhaltenen Filtrats.				(d, J=8,34, 2H)	
69	7-Chlor-1-hydroxy-3-(4-thiomethoxy-phenyl)-3,4,5,10-tetrahydropyrida-zino[4,5-b]-chinolin-4,10-dion	Beispiel 41	5	386	386 (M+1)	13,35 (br s, 1H, austauschbar), 12,49 (br s, 1H, austauschbar), 8,28 (d, J=8,76, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,65-7,59 (m, 3H), 7,39 (d, J=8,46, 2H), 2,53 (s, 3H)	C = 55,09/55,01 H = 3,27/3,28 N = 10,46/10,69 $C_{18}H_{12}ClN_3O_3S \cdot 0,4H_2O$
70	7-Chlor-2-(3-chlor-4-methylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyrida-zino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	Beispiel 42, unter Verwendung des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß der Vorschrift von Beispiel 41 erhaltenen Filtrats.	83	360-364	388 (M+1)	12,89 (br s, 1H, austauschbar), 12,09 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J=8,88, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 3H), 2,37 (s, 3H)	C = 50,91/50,73 H = 3,25/3,13 N = 9,62/9,65 $C_{18}H_{11}Cl_2N_3O_3 \cdot 0,5H_2O \cdot 0,4CH_3SO_3H$
71	7-Chlor-3-(3-chlor-4-	Beispiel 41	6	Zers. 398	388 (M+1)	12,48 (br s, 1H, austauschbar), 8,32	C = 54,92/54,68 H = 3,04/3,01

Tabelle 1 (Fortsetzung)

	methylphenyl)-1-hydroxy-3,4,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion					(d, J=8,61, 1H), 8,25 (d, J=1,77, 1H), 7,80 (d, J=2,04, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,49 (d, J=8,34, 1H), 2,41 (s, 3H)	N = 10,52/10,63 $C_{18}H_{11}Cl_2N_3O_3 \cdot 0,4H_2O$
72	7-Chlor-2-(2,3-dimethylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	Beispiel 42, unter Verwendung des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß der Vorschrift von Beispiel 41 erhaltenen Filtrats.	37[1]	335-336	368 (M+1)	8,15 (d, J=8,67, 1H), 8,09 (d, J=1,93, 1H), 7,44 (dd, J=2,0, 8,66, 1H), 7,17-7,07 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)	C = 57,99/58,33 H = 3,87/4,27 N = 10,5/10,74 $C_{19}H_{14}ClN_3O_3 \cdot 1,3H_2O$

[1] Diese Verbindung wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 15% Methanol in Methylenchlorid als Laufmittel gereinigt.

Tabelle 1 (Fortsetzung)

73	7-Chlor-2-(4-ethylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	Beispiel 42, unter Verwendung des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß der Vorschrift von Beispiel 41 erhaltenen Filtrats.	65	319-320	369 (M+1)	12,76 (br s, 1H, austauschbar), 12,02 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J=8,67, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,30 (d, J=8,34, 2H), 2,69-2,62 (m, 2H), 1,24-1,19 (m, 3H)	C = 58,79/58,60 H = 3,94/4,24 N = 10,81/10,79 $C_{19}H_{14}ClN_3O_3 \cdot 1,2H_2O$
74	7-Chlor-2-(4-fluor-2-methylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	Beispiel 42, unter Verwendung des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß der Vorschrift von Beispiel 41 erhaltenen Filtrats.	45[2]	361-363	372 (M+1)	12,80 (br s, 1H, austauschbar), 12,05 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J=8,67, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,46 (d, J=8,58, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,23 (dd, J=2,42, 9,58, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 2,12 (s, 3H)	C = 57,78/58,16 H = 2,82/2,98 N = 11,32/11,30 $C_{18}H_{11}ClN_3O_3F$
75	7-Chlor-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-4-hydroxy-	Beispiel 42, unter Verwendung	11[3]	299-300	400 (M+1)	12,77 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J=8,67, 1H), 8,05	C = 53,79/53,92 H = 3,86/3,95 N = 9,97/9,93

Tabelle 1 (Fortsetzung)

	1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß der Vorschrift von Beispiel 41 erhaltenen Filtrats.				(d, J=1,86, 1H), 7,46 (dd, J=1,97, 8,66, 1H), 6,73 (d, J=2,19, 2H), 6,51 (m, 1H), 3,76 (s, 6H)	$C_{19}H_{14}ClN_3O_5 \cdot 1,3H_2O$
76	7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-isopropylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	Beispiel 42, unter Verwendung des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß der Vorschrift von Beispiel 41 erhaltenen Filtrats.	34[4]	345-346	382 (M+1)	12,74 (br s, 1H, austauschbar), 12,03 (br s, 1H, austauschbar), 8,16 (d, J=8,67, 1H), 8,07 (d, J=1,59, 1H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,33-7,23 (m, 2H), 2,86-2,82 (m, 1H), 1,53-1,09 (m, 6H)	$C_{20}H_{16}ClN_3O_3 \cdot 0,10H_2O$ C = 62,57/62,62 H = 4,33/4,26 N = 11,05/10,95
80	7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-iodphenyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-	Beispiel 42, unter Verwendung des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß	40	>250	466 (M+1)	7,38 (dd, J=8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,70 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,14 (d, J=8,8 Hz, 2H)	$C_{17}H_9CHN_3O_3 \cdot 1,0HCl$ C = 40,58/40,67 H = 2,01/2,01 N = 8,09/8,37

Tabelle 1 (Fortsetzung)

	dion	der Vorschrift von Beispiel 41 erhaltenen Filtrats.					
81	7-Chlor-2-(4-brom-2-methoxyphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	Beispiel 42, unter Verwendung des durch Filtrieren des 3-Aryl-isomers gemäß der Vorschrift von Beispiel 41 erhaltenen Filtrats.	74	>260	450 (M+1)	3,77 (s, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,38 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=8,7, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,7 Hz, 1H), 12,03 (bs, 1H), 12,77 (bs, 1H)	$C_{18}H_{11}ClBrN_3O_4 \cdot 0,6CH_3SO_3H$ C = 44,04/44,12 H = 2,48/2,67 N = 8,47/8,30

[2] a) Die Cyclisierung des entsprechenden Säurehydrazids wurde wie in Beispiel 41 durchgeführt, wobei jedoch die doppelte angegebene Säurehydrazidkonzentration verwendet wurde.

b) Diese Verbindung wurde durch präparative HPLC gemäß der folgenden Vorschrift gereinigt: ca. 1 g

der aus der Cyclisierung des entsprechenden Säurehydrazids gemäß der in Beispiel 41 angegebenen Vorschrift erhaltenen rohen Mischung der N-2- und N-3-Arylisomere wurde in 1M wäßriger Cholinhydroxidlösung (4 ml) gelöst, und die so erhaltene Lösung wurde mit Methanol (4 ml) verdünnt. Diese Lösung wurde (Injektionsschleife 10 ml) in eine Dynamax C 60A-Säule (41,4 mm x 25 cm) mit Vorsäule (41,4 mm x 5 cm) injiziert. Die Fließgeschwindigkeit betrug 50 ml/min und die zunächst verwendete mobile Phase war eine Mischung aus 40% Methanol/Puffer (bei dem Puffer handelte es sich um eine 0,1%ige Trifluoressigsäure, die mit Triethylamin auf einen pH-Wert von 3 eingestellt worden war). Verwendet wurden Gradienten von 40 bis 60% Methanol/Puffer über 25 Minuten und 60 bis 100% über die nächsten 10 Minuten, wobei anschließend mit Methanol (100%) gespült wurde (15 min). Während des Spülens mit Methanol wurde die Fließgeschwindigkeit auf 70 ml/min erhöht. Die Detektion erfolgte bei 230 nm und das gewünschte Produkt eluierte nach 5 bis 10 Minuten als ein großer Peak. Die Fraktion mit dem gewünschten Produkt wurde mit Salzsäure (1N) auf pH 1 verdünnt, wodurch man eine Suspension erhielt. Diese Suspension wurde zum Entfernen des Methanols einrotiert, die so erhaltene Suspension wurde filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet, wodurch man das gewünschte 2-Arylisomer erhielt.

[3] Diese Verbindung wurde durch präparative HPLC gemäß der Vorschrift in Fußnote 2b) gereinigt.

[4] a) Die Cyclisierung des entsprechenden Säurehydrazids wurde wie in Beispiel 41 durchgeführt, wobei jedoch die doppelte angegebene Säurehydrazidkonzentration verwendet wurde.

b) Diese Verbindung wurde durch präparative HPLC gemäß der Vorschrift in Fußnote 2b) gereinigt.

Tabelle 2. Die folgenden Beispiele wurden allgemein wie in Beispiel 35 beschrieben dargestellt, wobei die geeigneten entsprechenden Vorstufen zur Herstellung der aufgeführten Verbindungen eingesetzt wurden. (Die Ausbeuten beziehen sich auf das Säurehydrazid-Ausgangsmaterial)

Bsp. Nr.	Name	Ausbeute	Smp. (°C)	MS (CI)	NMR (DMSO-d_6)	Analyse (berechnet/gefunden)
85	7-Chlor-2-(2-fluorphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	13	>250	358 (M+H)	7,26-7,64 (m, 5H), 8,07 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,6 Hz, 1H), 12,09 (br s, 1H), 12,93 (br s, 1H)	für $C_{17}H_9N_3O_3FCl \cdot 0,45H_2O$ C = 55,81/55,84 H = 2,73/2,38 N = 11,49/11,23
86	7-Chlor-2-(3,5-ditrifluormethylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	12	>250	476 (M+H)	7,48 (dd, J=8,7, 2,0 Hz, 1H), 8,02-8,13 (m, 2H), 8,18 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,40 (s, 2H), 12,20 (br s, 1H), 13,13 (br s, 1H)	für $C_{19}H_8N_3O_3F_6Cl$ C = 47,25/47,35 H = 1,84/1,83 N = 8,70/8,70
87	7-Chlor-2-(2,4-difluorphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	32	>250	376 (M+H)	7,20-7,30 (m, 1H), 7,45-7,56 (m, 2H), 7,58-7,70 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,7 Hz, 1H)	für $C_{17}H_8N_3O_3F_2Cl \cdot 0,50H_2O$ C = 53,07/53,08 H = 2,36/2,37 N = 10,92/10,72
88	7-Chlor-2-(2,5-difluorphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-	13	>250	376 (M+H)	7,31-7,56 (m, 4H), 8,06 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,7 Hz, 1H), 12,12 (br s, 1H), 13,00 (br	für $C_{17}H_8N_3O_3F_2Cl$ C = 54,35/54,14 H = 2,15/2,34 N = 11,18/11,19

Tabelle 2 (Fortsetzung)

	1,10-dion				s, 1H)	
89	7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino-[4,5-b]chinolin-1,10-dion	25	>250	385 (M+H)	7,48 (dd, J=8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,95-8,00 (m, 2H), 8,06 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,32-8,41 (m, 2H), 12,16 (br s, 1H), 13,15 (br s, 1H)	für $C_{17}H_9N_3O_3F_2Cl \cdot 0,085$ CH_3SO_3H C = 51,06/51,18 H = 2,59/2,58 N = 13,94/13,90
90	7-Chlor-1-hydroxy-3-(4-trifluormethylphenyl)-3,4,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion	12	>250	408 (M+H)	7,64 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,91-8,04 (m, 4H), 8,24 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J=8,8 Hz, 1H), 12,61 (br s, 1H), 13,45 (br s, 1H)	für $C_{18}H_9N_3O_3F_3Cl \cdot 0,30H_2O$ C = 52,33/52,39 H = 2,34/2,36 N = 10,17/9,91
91	7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-trifluormethylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	49	>250	408 (M+H)	7,48 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 4H), 8,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J=2,0 Hz, 1H), 12,09 (br s, 1H), 13,04 (br s, 1H)	für $C_{18}H_9N_3O_3F_3Cl \cdot 0,35H_2O$ C = 52,22/52,19 H = 2,36/2,01 N = 10,15/9,82
92	7-Chlor-4-hydroxy-2-(3-nitrophenyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino-	15	>250	385 (M+H)	7,46 (dd, J=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,70-7,79 (m, 1H), 8,05 (d, J=1,6	für $C_{18}H_9N_3O_3F_3Cl \cdot 0,40H_2O \cdot 0,30CH_3SO_3H$

Tabelle 2 (Fortsetzung)

	[4,5-b]chinolin-1,10-dion					Hz, 1H), 8,07-8,25 (m, 3H), 8,49 (s, 1H), 12,15 (br s, 1H), 13,07 (br s, 1H)	C = 49,38/49,54 H = 2,63/2,35 N = 13,31/12,98
93	7-Chlor-1-hydroxy-3-(4-sulfonylmethylphenyl)-3,4,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]chinolin-4,10-dion	12	>250	418 (M+H)		3,31 (s, 3H), 7,64 (dd, J=8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,01-8,11 (m, 4H), 8,24 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,31 (d, J=8,8 Hz, 1H), 12,61 (br s, 1H), 13,47 (br s, 1H)	für $C_{18}H_{12}N_3O_5ClS \cdot 0,25H_2O$ C = 51,19/51,20 H = 2,98/2,75 N = 9,95/10,01
94	7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-sulfonylmethylphenyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	48	>250	418 (M+H)		3,28 (s, 3H), 7,47 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,90-7,93 (m, 2H), 8,01-8,06 (m, 3H), 8,17 (d, J=8,7 Hz, 1H), 13,07 (br s, 1H)	

Tabelle 3. Die folgenden Beispiele wurden allgemein wie in Beispiel 82 beschrieben dargestellt, wobei die geeigneten entsprechenden Vorstufen zur Herstellung der aufgeführten Verbindungen eingesetzt wurden. (Die Ausbeuten beziehen sich auf das 3-Carbomethoxy-2-pyrrolidinocarbamid-7-chlor-4-hydroxychinolin-Ausgangsmaterial und sind Gesamtausbeuten).

Bsp. Nr.	Name	Ausbeute	Smp. (°C)	MS (CI)	NMR (DMSO-d_6)	Analyse (berechnet/gefunden)
95	7-Chlor-4-hydroxy-2-(pentafluorbenzyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	54%	>300	444 (M+H)	5,21 (s, 2H), 7,43 (dd, J=8,6, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J=8,6 Hz, 1H),	für $C_{18}H_7N_3O_3F_5Cl$ C = 48,72/48,40 H = 1,59/1,82 N = 9,47/9,28
96	7-Chlor-2-(2-cyanobenzyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	61	>250	379 (M+H)	5,27 (s, 2H), 7,36-7,52 (m, 3H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,87 (dd, J=7,7, 1,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 12,00 (br s, 1H), 12,75 (br s, 1H)	für $C_{19}H_{11}N_4O_3Cl \cdot 0,30H_2O$ C = 59,40/59,44 H = 3,04/3,10 N = 14,58/14,36
97	7-Chlor-2-(3-chlorbenzyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	77	>250	388 (M+H)	5,11 (s, 2H), 7,24-7,46 (m, 5H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,7 Hz, 1H), 11,95 (br s, 1H), 12,68 (br s, 1H)	für $C_{18}H_{11}N_3O_3Cl$ C = 55,69/55,68 H = 2,86/3,03 N = 10,82/10,59

Tabelle 3 (Fortsetzung)

98	7-Chlor-2-(3,5-ditri-fluormethylbenzyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetra-hydropyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	52	>250	490 (M+H)	5,29 (s, 2H), 7,43 (dd, J=8,7, 1,9 Hz, 1H), 8,00-8,08 (m, 4H), 8,15 (d, J=8,7 Hz, 1H), 11,94 (br s, 1H), 12,67 (br s, 1H)	für $C_{20}H_{10}N_3O_3F_6Cl$ C = 59,05/58,71 H = 4,66/4,74 N = 12,15/11,85
99	7-Chlor-4-hydroxy-2-(3-phenylpropyl)-1,2,5,10-tetra-hydropyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	57	>250	382 (M+H)	1,92-2,06 (m, 2H), 2,58-2,68 (m, 2H), 3,88-3,98 (m, 2H), 7,12-7,32 (m, 5H), 7,41 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,5 Hz, 1H), 11,87 (br s, 1H), 12,53 (br s, 1H)	für $C_{20}H_{16}N_3O_3Cl$ C = 62,91/62,75 H = 4,22/4,38 N = 11,00/10,92
100	7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methylbenzyl)-1,2,5,10-tetra-hydropyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	72	>250	368 (M+H)	2,27 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 7,08-7,22 (m, 4H), 7,43 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,7 Hz, 1H), 11,92 (br s, 1H), 12,62 (br s, 1H)	für $C_{19}H_{14}N_3O_3Cl$ C = 62,05/61,86 H = 3,84/4,00 N = 11,42/11,34
101	7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-trifluormethylbenzyl)-1,2,5,10-tetrahydro-	60	>250	422 (M+H)	5,19 (s, 2H), 7,40-7,56 (m, 3H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 2H), 8,03	für $C_{19}H_{11}N_3O_3F_3Cl$ C = 54,11/54,01 H = 2,63/2,82

Tabelle 3 (Fortsetzung)

	pyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion				(s, 1H), 8,14 (d, J=8,6 Hz, 1H), 11,96 (br s, 1H), 12,71 (br s, 1H)	N = 9,96/9,62	
102	7-Chlor-2-(4-cyanobenzyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	43	>250	379 (M+H)	5,18 (s, 2H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,80 (d, J=8,2 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,7 Hz, 1H), 11,96 (br s, 1H), 12,72 (br s, 1H)	für $C_{19}H_{11}N_4O_3Cl \cdot 0,23H_2O$ C = 59,60/59,57 H = 3,02/3,10 N = 14,63/14,85	
103	7-Chlor-2-(2-fluor-benzyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	59	>250	372 (M+H)	5,16 (s, 2H), 7,12-7,40 (m, 4H), 7,43 (dd, J=8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,6 Hz, 1H), 11,94 (br s, 1H), 12,66 (br s, 1H)	für $C_{18}H_{11}N_3O_3FCl \cdot 0,50H_2$ C = 56,78/56,84 H = 3,18/3,13 N = 11,03/10,98	

Tabelle 4. Die folgenden Beispiele wurden allgemein wie in Beispiel 111 beschrieben dargestellt, wobei die geeigneten entsprechenden Vorstufen zur Herstellung der aufgeführten Verbindungen eingesetzt wurden.

Bsp. Nr.	Name	Ausbeute	Smp.	MS (CI)	NMR (DMSO-d_6)	Analyse (berechnet/gefunden)
116	7-Chlor-4-hydroxy-2-(succinimid-1-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino-[4,5-b]chinolin-1,10-dion	77%	359-363Z	389 (M+1)	2,57 (s, 4H), 3,30 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,02 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,7 Hz), 11,91 (br s, 1H), 12,61 (br s, 1H)	C = 51,80/51,91 H = 3,48/3,56 N = 14,21/14,08 $C_{17}H_{13}N_4O_5Cl \cdot 0,3H_2O$
111	7-Chlor-4-hydroxy-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-oxaxolidin-1-ylethyl)-1,2,5,10-tetra-hydropyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	67%	350-351Z	419 (M+1)	1,42 (s, 6H), 3,76 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 7,43 (m, 2H, J=8,7 Hz), 8,02 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,8 Hz), 11,9 (br s, 1H), 12,7 (br s, 1H)	C = 51,18/51,23 H = 3,67/3,80 N = 13,26/13,04 $C_{18}H_{15}N_4O_6Cl \cdot 0,2H_2O$
117	7-Chlor-4-hydroxy-2-(5-methyl-5-phenyl-2,4-dioxoimidazo-3-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	54%	165-170	480 (M+1)	1,61 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 7,37 (m, 5H), 7,44 (dd, 1H, J1=8,7 Hz, J2=1,95 Hz), 8,02 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,15 (d, 1H, J=8,7 Hz), 8,84 (s, 1H), 11,9 (br s, 1H), 12,64 (br s, 1H)	C = 55,09/55,00 H = 4,10/3,98 N = 13,96/13,81 $C_{23}H_{18}N_5O_5Cl \cdot 1,2H_2O$

Tabelle 4 (Fortsetzung)

118	7-Chlor-4-hydroxy-2-(1-methyl-2,4-dioxoimidazo-3-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	97%	>250C	404 (M+1)	2,78 (s, 3H), 3,69 (t, 2H, J=5,6 Hz), 3,89 (s, 2H), 4,03 (t, 2H, J=5,6 Hz), 7,44 (dd, 1H, J1=8,7 Hz, J2=2,0 Hz), 8,02 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,13 (d, 1H, J=8,7 Hz), 11,9 (br s, 1H), 12,61 (br s, 1H)	C = 48,62/48,94 H = 3,79/3,63 N = 16,67/16,33 $C_{17}H_{14}N_5O_5Cl \cdot 0,9H_2O$
119	7-Chlor-4-hydroxy-2-(5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazo-3-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	91%	>250C	418 (M+1)	1,41 (s, 6H), 3,76 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,02 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,6 Hz), 11,94 (br s, 1H), 12,71 (br s, 1H)	C = 50,87/50,97 H = 3,98/4,05 N = 16,48/16,14 $C_{18}H_{16}N_5O_5Cl \cdot 0,4H_2O$
120	7-Chlor-4-hydroxy-2-(imidazo-3-ylethyl)-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	59%	>250C	358 (M+1)	4,3 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 7,41 (d, 1H, J=7,1 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=8,7 Hz), 9,18 (s, 1H), 3,35 (br s)	C = 44,72/44,95 H = 3,52/3,41 N = 16,29/16,24 $C_{16}H_{12}N_5O_3Cl \cdot 1,0HCl \cdot 1,0H_2O \cdot 0,5NaCl$
121	7-Chlor-4-hydroxy-2-	64%	272-	542	3,82 (m, 2H), 4,16 (m,	C = 59,87/59,90

Tabelle 4 (Fortsetzung)

	(5,5-diphenyl-2,4-dioxoimidazo-3-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion		276	(M+1)	2H), 7,23 (m, 10H), 7,44 (d, 1H, J=8,7 Hz), 8,03 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J=8,7 Hz), 9,54 (s, 1H), 11,89 (s, 1H), 12,63 (s, 1H)	H = 3,98/3,81 12,47/11,75 $C_{16}H_{11}ClN_4O_5S \cdot 1,0H_2O$
122	7-Chlor-4-hydroxy-2-(2,5-dioxothiazolidin-1-ylethyl)-1,2,5,10-tetra-hydropyridazino-[4,5-b]chinolin-1,10-dion	77%	323-326Z	407 (M+1)	3,82 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 7,44 (dd, 1H, J1=8,6 Hz, J2=1,9 Hz), 8,02 (d, 1H, J=1,9 Hz), 8,14 (d, 1H, J=8,7 Hz), 11,9 (br s, 1H), 12,7 (br s, 1H)	C = 45,24/45,23 H = 3,08/3,01 N = 13,16/12,21 $C_{28}H_{20}N_5O_5Cl \cdot 1,1H_2O$
123	7-Chlor-4-hydroxy-2-(1,3-dioxopyridino[2,3-c]-pyrrolidin-2-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]chi-nolin-1,10-dion	61%	311-314	438 (M+1)	3,94 (t, 2H, J=5,4 Hz), 4,14 (t, 2H, J=5,4 Hz), 7,42 (dd, 1H, J1=8,7 Hz, J2=1,7 Hz), 7,87 (dd, 1H, J1=4,8 Hz, J2=1,1 Hz), 7,99 (d, 1H, J=1,9 Hz), 8,11 (d, 2H, J=8,7 Hz), 9,10 (m, 2H), 11,89 (br s, 1H),	C = 52,70/52,75 H = 3,10/2,82 N = 15,36/15,43 $C_{20}H_{12}ClN_5O_5 \cdot 1,0H_2O$

Tabelle 4 (Fortsetzung)

124	7-Chlor-4-hydroxy-2-(o-benzoylsulfimid-2-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino-[4,5-b]chinolin-1,10-dion	59%	>250C	473 (M+1)	12,53 (br s, 1H) 4,04 (t, 2H, J=5,46 Hz), 4,27 (t, 2H, J=5,43 Hz), 7,18 (dd, 1H, J1=8,7 Hz, J2=1,56 Hz), 8,03 (m, 2H), 8,12 (dd, 2H, J1=6,7 Hz, J2=1,2 Hz), 8,24 (dd, 1H, J1=6,7 Hz, J2=1,53 Hz), 11,90 (br s, 1H), 12,59 (br s, 1H)	C = 48,94/49,27 H = 3,08/3,48 N = 11,41/11,09 $C_{20}H_{13}N_4O_6S_1C_{11} \cdot 1,0H_2O$
125	7-Chlor-4-hydroxy-2-(5,5-hexamethylen-2,5-dioxooxazolidin-1-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	80%	>250C	459 (M+1)	1,45 (m, 10H), 3,76 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,02 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J=8,6 Hz), 11,95 (br s, 1H), 12,70 (br s, 1H)	C = 52,89/52,81 H = 4,44/4,20 N = 11,75/11,51 $C_{21}H_{19}N_4O_6Cl \cdot 1,0H_2O$
126	7-Chlor-4-hydroxy-2-(benzo[e][1,3]oxazinyl-2,4-dionethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino-[4,5-b]chinolin-1,10-dion	92%	>250C	453 (M+1)	4,23 (m, 4H), 7,41 (m, 3H), 7,78 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,7 Hz), 11,90 (br s, 1H), 12,6 (br s,	C = 55,24/55,26 H = 3,16/2,96 N = 12,22/12,28 $C_{21}H_{13}ClN_4O_6 \cdot 0,2H_2O$

Tabelle 4 (Fortsetzung)

					1H)	
127	7-Chlor-4-hydroxy-2-(1,2,4-triazol-2-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	70%	>250C	359 (M+1)	4,23 (t, 2H, J=5,65 Hz), 4,54 (t, 2H, J=5,66 Hz), 7,40 (dd, 1H, J1=8,7 Hz, J2=1,9 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=1,9 Hz), 8,09 (d, 1H, J=8,7 Hz), 8,48 (s, 1H), 11,9 (br s, 1H), 12,6 (br s, 1H)	C = 49,31/49,58 H = 3,12/3,35 N = 22,40/22,38 $C_{15}H_{11}ClN_6O_3 \cdot 0,2NaCl$
128	7-Chlor-4-hydroxy-2-(1,2,3-triazol-2-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	75%	>250C	359 (M+1)	4,32 (m, 2H), 4,77 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,13 (m, 2H), 11,9 (br s, 1H), 12,6 (br s, 1H)	C = 48,80/48,82 H = 3,57/3,33 N = 20,69/20,42 $C_{15}H_{11}ClN_6O_3 \cdot 0,7H_2O$
129	7-Chlor-4-hydroxy-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-yl-ethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion 7-Chlor-4-hydroxy-2-(1,2,3,4-tetrazol-2-yl-ethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5	83% 1:1 Mi-schung von 2 Iso-meren	>250C	360 (M+1)	4,32 (t, 1,5H, J=5,57 Hz), 4,39 (t, 1,5H, J=5,55 Hz), 4,87 (t, 1,5H, J=5,31 Hz), 5,08 (t, 1,5H, J=5,60 Hz), 7,45 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,94 (s, 0,5H), 9,47 (s, 0,5H), 11,92 (br s, 1H), 12,59 (br	C = 46,74/46,70 H = 2,86/3,16 N = 27,26/26,09 $C_{14}H_{10}ClN_7O_3 \cdot 0,5H_2O$

Tabelle 4 (Fortsetzung)

	-b]chinolin-1,10-dion					s, 0,5H), 12,63 (br s, 0,5H)	
130	7-Chlor-4-hydroxy-2-(5-phenyl-2,5-dioxooxazolidin-1-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino-[4,5-b]chinolin-1,10-dion	74%	>250C	467 (M+1)		3,80 (m, 1,5H), 3,92 (m, 1,5H), 4,00 (m, 1,5H), 4,38 (m, 1,5H), 7,40 (m, 6H), 8,00 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J=8,6 Hz), 11,95 (br s, 1H), 12,75 (br s, 1H)	C = 55,12/54,91 H = 3,50/3,48 N = 11,65/11,64 $C_{22}H_{15}ClN_4O_6 \cdot 0,2H_2O$

Tabelle 5. Die folgenden Beispiele wurden allgemein wie in Beispiel 112 beschrieben dargestellt, wobei die geeigneten entsprechenden Vorstufen zur Herstellung der aufgeführten Verbindungen eingesetzt wurden.

Bsp. Nr.	Name	Ausbeute	Smp.	MS (CI)	NMR (DMSO-d_6)	Analyse (berechnet/gefunden)
112	7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methyl-2-hydroxy-propionamidoethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino-[4,5-b]chinolin-1,10-dion	84%	300-303	392 (M+1)	1,18 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 7,26 (m, 0,5H), 7,42 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,83 (m, 0,5H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,6 Hz), 11,9 (br s, 1H), 12,6 (br s, 1H)	C = 50,48/50,58 H = 4,24/4,25 N = 13,85/13,84 $C_{17}H_{17}N_4O_5Cl \cdot 0,2NaCl$
131	7-Chlor-4-hydroxy-2-(1-hydroxycyclohexyl-carboxamidoethyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]chino-lin-1,10-dion	81%	>250C	433 (M+1)	1,50 (m, 10H), 3,43 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,88 (br t, 1H, J=5,8 Hz), 8,01 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,7 Hz), 11,9 (br s, 1H), 12,6 (br s, 1H)	C = 53,28/53,17 H = 5,14/5,00 N = 12,43/12,08 $C_{20}H_{21}ClN_4O_4 \cdot 1,0H_2O$
132	7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-	84%	>250C	427	3,71 (m, 2H), 4,11	C = 54,44/54,37

Tabelle 5 (Fortsetzung)

	hydroxybenzamidoethyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino-[4,5-b]chinolin-1,10-dion			(M+1)	(m, 2H), 6,88 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,86 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,94 (d, 1H, J=1,5 Hz), 8,04 (d, 1H, J=8,7 Hz), 8,09 (br t, 1H, J=5,6 Hz)	H = 3,79/3,73 N = 12,70/12,63 $C_{20}H_{15}ClN_4O_5 \cdot 0,8H_2O$
133	7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetamidoethyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	66%	>250C	517 (M+1)	3,50 (m, 2H), 4,05 (t, 2H, J=6,0 Hz), 7,22 (m, 6H), 7,36 (m, 4H), 7,43 (m, 1H), 8,05 (d, 1H, J=1,42 Hz), 8,15 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,26 (br t, 1H), 11,90 (br s, 1H), 12,68 (br s, 1H)	C = 62,73/59,69 H = 4,09/3,95 N = 10,84/11,11 $C_{27}H_{21}ClN_4O_5$
134	7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methyl-2-hydroxy-butyramidoethyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino-[4,5-b]chinolin-1,10-dion	76%	>250C	407 (M+1)	0,70 (t, 3H, J=7,35 Hz), 1,17 (s, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 7,42 (d, 1H, J=7,95 Hz), 7,82 (br t, 1H, J=5,6 Hz), 8,00 (d,	C = 51,66/51,89 H = 4,57/4,62 N = 13,39/13,31 $C_{18}H_{19}ClN_4O_5 \cdot 0,2NaCl$

Tabelle 5 (Fortsetzung)

	1H, J=8,6 Hz), 11,87 (br s, 1H), 12,57 (br s, 1H)					

Tabelle 6. Die folgenden Beispiele wurden allgemein wie in Beispiel 113 beschrieben dargestellt, wobei die geeigneten entsprechenden Vorstufen zur Herstellung der aufgeführten Verbindungen eingesetzt wurden.

Tabelle 6

Bsp. Nr.	Name	Ausbeute	Smp.	MS (CI)	NMR (DMSO-d_6)	Analyse (berechnet/gefunden)
113	7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methylthioethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	85%	282-284	338 (M+1)	2,11 (s, 3H), 2,79 (t, 2H, J=7,1 Hz), 4,08 (t, 2H, J=7,1 Hz), 7,42 (d, 1H, J=7,8 Hz), 8,01 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,6 Hz), 11,91 (br s, 1H), 12,64 (br s, 1H)	C = 49,78/49,73 H = 3,58/3,73 N = 12,44/12,30 $C_{14}H_{12}ClN_3O_3S_1$
135	7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-ethylthioethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	53%	264-266	352 (M+1)	1,20 (t, 3H, J=7,35 Hz), 2,56 (q, 2H, J=7,38 Hz), 2,82 (t, 2H, J=7,26 Hz), 4,06 (t, 2H, J=7,31 Hz), 7,43 (dd, 1H, J1=8,64 Hz, J2=1,95 Hz), 8,02 (d, 1H, J=1,98 Hz), 8,13 (d, 1H, J=8,61 Hz), 11,9 (br s, 1H), 12,6 (br s, 1H)	C = 51,07/51,21 H = 4,04/4,01 N = 11,99/11,94 $C_{15}H_{14}ClN_3O_3S$
136	7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-	75%	248-250	380	0,88 (m, 3H), 1,36 (m,	C = 53,45/53,43

Tabelle 6 (Fortsetzung)

	n-butylthioethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion			(M+1)	2H), 2,52 (m, 2H), 2,80 (t, 2H, J=7,2 Hz), 4,06 (t, 2H, J=7,2 Hz), 7,42 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,6 Hz), 11,92 (br s, 1H), 12,63 (br s, 1H)	H = 4,78/4,95 N = 11,06/11,21 $C_{17}H_{18}ClN_3O_3S$
137	7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-n-propylthioethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	78%	265-268	366 (M+1)	0,94 (t, 3H, J=7,3 Hz), 1,55 (sx, 2H, J=7,3 Hz), 2,53 (m, 2H), 2,80 (t, 2H, J=7,3 Hz), 4,05 (t, 2H, J=7,3 Hz), 7,42 (dd, 1H, J1=8,6 Hz, J2=1,8 Hz), 8,02 (d, 1H, J=1,9 Hz), 8,13 (d, 1H, J=8,7 Hz), 11,9 (br s, 1H)	C = 52,21/52,53 H = 4,53/4,41 N = 11,80/11,49 $C_{16}H_{10}ClN_3O_4 \cdot 0,2H_2O$

Tabelle 7. Die folgenden Beispiele wurden allgemein wie in Beispiel 114 beschrieben dargestellt, wobei die geeigneten entsprechenden Vorstufen zur Herstellung der aufgeführten Verbindungen eingesetzt wurden.

Bsp. Nr.	Name	Ausbeute	Smp.	MS (CI)	NMR (DMSO-d_6)	Analyse (berechnet/gefunden)
114	7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methylsulfonylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	75%	>250 C	370 (M+1)	2,51 (s, 3H), 3,53 (t, 2H, J=6,9 Hz), 4,31 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H, J1=8,6 Hz, J2=1,2 Hz), 8,02 (d, 1H, J=1,5 Hz), 8,14 (d, 1H, J=8,6 Hz), 12,5 (br s, 2H)	C = 43,36/43,33 H = 3,64/3,64 N = 10,84/10,57 $C_{14}H_{12}ClN_3O_5S_1 \cdot 1,0H_2O$
138	7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-ethylsulfonylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	89%	270-274	384 (M+1)	1,22 (m, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,49 (t, 2H, J=7,13 Hz), 4,30 (t, 2H, J=7,16 Hz), 7,44 (dd, 1H, J1=8,7 Hz, J2=1,9 Hz), 8,02 (d, 1H, J=1,9 Hz), 8,13 (d, 1H, J=8,7 Hz), 11,9 (br s, 1H), 12,7 (br s, 1H)	C = 44,84/44,71 H = 4,01/4,02 N = 10,46/10,44 $C_{15}H_{14}ClN_3O_5S_1 \cdot 1,0H_2O$
139	7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-n-butylsulfonylethyl)-	100%	288-290	412 (M+1)	0,89 (t, 3H, J=7,26 Hz), 1,39 (m, 2H),	C = 47,50/47,14 H = 4,69/4,68

Tabelle 7 (Fortsetzung)

	1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]chino-lin-1,10-dion				1,63 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,50 (t, 2H, J=6,96 Hz), 4,30 (t, 2H, J=6,99 Hz), 7,44 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,02 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,6 Hz), 11,97 (br s, 1H), 12,79 (br s, 1H)	N = 9,77/9,71 $C_{17}H_{18}ClN_3O_5S \cdot 1,0H_2O$

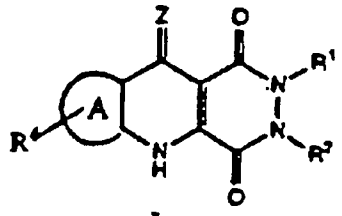
Tabelle 8. Die folgenden Beispiele wurden allgemein wie in Beispiel 115 beschrieben dargestellt, wobei die geeigneten entsprechenden Vorstufen zur Herstellung der aufgeführten Verbindungen eingesetzt wurden.

Bsp. Nr.	Name	Ausbeute	Smp.	MS (CI)	NMR (DMSO-d_6)	Analyse (berechnet/gefunden)
115	7-Chlor-4-hydroxy-2-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	84%	>250C	360 (M+1)	5,23 (s, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 8,02 (d, 1H, J=1,95 Hz), 8,14 (d, 1H, J=8,7 Hz), 11,92 (br s, 1H), 12,7 (br s, 1H)	C = 52,11/52,10 H = 3,01/3,32 N = 11,39/11,10 $C_{16}H_{10}ClN_3O_3S \cdot 0,5H_2O$
140	7-Chlor-4-hydroxy-2-(furan-2-ylmethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	51%	>250C	344 (M+1)	5,09 (s, 2H), 6,36 (d, 1H, J=3,1 Hz), 6,42 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, J=1,0 Hz), 8,02 (d, 1H, J=1,9 Hz), 8,14 (d, 1H, J=8,7 Hz), 11,9 (br s, 1H), 12,7 (br s, 1H)	C = 55,46/55,33 H = 3,12/3,02 N = 11,39/11,10 $C_{16}H_{10}ClN_3O_4 \cdot 0,2H_2O$
141	7-Chlor-4-hydroxy-2-(thiophen-3-ylmethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino-[4,5-b]chinolin-1,10-dion	65%	>250C	360 (M+1)	5,08 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J=4,86 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,50 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J=8,6 Hz), 11,92 (br s, 1H), 12,65 (br	C = 52,88/52,91 H = 2,88/3,12 N = 11,56/11,35 $C_{16}H_{10}ClN_3O_3S \cdot 0,2H_2O$

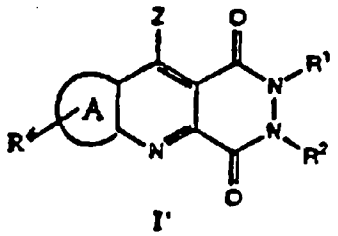
Tabelle 8 (Fortsetzung)

142	7-Chlor-4-hydroxy-2-(furan-3-ylmethyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	59%	>250C	344 (M+1)	4,92 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J=8,46 Hz), 7,63 (m, 1H), 8,02 (d, 1H, J=1,6), 8,14 (d, 1H, J=8,61 Hz), 11,92 (br s, 1H), 12,67 (br s, 1H)	C = 55,91/55,58 H = 4,01/4,03 N = 12,22/11,89 $C_{16}H_{14}ClN_3O_4$
143	7-Chlor-4-hydroxy-2-(3-methylthiopropyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]-chinolin-1,10-dion	64%	263-265C (Zers.)	352 (M+1)	1,93 (p, 2H, J=5,37 Hz), 3,33 (m, 1H [vom Wasserpeak überlagert]), 7,41 (d, 1H, J=8,64 Hz), 8,01 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J=8,73 Hz), 11,88 (br s, 1H), 12,58 (br s, 1H)	C = 51,21/50,98 H = 4,01/4,13 N = 11,94/11,89 $C_{15}H_{14}ClN_3O_3S$
144	7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-cyanoethyl)-1,2,5,10-tetrahydro-pyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion	55%	>250C	317 (M+1)	2,96 (t, 2H, J=6,4 Hz), 4,14 (t, 2H, 6,42 Hz), 7,43 (dd, 1H, J1=8,69 Hz, J2=1,18 Hz), 8,03 (d, 1H, J=1,68 Hz), 8,13 (d, 1H, J=8,64 Hz), 11,98 (br s, 1H), 12,81 (br s, 1H)	C = 51,91/52,16 H = 3,05/3,03 N = 17,30/17,18 $C_{14}H_9ClN_4O_3 \cdot 0,4H_2O$

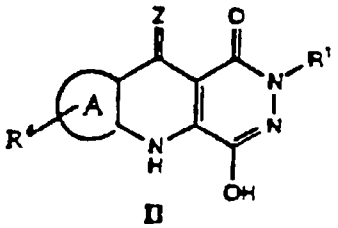
FORMELN



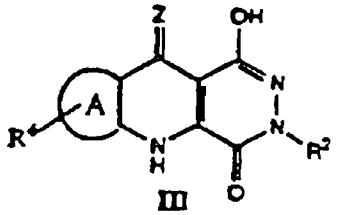
I



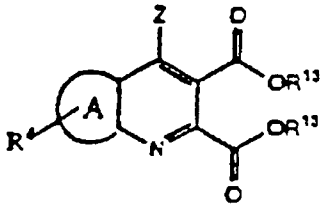
I'



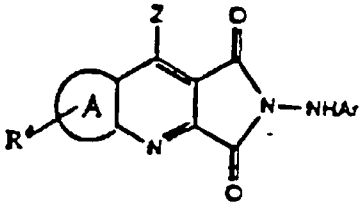
II



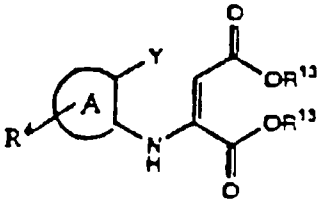
III



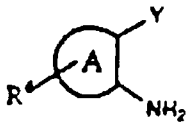
IV'



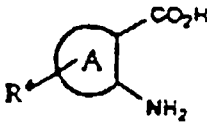
V'



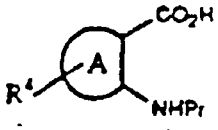
VII



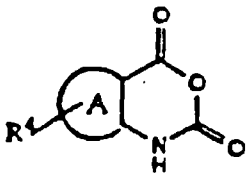
VIII



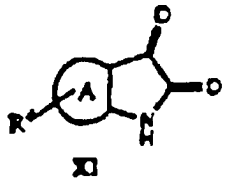
VIII'



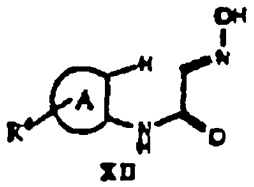




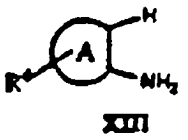
FORMELN (FORTSETZUNG)



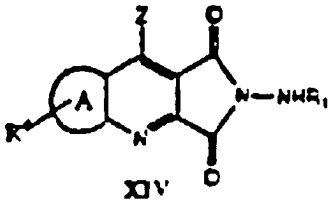
XI



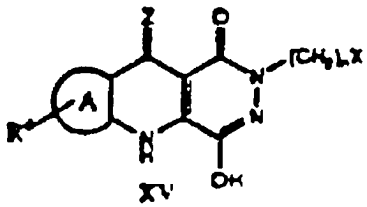
XII



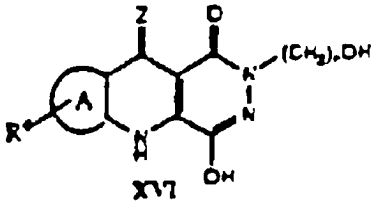
XIII



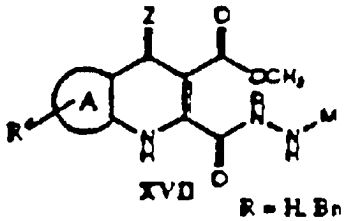
XIV



XV

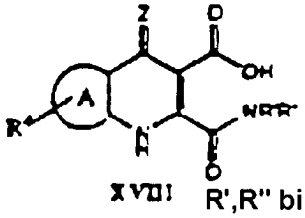


XVI



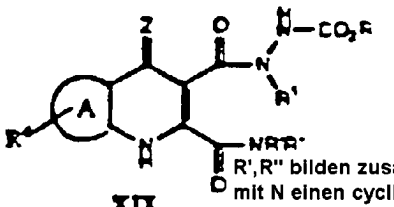
XVII

R = H, Bn



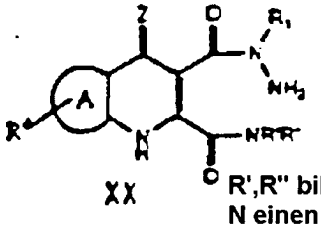
XVIII

R',R'' bilden zusammen mit N einen cyclischen Ring



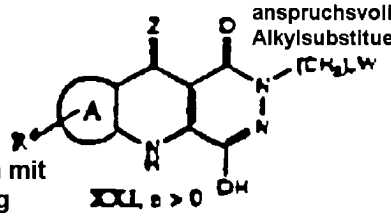
XIX

R',R'' bilden zusammen mit N einen cyclischen Ring
R steht für t.-Butyl oder einen sterisch anspruchsvollen Alkylsubstituenten



XX

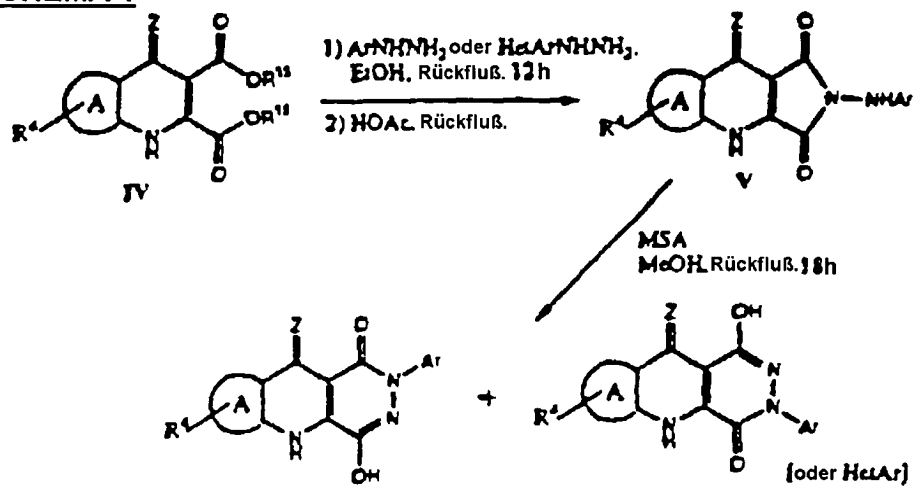
R',R'' bilden zusammen mit N einen cyclischen Ring



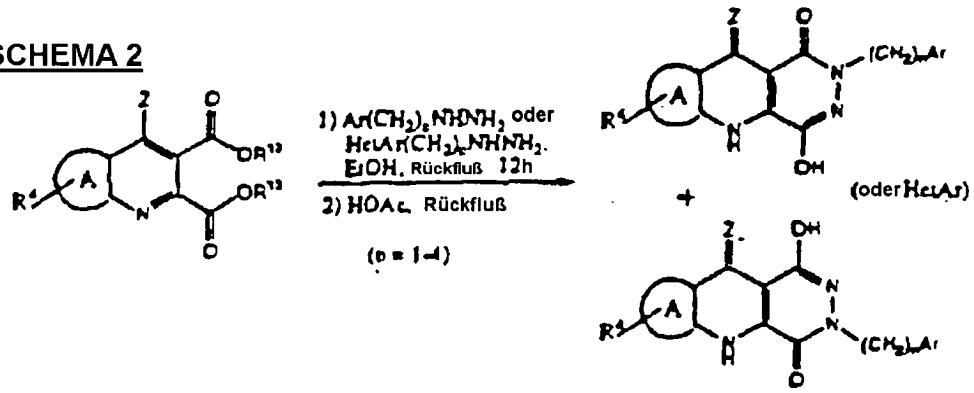
XXI, s > 0

SCHEMATA 1 & 2

SCHEMA 1



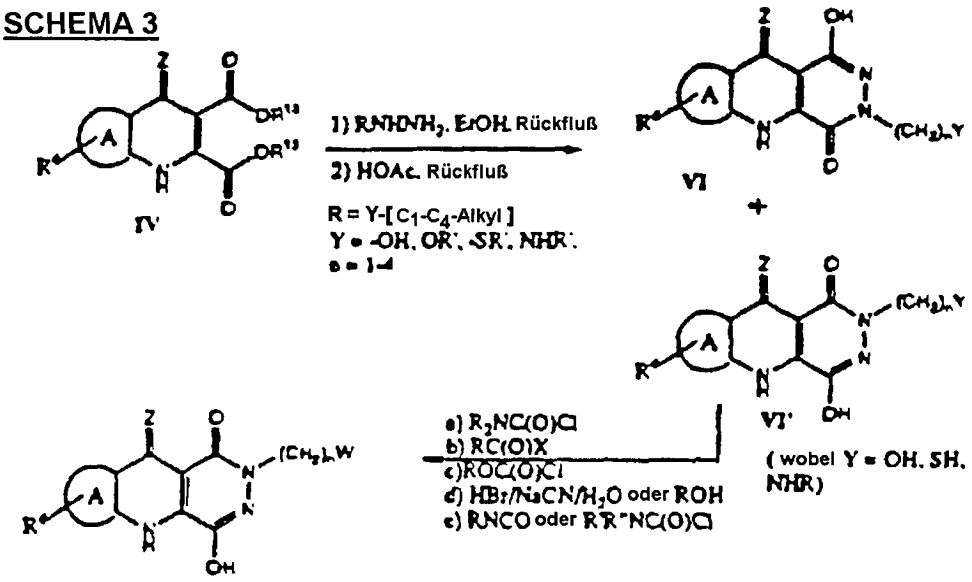
SCHEMA 2



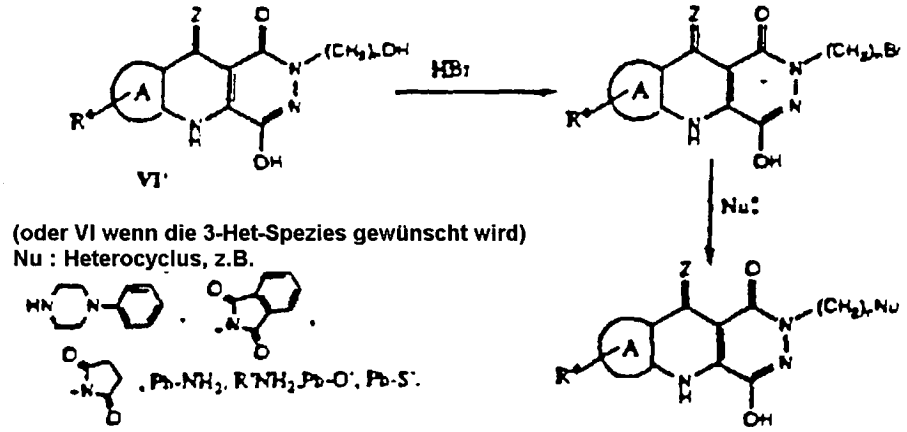
[0239] Die Isomere können durch fraktionelles Ansäuern der Meglumin/Cholinlösungen getrennt werden.

SCHEMATA 3 & 4

SCHEMA 3

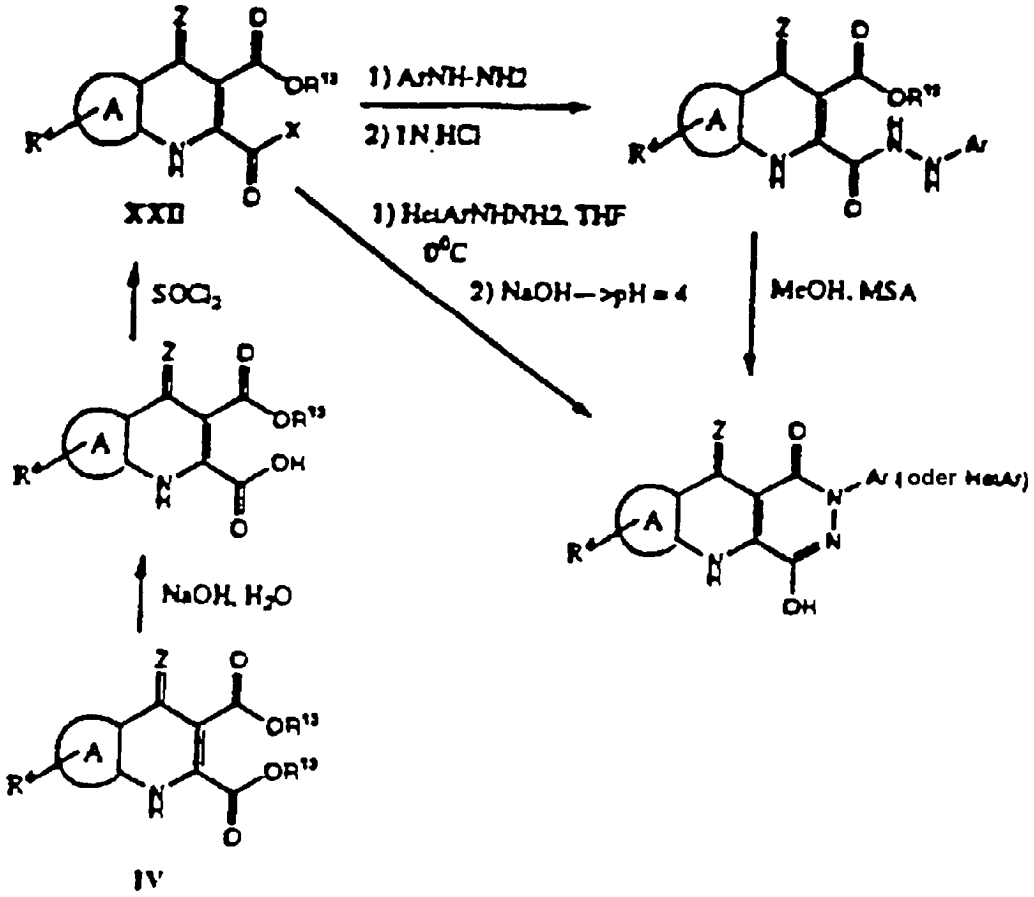


SCHEMA 4

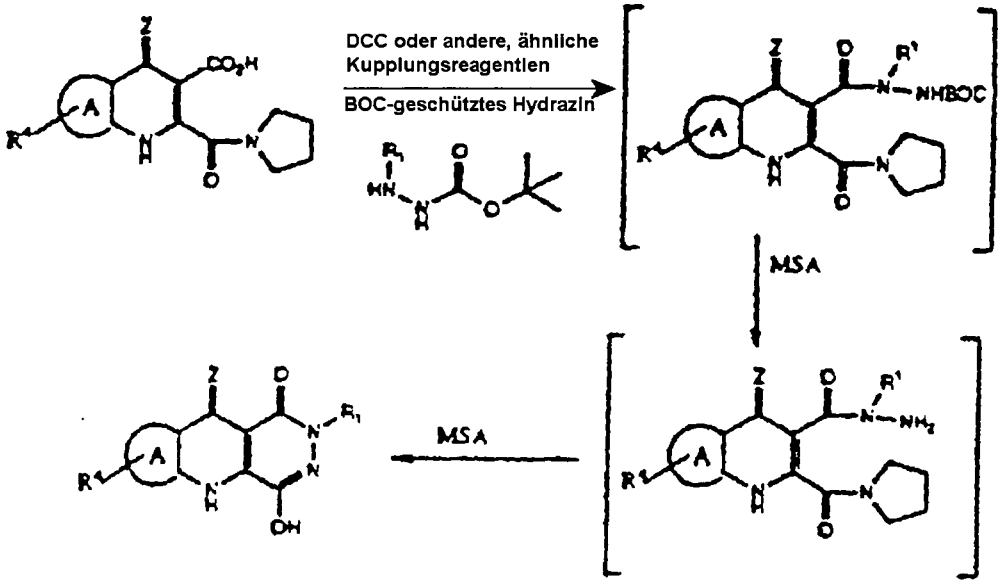


(oder VI wenn die 3-Het-Spezies gewünscht wird)
Nu : Heterocyclus, z.B.

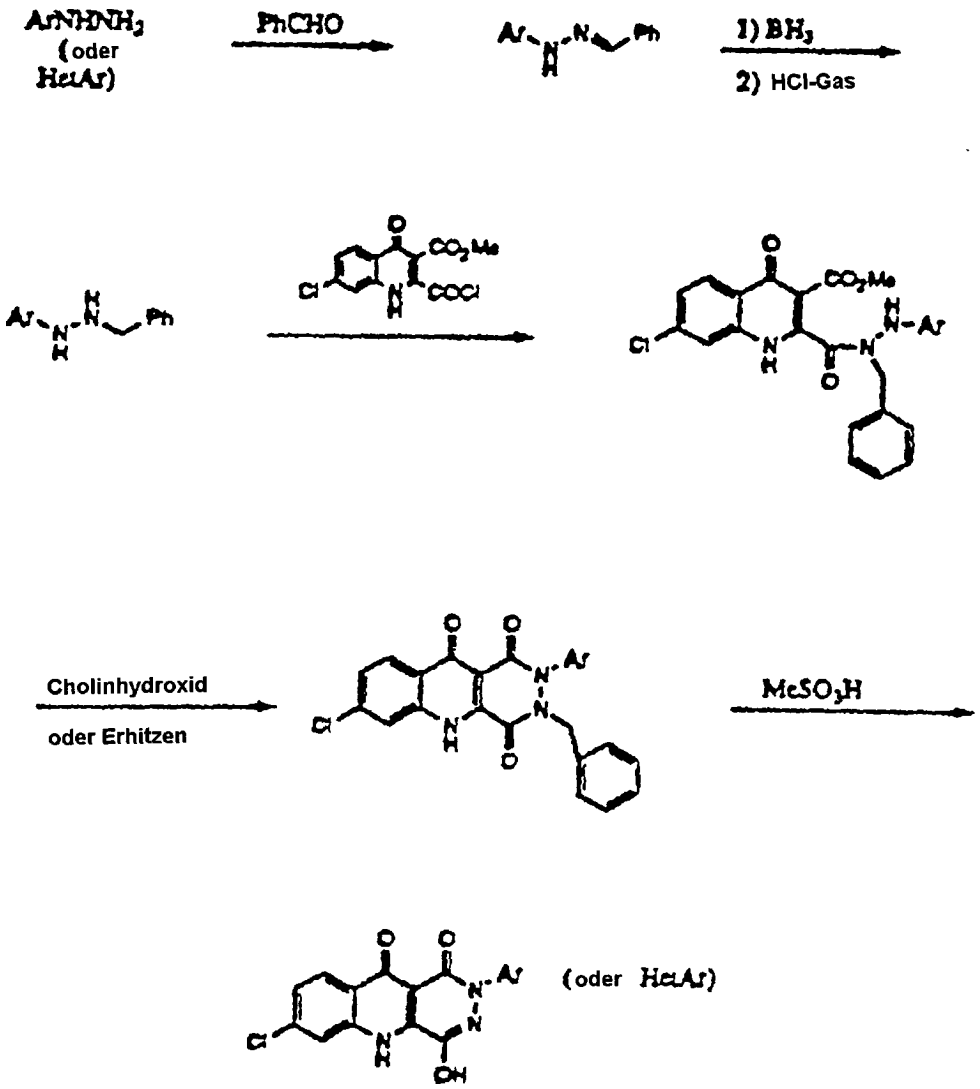
SCHEMA 5



SCHEMA 6

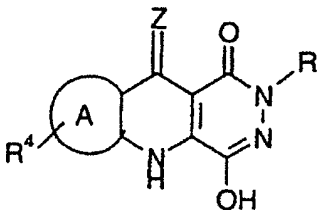


SCHEMA 7



Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel II und deren pharmazeutisch annehmbare Salze:



II

wobei:
Z aus O, S oder NH ausgewählt ist, oder, wenn der Stickstoff des B-Rings tautomerisiert oder der B-Ring reduziert ist, die Z-Gruppe aus H, OH, SH oder NH_2 ausgewählt sein kann,
Ring A aus einem ortho-kondensierten aromatischen oder heteroaromatischen, fünf- oder sechsgliedrigen Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridyl, Furyl, Pyrrolyl oder Thienyl ausgewählt ist, der entweder unsubstituiert oder an einem Ringkohlenstoffatom mehrfach durch R^4 substituiert ist, wobei die Reste R^4 unabhängig voneinander aus der aus Halogen, (1-4C)Alkyl, NO_2, CN, (1-3C)Perfluoralkyl, OH, OCF_3, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkinyl, O(1-4C)Alkyl, NR'R'', $SO_2NR'R''$ oder SO_mR', einer heterocyclischen Gruppe, NR'COR'', COR'', $NR'CO_2R''$, CO_2R' oder CONR'R'' bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
R^1 aus $-(CH_2)_nL$ ausgewählt ist, wobei L für M steht;
M für

Phenyl oder ein Benzoderivat davon steht und entweder unsubstituiert oder durch 1, 2, 3 oder 4 Gruppen ausgewählt aus -O-(1-4C)Alkyl, -O-(2-4C)Alkenyl, -O-(2-4C)Alkinyl, -O(C0-C6Alkyl)phenyl, -OH, -Halogen, -NO_2, -CN, -CF_3, -(1-4C)AlkylCF_3, -NH(CO)R', -(1-4C)Alkyl, -NR'R'', -CO_2R', -CONR'R'', -SO_mR', -SO_2NR'R'', (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy-, Oxy(1-6C)alkyloxy, das einen ortho an den Phenylring gebundenen cyclischen Ring bilden kann, Aryloxy(1-4C)alkyloxy(1-4C)alkyl, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, -O(C1-C6Alkyl)NR'R'', -NR'(C1-C6Alkyl)NR'R'', -(C1-C6Alkyl)NR'R'', -O-(1-4C)Perfluoralkyl, -(1-4CPerfluoralkyl, -NR'(C1-C6Alkyloxy), -NR'(C1-C6Alkylhydroxy), -(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), -O(C1-4Alkyl)COOR', -(C1-4Alkyl) NR'R'', -(C1-4Alkyl)OR', -NR'$(CH_2)_q$COOR', wobei q für 1–4 steht, -SO_m(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), -SO_m(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl), -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl) oder -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl) substituiert ist;
Heterocyclyl steht, wobei der Heterocyclus aus einem fünf- und/oder sechs- und/oder siebengliedrigen heterocyclischen Ring mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen ausgewählt aus O, N oder S oder Aryl- oder Heteroarylbenzoderivaten davon ausgewählt ist, wobei der Stickstoff am Heterocyclus gegebenenfalls durch R' substituiert ist und ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom am Heterocyclus durch R oder R' substituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom unter Bildung einer C5-C7-Spirogruppe disubstituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom oder Schwefelatom unter Bildung einer Carbonylgruppe bzw. Sulfonylgruppe (SO_m) durch O substituiert sein kann, mit der Maßgabe, daß ein heterocyclischer Stickstoff nicht an einen Stickstoff oder das tricyclische Ringsystem der Formel I gebunden sein kann;
Heteroaryl steht, wobei Heteroaryl aus unsubstituierten oder substituierten aromatischen Spezies und Benzoderivaten davon einschließlich Pyridyl, Thienyl, Furanyl oder den Gruppen, die zwei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Pyrazol, Imidazol, Isoxazol, Oxazol, Thiazol oder Isothiazol (und oxidierten Versionen davon ausgewählt aus SO_m, wobei m für 0–2 steht), Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin oder den Gruppen, die drei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Triazol oder Oxadiazol oder Triazin, oder den Gruppen, die vier Heteroatome enthalten, wie Tetrazol, ausgewählt ist, wobei der Stickstoff an der Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch R substituiert ist und die substituierten aromatischen Substituenten typische aromatische Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Cyano einschließen und die Heteroarylgruppe über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom an der Heteroarylgruppe an -$(CH_2)_n$ gebunden ist;
n aus 0–6 ausgewählt ist, mit der Maßgabe, daß n größer als Null ist;
R aus H oder (1-4C)Alkyl ausgewählt ist;
R' und R'' unabhängig voneinander aus H, (1-4C)Alkyl, wobei Alkyl (C2-C4)Alkenyl und (C2-C4)Alkinyl einschließt; (3-6C)Cycloalkyl, Phenyl(0-4C)alkyl-, Heterocyclyl(0-4C)alkyl- oder Heteroaryl(0-4C)alkyl- ausgewählt sind, wobei Phenyl oder Heterocyclyl oder Heteroaryl wie oben definiert ist und die oben genannten Reste jeweils gegebenenfalls an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch Halogen, H, (1-4C)Alykl, (3-6C)Cycloalkyl, Phenyl, NO_2, CN, CF_3, OH, O-(1-4C)Alkyl, NR'R''SO_mR' oder SO_2NR'R'' substituiert sind, wobei NR'R'' gegebenenfalls mit N einen N-(C1-3)Alkyloxy(C2-3)alkylring bilden kann;
m aus 0–2 ausgewählt ist.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, wobei:
Z aus:
O, S oder NH ausgewählt ist;
der Ring A aus einem ortho-kondensierten aromatischen oder heteroaromatischen, fünf- oder sechsgliedrigen Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl oder Thienyl ausgewählt ist, der entweder unsubstituiert oder an einem oder mehreren Ringatomen durch R^4 substituiert ist, wobei die Reste R^4 unabhängig voneinander aus der aus Wasserstoff, Halogen, (1-4C)Alkyl, NO_2, CN, (C1-3)Perfluoralkyl, OH, OCF_3, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkinyl, O(1-4C)Alkyl, NR'R'', SO_2NR'R'' oder SO_mR' bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
R^1 für -$(CH_2)_n$L steht, wobei
L ausgewählt ist aus:
Phenyl oder Benzoderivaten davon und entweder unsubstituiert oder durch 1, 2, 3 oder 4 Gruppen ausgewählt aus -O-(1-4C)Alkyl, -O-(2-4C)Alkenyl, -O-(2-4C)Alkinyl, -O(CO-C6Alkyl)phenyl, -OH, -Halogen, -NO_2, -CN, -CF_3, -(1-4C)AlkylCF_3, -NH(CO)R', -(1-4C)Alkyl, -NR'R'', -CO_2R', -CONR'R'', -SO_mR', -SO_2NR'R'', (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy-, Oxy(1-6C)alkyloxy, das einen ortho an den Phenylring gebundenen cyclischen Ring bilden kann, Aryloxy(1-4C)alkyloxy(1-4C)alkyl, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, -O(C1-C6Alkyl)NR'R'', -NR'(C1-C6Alkyl)NR'R'', -(C1-C6Alkyl)NR'R'', -O(1-4C)Perfluoralkyl, -(1-4CPerfluoralkyl, -NR'(C1-C6Alkyloxy), -NR'(C1-C6Alkylhydroxy), -(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), -O(C1-4Alkyl)COOR', -C1-4Alkyl)NR'R'', -(C1-4Alkyl)OR', -NR'$(CH_2)_q$COOR', wobei q für 1–4 steht, -SO_m(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), -SO_m(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl), -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl) oder -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl) substituiert ist;
Heterocyclyl, wobei der Heterocyclus aus einem fünf- und/oder sechs- und/oder siebengliedrigen heterocycli-

schen Ring mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen ausgewählt aus O, N oder S ausgewählt ist, wobei der Stickstoff am Heterocyclus gegebenenfalls durch R' substituiert ist und ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom am Heterocyclus durch R oder R' substituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom unter Bildung einer C5-C7-Spirogruppe disubstituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom oder Schwefelatom unter Bildung einer Carbonylgruppe bzw. Sulfonylgruppe (SO_m) durch O substituiert sein kann; wobei die heterocyclischen Gruppen beispielsweise aus 2-Pyrrolidinon, Piperazin, Oxazolidon, 2,5-Oxazolidindion, 2,4-Imidazolidindion, 2,4-Thiazolidindion oder Succinimid ausgewählt sein können; Aryl oder Benzo- oder Heteroarylbenzoderivate davon (3,4-Pyridindicarboximid, -1-Phtalimido, Isatosäureanhydrid, Orthobenzoesäuresulfimid), entweder unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert durch Alkyl oder aromatische Substituenten einschließlich -Halogen, -(C1-C6)Alkyl, -OH, -(C1-C6)Alkoxy, Phenyl, OCF_3, CF_3, NO_2, CN, NH_2, $SO_mR'NH(C1-4Alkyl)$ oder $N(C1-C4Alkyl)_2$;
Heteroaryl, wobei Heteroaryl aus unsubstituierten oder substituierten aromatischen Spezies und Benzoderivaten davon einschließlich Pyridyl, Thienyl, Furanyl oder den Gruppen, die zwei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Pyrazol, Imidazol, Isoxazol, Oxazol, Thiazol oder Isothiazol oder den Gruppen, die drei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Triazol oder Oxadiazol oder den Gruppen, die vier Heteroatome enthalten, wie Tetrazol, ausgewählt ist, wobei der Stickstoff an der Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch R substituiert ist und die substituierten aromatischen Substituenten typische aromatische Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Cyano einschließen und die Heteroarylgruppe über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom an der Heteroarylgruppe an $-(CH_2)_n$ gebunden ist;
n für 0–3 steht, mit der Maßgabe, daß n größer als Null ist; R, R', R'' und m wie in Anspruch 1 definiert sind.

3. Verbindung nach Anspruch 1 und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, wobei:
Z ausgewählt ist aus:
O, S oder NH;
Ring A aus einem ortho-kondensierten aromatischen oder heteroaromatischen, fünf- oder sechsgliedrigen Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl oder Thienyl ausgewählt ist, entweder unsubstituiert oder substituiert an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch R^4, wobei die Reste R^4 unabhängig voneinander aus der aus Wasserstoff, Halogen, (1-4C)Alkyl, NO_2, CN, (C1-3)Perfluoralkyl, OH, OCF_3, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkinyl, O(1-4C)Alkyl, NR'R'', $SO_2NR'R''$ oder SO_mR' bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
R^1 für $-(CH_2)_nL$ steht, wobei
L ausgewählt ist aus:
Phenyl oder Benzoderivaten davon und entweder unsubstituiert oder durch 1, 2, 3 oder 4 Gruppen ausgewählt aus -O-(1-4C)Alkyl, -O-(2-4C)Alkenyl, -O-(2-4C)Alkinyl, -O(C0-C6Alkyl)phenyl, -OH, -Halogen, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, -(1-4C)AlkylCF_3, -NH(CO)R', -(1-4C)Alkyl, -NR'R'', $-CO_2R'$, -CONR'R'', $-SO_mR'$, $-SO_2NR'R''$, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy-, Oxy(1-6C)alkyloxy, das einen ortho an den Phenylring gebundenen cyclischen Ring bilden kann, Aryloxy(1-4C)alkyloxy(1-4C)alkyl, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, -O(C1-C6Alkyl)NR'R'', -NR'(C1-C6Alkyl)NR'R'', -(C1-C6Alkyl)NR'R'', -O(1-4C)Perflouralkyl, -(1-4CPerfluoralkyl, -NR'(C1-C6Alkyloxy), -NR'(C1-C6Alkylhydroxy), -(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), -O(C1-4Alkyl)COOR', -(C1-4Alkyl)NR'R'', -(C1-4Alkyl)OR', $-NR'(CH_2)_qCOOR'$, wobei q für 1–4 steht, $-SO_m$(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), $-SO_m$(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl), -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl) oder -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl) substituiert ist;
Heteroaryl, wobei Heteroaryl aus unsubstituierten oder substituierten aromatischen Spezies und Benzoderivaten davon einschließlich Pyridyl, Thienyl, Furanyl oder den Gruppen, die zwei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Pyrazol, Imidazol, Isoxazol, Oxazol, Thiazol oder Isothiazol oder den Gruppen, die drei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Triazol oder Oxadiazol oder den Gruppen, die vier Heteroatome enthalten, wie Tetrazol, ausgewählt ist, wobei der Stickstoff an der Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch R substituiert ist und die substituierten aromatischen Substituenten typische aromatische Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Cyano einschließen und die Heteroarylgruppe über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom an der Heteroarylgruppe an $-(CH_2)_n$ gebunden ist;
R, R', R'', n und m wie in Anspruch 1 definiert sind.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, wobei:
Z ausgewählt ist aus:
O, S oder NH;
Ring A aus einem ortho-kondensierten aromatischen oder heteroaromatischen, fünf- oder sechsgliedrigen Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl oder Thienyl ausgewählt ist, entweder unsubstituiert oder substituiert an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch R^4, wobei die Reste R^4 unabhängig voneinander aus der aus Wasserstoff, Halogen, (1-4C)Alkyl, NO_2, CN, (C1-3)Perfluoralkyl, OH, OCF_3, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkinyl, O(1-4C)Alkyl, NR'R'', $SO_2NR'R''$ oder SO_mR' bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
R^1 für $-(CH_2)_nL$ steht, wobei

L ausgewählt ist aus:
Phenyl oder Benzoderivaten davon und entweder unsubstituiert oder durch 1, 2, 3 oder 4 Gruppen ausgewählt aus -O-(1-4C)Alkyl, -O-(2-4C)Alkenyl, -O-(2-4C)Alkinyl, -O(CO-C6Alkyl)phenyl, -OH, -Halogen, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, -(1-4C)AlkylCF_3, -NH(CO)R', -(1-4C)Alkyl, -NR'R'', $-CO_2R'$, -CONR'R'', $-SO_mR'$, $-SO_2NR'R''$, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy-, Oxy(1-6C)alkyloxy, der einen ortho an den Phenylring gebundenen cyclischen Ring bilden kann, Aryloxy(1-4C)alkyloxy(1-4C)alkyl, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, -O(C1-C6Alkyl)NR'R'', -NR'(C1-C6Alkyl)NR'R'', -(C1-C6Alkyl)NR'R'', -O(1-4C)Perfluoralkyl, -(1-4CPerfluoralkyl, -NR'(C1-C6Alkyloxy), -NR'(C1-C6Alkylhydroxy), -(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), -O(C1-4Alkyl)COOR', -C1-4Alkyl)NR'R'', -(C1-4Alkyl)OR', $-NR'(CH_2)_qCOOR'$, wobei q für 1–4 steht, $-SO_m$(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), $-SO_m$(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl), -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl) oder -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl) substituiert ist;
Heterocyclyl, wobei der Heterocyclus aus einem fünf- und/oder sechs- und/oder siebengliedrigen heterocyclischen Ring mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen ausgewählt aus O, N oder S ausgewählt ist, wobei der Stickstoff am Heterocyclus gegebenenfalls durch R' substituiert ist und ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom am Heterocyclus durch R oder R' substituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom unter Bildung einer C5-C7-Spirogruppe disubstituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom oder Schwefelatom unter Bildung einer Carbonylgruppe bzw. Sulfonylgruppe (SO_m) durch O substituiert sein kann; wobei die heterocyclischen Gruppen beispielsweise aus 2-Pyrrolidinon, Piperazin, Oxazolidon, 2,5-Oxazolidindion, 2,4-Imidazolidindion, 2,4-Thiazolidindion oder Succinimid ausgewählt sein können; Aryl oder Benzo- oder Heteroarylbenzoderivate davon (3,4-Pyridindicarboximid, -1-Phtalimido, Isatosäureanhydrid, Orthobenzoesäuresulfimid), entweder unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert durch Alkyl oder aromatische Substituenten einschließlich -Halogen, -(C1-C6)Alkyl, -OH, -(C1-C6)Alkoxy, Phenyl, OCF_3, CF_3, NO_2, CN, NH_2, $SO_mR'NH$(C1-4Alkyl oder $N(C1-C4Alkyl)_2$;
Heteroaryl, wobei Heteroaryl aus unsubstituierten oder substituierten aromatischen Spezies und Benzoderivaten davon einschließlich Pyridyl, Thienyl, Furanyl oder den Gruppen, die zwei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Pyrazol, Imidazol, Isoxazol, Oxazol, Thiazol oder Isothiazol oder den Gruppen, die drei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Triazol oder Oxadiazol oder den Gruppen, die vier Heteroatome enthalten, wie Tetrazol, ausgewählt ist, wobei der Stickstoff an der Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch R substituiert ist und die substituierten aromatischen Substituenten typische aromatische Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Cyano einschließen und die Heteroarylgruppe über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom an der Heteroarylgruppe an $-(CH_2)_n$ gebunden ist;
n für 1 steht; R, R', R'' und m wie in Anspruch 1 definiert sind.

5. Verbindungen nach Anspruch 1 und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, wobei:
Z ausgewählt ist aus:
O, S oder NH;
Ring A aus einem ortho-kondensierten aromatischen oder heteroaromatischen, fünf- oder sechsgliedrigen Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl oder Thienyl ausgewählt ist, entweder unsubstituiert oder substituiert an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch R^4, wobei die Reste R^4 unabhängig voneinander aus der aus Wasserstoff, Halogen, (1-4C)Alkyl, NO_2, CN, (C1-3)Perfluoralkyl, OH, OCF_3, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkinyl, O(1-4C)Alkyl, NR'R'', $SO_2NR'R''$ oder SO_mR' bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
R^1 für $-(CH_2)_nL$ steht, wobei
L ausgewählt ist aus:
Phenyl oder Benzoderivaten davon und entweder unsubstituiert oder durch 1, 2, 3 oder 4 Gruppen ausgewählt aus -O-(1-4C)Alkyl, -O-(2-4C)Alkenyl, -O-(2-4C)Alkinyl, -O(CO-C6Alkyl)phenyl, -OH, -Halogen, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, -(1-4C)AlkylCF_3, -NH(CO)R', -(1-4C)Alkyl, -NR'R'', $-CO_2R'$, -CONR'R'', $-SO_mR'$, $-SO_2NR'R''$, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy-, Oxy(1-6C)alkyloxy, der einen ortho an den Phenylring gebundenen cyclischen Ring bilden kann, Aryloxy(1-4C)alkyloxy(1-4C)alkyl, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, -O(C1-C6Alkyl)NR'R'', -NR'(C1-C6Alkyl)NR'R'', -(C1-C6Alkyl)NR'R'', -O(1-4C)Perfluoralkyl, -(1-4CPerfluoralkyl, -NR'(C1-C6Alkyloxy), -NR'(C1-C6Alkylhydroxy), -(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), -O(C1-4Alkyl)COOR', -(C1-4Alkyl)NR'R'', -(C1-4Alkyl)OR', $-NR'(CH_2)_qCOOR'$, wobei q für 1–4 steht, $-SO_m$(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), $-SO_m$(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl), -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl) oder -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl) substituiert ist;
Heterocyclyl, wobei der Heterocyclus aus einem fünf- und/oder sechs- und/oder siebengliedrigen heterocyclischen Ring mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen ausgewählt aus O, N oder S ausgewählt ist, wobei der Stickstoff am Heterocyclus gegebenenfalls durch R' substituiert ist und ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom am Heterocyclus durch R oder R' substituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom unter Bildung einer C5-C7-Spirogruppe disubstituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom oder Schwefelatom unter Bildung einer Carbonylgruppe bzw. Sulfonylgruppe (SO_m) durch O substituiert sein kann; wobei die heterocyclischen Gruppen beispielsweise aus

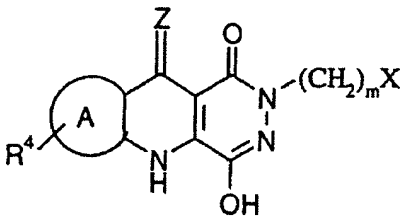
2-Pyrrolidinon, Piperazin, Oxazolidon, 2,5-Oxazolidindion, 2,4-Imidazolidindion, 2,4-Thiazolidindion oder Succinimid ausgewählt sein können; Aryl oder Benzo- oder Heteroarylbenzoderivate davon (3,4-Pyridindicarboximid, -1-Phtalimido, Isatosäureanhydrid, Orthobenzoesäuresulfimid), entweder unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert durch Alkyl oder aromatische Substituenten einschließlich -Halogen, -(C1-C6)Alkyl, -OH, -(C1-C6)Alkoxy, Phenyl, OCF_3, CF_3, NO_2, CN, NH_2, $SO_mR'NH(C1\text{-}4Alkyl)$ oder $N(C1\text{-}C4Alkyl)_2$;
Heteroaryl, wobei Heteroaryl aus unsubstituierten oder substituierten aromatischen Spezies und Benzoderivaten davon einschließlich Pyridyl, Thienyl, Furanyl oder den Gruppen, die zwei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Pyrazol, Imidazol, Isoxazol, Oxazol, Thiazol oder Isothiazol oder den Gruppen, die drei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Triazol oder Oxadiazol oder den Gruppen, die vier Heteroatome enthalten, wie Tetrazol, ausgewählt ist, wobei der Stickstoff an der Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch R substituiert ist und die substituierten aromatischen Substituenten typische aromatische Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Cyano einschließen und die Heteroarylgruppe über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom an der Heteroarylgruppe an $-(CH_2)_n$ gebunden ist;
n für 2 steht; R, R', R'' und m wie in Anspruch 1 definiert sind.

6. Verbindungen nach Anspruch 1 und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, wobei:
Z ausgewählt ist aus:
O, S oder NH;
Ring A aus einem ortho-kondensierten aromatischen oder heteroaromatischen, fünf- oder sechsgliedrigen Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl oder Thienyl ausgewählt ist, entweder unsubstituiert oder substituiert an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch R^4, wobei die Reste R^4 unabhängig voneinander aus der aus Wasserstoff, Halogen, (1-4C)Alkyl, NO_2, CN, (C1-3)Perfluoralkyl, OH, OCF_3, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkinyl, O(1-4C)Alkyl, NR'R'', $SO_2NR'R''$ oder SO_mR' bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
R^1 für $-(CH_2)_nL$ steht, wobei
L ausgewählt ist aus:
Phenyl oder Benzoderivaten davon und entweder unsubstituiert oder durch 1, 2, 3 oder 4 Gruppen ausgewählt aus -O-(1-4C)Alkyl, -O-(2-4C)Alkenyl, -O-(2-4C)Alkinyl, -O(CO-C6Alkyl)phenyl, -OH, -Halogen, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, -(1-4C)AlkylCF_3, -NH(CO)R', -(1-4C)Alkyl, -NR'R'', $-CO_2R'$, -CONR'R'', $-SO_mR'$, $-SO_2NR'R''$, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy-, Oxy(1-6C)alkyloxy, das einen ortho an den Phenylring gebundenen cyclischen Ring bilden kann, Aryloxy(1-4C)alkyloxy(1-4C)alkyl, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, -O(C1-C6Alkyl)NR'R'', -NR'(C1-C6Alkyl)NR'R'', -(C1-C6Alkyl)NR'R'', -O(1-4C)Perfluoralkyl, -(1-4CPerfluoralkyl, -NR'(C1-C6Alkyloxy), -NR'(C1-C6Alkylhydroxy), -(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), -O(C1-4Alkyl)COOR', -(C1-4Alkyl)NR'R'', -(C1-4Alkyl)OR', $-NR'(CH_2)_qCOOR'$, wobei q für 1–4 steht, $-SO_m(C1\text{-}4Alkyl)oxy(C1\text{-}4alkyl)$, $-SO_m(C1\text{-}4Alkyl)oxy(C1\text{-}4alkyl)oxy(C1\text{-}4alkyl)$, -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl) oder -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl) substituiert ist;
Heterocyclyl, wobei der Heterocyclus aus einem fünf- und/oder sechs- und/oder siebengliedrigen heterocyclischen Ring mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen ausgewählt aus O, N oder S ausgewählt ist, wobei der Stickstoff am Heterocyclus gegebenenfalls durch R' substituiert ist und ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom am Heterocyclus durch R oder R' substituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom unter Bildung einer C5-C7-Spirogruppe disubstituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom oder Schwefelatom unter Bildung einer Carbonylgruppe bzw. Sulfonylgruppe (SO_m) durch O substituiert sein kann; wobei die heterocyclischen Gruppen beispielsweise aus 2-Pyrrolidinon, Piperazin, Oxazolidon, 2,5-Oxazolidindion, 2,4-Imidazolidindion, 2,4-Thiazolidindion oder Succinimid ausgewählt sein können; Aryl oder Benzo- oder Heteroarylbenzoderivate davon (3,4-Pyridindicarboximid, -1-Phtalimido, Isatosäureanhydrid, Orthobenzoesäuresulfimid), entweder unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert durch Alkyl oder aromatische Substituenten einschließlich -Halogen, -(C1-C6)Alkyl, -OH, -(C1-C6)Alkoxy, Phenyl, OCF_3, CF_3, NO_2, CN, NH_2, $SO_mR'NH(C1\text{-}4Alkyl)$ oder $N(C1\text{-}C4Alkyl)_2$;
Heteroaryl, wobei Heteroaryl aus unsubstituierten oder substituierten aromatischen Spezies und Benzoderivaten davon einschließlich Pyridyl, Thienyl, Furanyl oder den Gruppen, die zwei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Pyrazol, Imidazol, Isoxazol, Oxazol, Thiazol oder Isothiazol oder den Gruppen, die drei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Triazol oder Oxadiazol oder den Gruppen, die vier Heteroatome enthalten, wie Tetrazol, ausgewählt ist, wobei der Stickstoff an der Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch R substituiert ist und die substituierten aromatischen Substituenten typische aromatische Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Cyano einschließen und die Heteroarylgruppe über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom an der Heteroarylgruppe an $-(CH_2)_n$ gebunden ist;
n für 3 steht; R, R', R'' und m wie in Anspruch 1 definiert sind.

7. Verbindungen nach Anspruch 1 und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, wobei:
Z ausgewählt ist aus:
O, S oder NH;

Ring A aus einem ortho-kondensierten aromatischen oder heteroaromatischen, fünf- oder sechsgliedrigen Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl oder Thienyl ausgewählt ist, entweder unsubstituiert oder substituiert an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch R^4, wobei die Reste R^4 unabhängig voneinander aus der aus Wasserstoff, Halogen, (1-4C)Alkyl, NO_2, CN, (C1-3)Perfluoralkyl, OH, OCF_3, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkinyl, O(1-4C)Alkyl, NR'R'', $SO_2NR'R''$ oder SO_mR' bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
R^1 für $-(CH_2)_nL$ steht, wobei
L ausgewählt ist aus:
Phenyl oder Benzoderivaten davon und entweder unsubstituiert oder durch 1, 2, 3 oder 4 Gruppen ausgewählt aus -O-(1-4C)Alkyl, -O-(2-4C)Alkenyl, -O-(2-4C)Alkinyl, -O(CO-C6Alkyl)phenyl, -OH, -Halogen, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, -(1-4C)AlkylCF_3, -NH(CO)R', -(1-4C)Alkyl, -NR'R'', $-CO_2R'$, -CONR'R'', $-SO_mR'$, $-SO_2NR'R''$, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy-, Oxy(1-6C)alkyloxy, das einen ortho an den Phenylring gebundenen cyclischen Ring bilden kann, Aryloxy(1-4C)alkyloxy(1-4C)alkyl, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, -O(C1-C6Alkyl)NR'R'', -NR'(C1-C6Alkyl)NR'R'', -(C1-C6Alkyl)NR'R'', -O(1-4C)Perfluoralkyl, -(1-4CPerfluoralkyl, -NR'(C1-C6Alkyloxy), -NR'(C1-C6Alkylhydroxy), -(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), -O(C1-4Alkyl)COOR', -(C1-4Alkyl)NR'R'', -(C1-4Alkyl)OR', $-NR'(CH_2)_qCOOR'$, wobei q für 1–4 steht, $-SO_m$(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), $-SO_m$(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl), -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl) oder -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl) substituiert ist;
Heterocyclyl, wobei der Heterocyclus aus einem fünf- und/oder sechs- und/oder siebengliedrigen heterocyclischen Ring mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen ausgewählt aus O, N oder S ausgewählt ist, wobei der Stickstoff am Heterocyclus gegebenenfalls durch R' substituiert ist und ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom am Heterocyclus durch R oder R' substituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom unter Bildung einer C5-C7-Spirogruppe disubstituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom oder Schwefelatom unter Bildung einer Carbonylgruppe bzw. Sulfonylgruppe (SO_m) durch O substituiert sein kann; wobei die heterocyclischen Gruppen beispielsweise aus 2-Pyrrolidinon, Piperazin, Oxazolidon, 2,5-Oxazolidindion, 2,4-Imidazolidindion, 2,4-Thiazolidindion oder Succinimid ausgewählt sein können; Aryl oder Benzo- oder Heteroarylbenzoderivate davon (3,4-Pyridindicarboximid, -1-Phtalimido, Isatosäureanhydrid, Orthobenzoesäuresulfimid), entweder unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert durch Alkyl oder aromatische Substituenten einschließlich -Halogen, -(C1-C6)Alkyl, -OH, -(C1-C6)Alkoxy, Phenyl, OCF_3, CF_3, NO_2, CN, NH_2, $SO_mR'NH$(C1-4Alkyl) oder $N(C1-C4Alkyl)_2$;
Heteroaryl, wobei Heteroaryl aus unsubstituierten oder substituierten aromatischen Spezies und Benzoderivaten davon einschließlich Pyridyl, Thienyl, Furanyl oder den Gruppen, die zwei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Pyrazol, Imidazol, Isoxazol, Oxazol, Thiazol oder Isothiazol oder den Gruppen, die drei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Triazol oder Oxadiazol oder den Gruppen, die vier Heteroatome enthalten, wie Tetrazol, ausgewählt ist, wobei der Stickstoff an der Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch R substituiert ist und die substituierten aromatischen Substituenten typische aromatische Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Cyano einschließen und die Heteroarylgruppe über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom an der Heteroarylgruppe an $-(CH_2)_n$ gebunden ist;
n für 4 steht; R, R', R'' und m wie in Anspruch 1 definiert sind.

8. Verbindungen der Formel XV

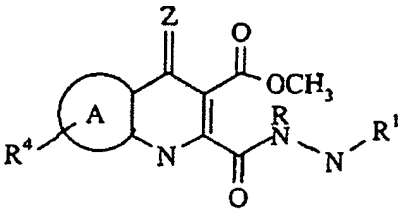


XV

wobei:
Z ausgewählt ist aus:
O, S oder NH;
Ring A aus einem ortho-kondensierten aromatischen oder heteroaromatischen, fünf- oder sechsgliedrigen Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl oder Thienyl ausgewählt ist, der entweder unsubstituiert oder an einem Ringkohlenstoffatom durch R^4 substituiert ist, wobei die Reste R^4 unabhängig voneinander aus der aus Wasserstoff, Halogen, (1-4C)Alkyl, NO_2, CN, (1-3C)Perfluoralkyl, OH, OCF_3, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkinyl, O(1-4C)Alkyl, NR'R'', $SO_2NR'R''$ oder SO_mR', einer heterocyklischen Gruppe, NR'COR'', COR'', $NR'CO_2R''$, CO_2R' oder CONR'R'' bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
X für Halogen steht; und

n für 1–4 steht; R, R', R'' und m wie in Anspruch 1 definiert sind.

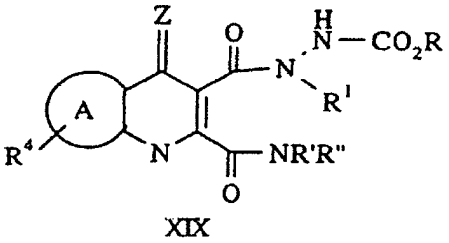
9. Verbindungen der Formel XVII'



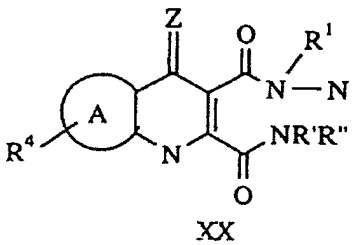
XVII'

wobei:
R für H oder Bn steht;
Z ausgewählt ist aus: O, S oder NH;
Ring A aus einem ortho-kondensierten aromatischen oder heteroaromatischen, fünf- oder sechsgliedrigen Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl oder Thienyl ausgewählt ist, der entweder unsubstituiert oder an einem Ringkohlenstoffatom durch R^4 substituiert ist, wobei die Reste R^4 unabhängig voneinander aus der aus Wasserstoff, Halogen, (1-4C)Alkyl, NO_2, CN, (1-3C)Perfluoralkyl, OH, OCF_3, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkinyl, O(1-4C)Alkyl, NR'R'', $SO_2NR'R''$ oder SO_mR', einer heterocyclischen Gruppe, NR'COR'', COR'', $NR'CO_2R''$, CO_2R' oder CONR'R'' bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
R^1 aus $-(CH_2)_nL$ ausgewählt ist, wobei L für M steht;
M für
Phenyl oder ein Benzoderivat davon steht und entweder unsubstituiert oder durch 1, 2, 3 oder 4 Gruppen ausgewählt aus -O-(1-4C)Alkyl, -O-(2-4C)Alkenyl, -O-(2-4C)Alkinyl, -O(CO-C6Alkyl)phenyl, -OH, -Halogen, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, -(1-4C)AlkylCF_3, -NH(CO)R', -(1-4C)Alkyl, -NR'R'', $-CO_2R'$, -CONR'R'', $-SO_mR'$, $-SO_2NR'R''$, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy-, Oxy(1-6C)alkyloxy, der einen ortho an den Phenylring gebundenen cyclischen Ring bilden kann, Aryloxy(1-4C)alkyloxy(1-4C)alkyl, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, -O(C1-C6Alkyl)NR'R'', -NR'(C1-C6Alkyl)NR'R'', -C1-C6Alkyl)NR'R'', -O-(1-4C)Perfluoralkyl, -(1-4CPerfluoralkyl, -NR'(C1-C6Alkyloxy), -NR'(C1-C6Alkylhydroxy), -(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), -O(C1-4Alkyl)COOR', -C1-4Alkyl)NR'R'', -(C1-4Alkyl)OR', $-NR'(CH_2)_qCOOR'$, wobei q für 1–4 steht, $-SO_m$(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), $-SO_m$(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl), -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl) oder -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl) substituiert ist;
Heterocyclyl steht, wobei der Heterocyclus aus einem fünf- und/oder sechs- und/oder siebengliedrigen heterocyclischen Ring mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen ausgewählt aus O, N oder S oder Aryl- oder Heteroarylbenzoderivaten davon ausgewählt ist, wobei der Stickstoff am Heterocyclus gegebenenfalls durch R' substituiert ist und ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom am Heterocyclus durch R oder R' substituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom unter Bildung einer C5-C7-Spirogruppe disubstituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom oder Schwefelatom unter Bildung einer Carbonylgruppe bzw. Sulfonylgruppe (SO_m) durch O substituiert sein kann;
Heteroaryl steht, wobei Heteroaryl aus unsubstituierten oder substituierten aromatischen Spezies und Benzoderivaten davon einschließlich Pyridyl, Thienyl, Furanyl oder den Gruppen, die zwei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Pyrazol, Imidazol, Isoxazol, Oxazol, Thiazol oder Isothiazol (und oxidierten Versionen davon ausgewählt aus SO_m, wobei m für 0–2 steht), Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin oder den Gruppen, die drei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Triazol oder Oxadiazol oder Triazin, oder den Gruppen, die vier Heteroatome enthalten, wie Tetrazol, ausgewählt ist, wobei der Stickstoff an der Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch R substituiert ist und die substituierten aromatischen Substituenten typische aromatische Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Cyano einschließen und die Heteroarylgruppe über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom an der Heteroarylgruppe an $-(CH_2)_n$ gebunden ist;
n aus 1–4 ausgewählt ist;
R aus H oder (1-4C)Alkyl oder Bz ausgewählt ist;
R' und R'' unabhängig voneinander aus H, (1-4C)Alkyl, wobei Alkyl (C2-C4)Alkenyl und (C2-C4)Alkinyl einschließt; (3-6C)Cycloalkyl, Phenyl(0-4C)alkyl-, Heterocyclyl(0-4C)alkyl- oder Heteroaryl(0-4C)alkyl- ausgewählt sind, wobei Phenyl oder Heterocyclyl oder Heteroaryl wie oben definiert ist und die oben genannten Reste jeweils gegebenenfalls an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch Halogen, H, (1-4C)Alkyl, (3-6C)Cycloalkyl, Phenyl, NO_2, CN, CF_3, OH, O-(1-4C)Alkyl, NR'R''SO_mR' oder $SO_2NR'R''$ substituiert sind, wobei NR'R'' gegebenenfalls mit N einen N-(C1-3)Alkyloxy(C2-3)alkylring bilden kann;
m aus 0–2 ausgewählt ist.

10. Verbindungen der Formel XIX oder XX



XIX



XX

wobei:
R' und R'' zusammen einen cyclischen Ring mit N bilden;
R für tert.-Butyl oder einen sperrigen Alkylsubstituenten steht;
Z aus O, S oder NH ausgewählt ist, oder, wenn der Stickstoff des B-Rings tautomerisiert oder der B-Ring reduziert ist, die Z-Gruppe aus H, OH, SH oder NH_2 ausgewählt sein kann,
Ring A aus einem ortho-kondensierten aromatischen oder heteroaromatischen, fünf- oder sechsgliedrigen Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridyl, Furyl, Pyrrolyl oder Thienyl ausgewählt ist, der entweder unsubstituiert oder an einem Ringkohlenstoffatom mehrfach durch R^4 substituiert ist, wobei die Reste R^4 unabhängig voneinander aus der aus Halogen, (1-4C)Alkyl, NO_2, CN, (1-3C)Perfluoralkyl, OH, OCF_3, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkinyl, O(1-4C)Alkyl, NR'R'', $SO_2NR'R''$ oder SO_mR', einer heterocyclischen Gruppe, NR'COR'', COR'', $NR'CO_2R''$, CO_2R' oder CONR'R'' bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
R^1 aus $-(CH_2)_nL$ ausgewählt ist, wobei L für M steht;
M für
Phenyl oder ein Benzoderivat davon steht und entweder unsubstituiert oder durch 1, 2, 3 oder 4 Gruppen ausgewählt aus -O-(1-4C)Alkyl, -O-(2-4C)Alkenyl, -O-(2-4C)Alkinyl, -O(CO-C6Alkyl)phenyl, -OH, -Halogen, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, -(1-4C)AlkylCF_3, -NH(CO)R', -(1-4C)Alkyl, -NR'R'', $-CO_2R'$, -CONR'R'', $-SO_mR'$, $-SO_2NR'R''$, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy-, Oxy(1-6C)alkyloxy, der einen ortho an den Phenylring gebundenen cyclischen Ring bilden kann, Aryloxy(1-4C)alkyloxy(1-4C)alkyl, (C1-C6)Alkyloxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, Hydroxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, -O(C1-C6Alkyl)NR'R'', -NR'(C1-C6Alkyl)NR'R'', -(C1-C6Alkyl)NR'R'', -O-(1-4C)Perfluoralkyl, -(1-4CPerfluoralkyl, -NR'(C1-C6Alkyloxy), -NR'(C1-C6Alkylhydroxy), -(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), -O(C1-4Alkyl)COOR', -(C1-4Alkyl)NR'R'', -(C1-4Alkyl)OR', $-NR'(CH_2)_qCOOR'$, wobei q für 1–4 steht, $-SO_m$(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl), $-SO_m$(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl), -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl) oder -NR'(C1-4Alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl) substituiert ist;
Heterocyclyl, wobei der Heterocyclus aus einem fünf- und/oder sechs- und/oder siebengliedrigen heterocyclischen Ring mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen ausgewählt aus O, N oder S oder Aryl- oder Heteroarylbenzoderivaten davon ausgewählt ist, wobei der Stickstoff am Heterocyclus gegebenenfalls durch R' substituiert ist und ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom am Heterocyclus durch R oder R' substituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom unter Bildung einer C5-C7-Spirogruppe disubstituiert sein kann oder ein Kohlenstoffatom oder Schwefelatom unter Bildung einer Carbonylgruppe bzw. Sulfonylgruppe (SO_m) durch O substituiert sein kann;
Heteroaryl steht, wobei Heteroaryl aus unsubstituierten oder substituierten aromatischen Spezies und Benzoderivaten davon einschließlich Pyridyl, Thienyl, Furanyl oder den Gruppen, die zwei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Pyrazol, Imidazol, Isoxazol, Oxazol, Thiazol oder Isothiazol (und oxidierten Versionen davon ausgewählt aus SO_m, wobei m für 0–2 steht), Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin oder den Gruppen, die drei Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthalten, wie Triazol oder Oxadiazol oder Triazin, oder den Gruppen, die vier Heteroatome enthalten, wie Tetrazol, ausgewählt ist, wobei der Stickstoff an der Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch R substituiert ist und die substituierten aromatischen Substituenten typische aromatische Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Cyano einschließen und die Heteroarylgruppe über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom an der Heteroarylgruppe an $-(CH_2)_n$ gebunden ist;
n aus 0–4 ausgewählt ist, mit der Maßgabe, daß n größer als Null ist;
R aus H oder (1-4C)Alkyl ausgewählt ist;
R' und R'' unabhängig voneinander aus H, (1-4C)Alkyl, wobei Alkyl (C2-C4)Alkenyl und (C2-C4)Alkinyl einschließt; (3-6C)Cycloalykl, Phenyl(0-4C)alkyl-, Heterocyclyl(0-4C)alkyl- oder Heteroaryl(0-4C)alkyl- ausgewählt sind, wobei Phenyl oder Heterocyclyl oder Heteroaryl wie oben definiert ist und die oben genannten Reste jeweils gegebenenfalls an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch Halogen, H, (1-4C)Alkyl, (3-6C)Cycloalkyl, Phenyl, NO_2, CN, CF_3, OH, O-(1-4C)Alkyl, NR'R''SO_mR' oder $SO_2NR'R''$ substituiert sind, wobei NR'R'' gegebenenfalls mit N einen N-(C1-3)Alkyloxy(C2-3)alkylring bilden kann;
m aus 0–2 ausgewählt ist.

11. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

2-Benzyl-7-chlor-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-fluorbenzyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(pentafluorbenzyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-2-(2-cyanobenzyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-2-(3-chlorbenzyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-2-(3,5-ditrifluormethylbenzyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-methylbenzyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(4-trifluormethylbenzyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-2-(4-cyanobenzyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-2-(2-fluorbenzyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(3-phenylpropyl)-1,2,5,10-tetra-hydropyridazin[4,5-b]chinolin-1,10-dion; und
7-Chlor-4-hydroxy-2-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(furan-2-ylmethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(thiophen-3-ylmethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion; und
7-Chlor-4-hydroxy-2-(furan-3-ylmethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

12. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:
7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-phthalimidoethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-[2-(4-phenylpiperazino)ethyl]-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-phenethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-[2-(4-methoxyanilino)ethyl]-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxooxazolidin-1-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(succinimid-1-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(5-methyl-5-phenyl-2,4-dioxoimidazo-3-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(1-methyl-2,4-dioxoimidazo-3-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazo-3-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(imidazo-3-ylethyl)-1,2,5,10-tetra-hydropyridazin[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(5,5-diphenyl-2,4-dioxoimidazo-3-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(2,5-dioxothiazolidin-1-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(1,3-dioxopyridino[2,3-c]pyrrolidin-2-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(O-benzoesäuresulfimid-2-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(5,5-hexamethylen-2,5-dioxooxazolidin-1-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(1,2,4-triazol-2-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(1,2,3-triazol-2-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(5-phenyl-2,5-dioxooxazolidin-1-ylethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(1-hydroxycyclohexylcarboxamidoethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-hydroxy-2,2-diphenylacetamidoethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methyl-2-hydroxybutyramidoethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.

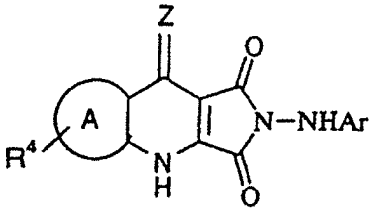
13. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und einen pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff oder ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel.

14. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schlaganfall oder epileptischen Krämpfen oder Erkrankungen bzw. Leiden, die mit einem übermäßigen Einstrom von Calciumionen in das Hirn assoziiert sind.

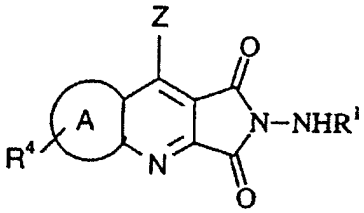
15. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung neurologischer Erkrankungen.

16. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Verwendung in der Medizin.

17. Verfahrensherstellung einer Verbindung der Formel II nach Anspruch 1, bei dem man:
(a) eine Verbindung der Formel V oder XIV

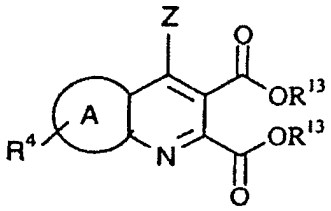


V



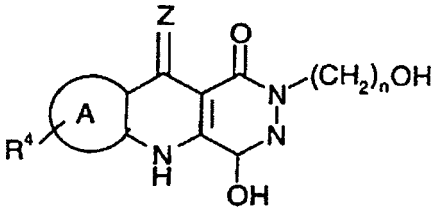
XIV

mit einer Säure ausgewählt aus einer Niederalkyl, C1-C4, Sulfonsäure in einem geeigneten organischen Lösungsmittel umsetzt; oder
(b) eine Verbindung der Formel IV'



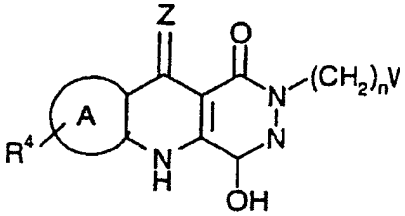
IV'

in einem polaren Lösungsmittel und einer schwachen Säure mit einem Alkylaryl- oder Alkylheteroarylhydrazin umsetzt; oder
(c) eine Verbindung der Formel VI'



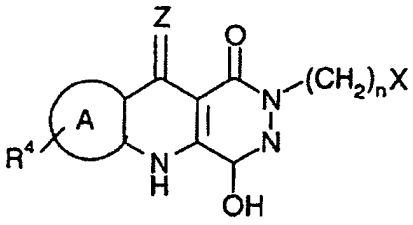
VI

in welcher Y aus -OH, -SH oder NHR ausgewählt ist, wobei R für (C1-C4)Alkyl steht, mit einem Reagenz ausgewählt aus (i) $R^2NC(0)Cl$; oder (ii) RC(0)X; oder (iii) ROC(0)Cl; oder (iv) HBr/NaCN/H_2O oder ROH; oder (v) RNCO oder R'R'NC(0)Cl oder einer anderen wie oben aufgeführten elektrophilen Gruppe unter Bildung insbesondere einer Verbindung der Formel XXI



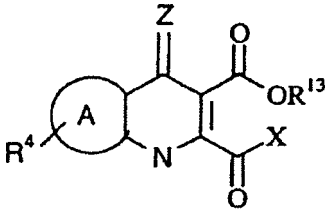
XXI

umsetzt; oder
(d) eine Verbindung der Formel XV



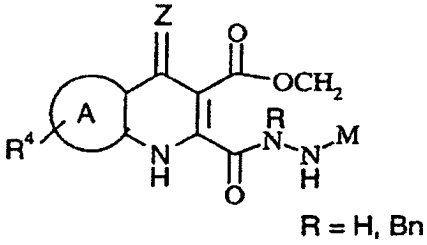
XV

in welcher X für Halogen steht, mit einem auseinem Heterocyclus oder einem Benzo- oder Heteroarylbenzoderivat davon ausgewählten nukleophilen Reagenz umsetzt; oder
(e) eine Verbindung der Formel XXII



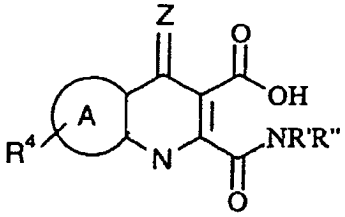
XXII

in einem organischen Lösungsmittel unter den entsprechenden Bedingungen unter Bildung einer Verbindung der Formel XVII



XVII

umsetzt; oder
(f) eine Verbindung der Formel XVIII



XVIII

mit einem aus einem Diimid ausgewählten Kupplungsreagenz in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer entsprechenden Säure mit einem disubstituierten Hydrazin der Formel R^1-NHNHC(0)Ot-Butyl umsetzt; oder
(g) weiter eine Verbindung der Formel II nach Anspruch 1, wobei die Verbindung einen Phenylring enthält, der durch eine Methoxygruppe oder -gruppen substituiert ist, mit einer Säure unter Bildung eines oder mehrerer phenolischer Substituenten umsetzt oder weiter eine Verbindung der Formel II, wobei es sich bei der Verbindung um eine Nichtsalzform handelt, mit einer pharmazeutisch annehmbaren Base unter Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes umsetzt, oder weiter eine Verbindung der Formel II, wobei die Verbindung einen Phenylring enthält, der durch eine Cyanogruppe oder -gruppen substituiert ist, mit (i) einer Base unter Bildung eines oder mehrerer Carbonsäuresubstituenten oder (ii) einer Säure unter Bildung eines Amidsubstituenten oder (iii) einem Azid unter Bildung eines Tetrazolsubstituenten umsetzt, wobei die Carbonsäureeinheit weiter mit einem Halogenierungsmittel und einem substituierten Amin der Formel HNR'R" unter Bildung eines substituierten Amidsubstituenten umgesetzt werden kann oder die Carbonsäureeinheit weiter in Gegenwart einer Säure mit einem (C1-C6)Alkohol unter Bildung eines (C1-C6)Estersubstituenten umgesetzt werden kann;

oder
(h) weiter eine Verbindung der Formel II, wobei die Verbindung einen Oxozolidindion enthält, unter Bildung eines Amidoalkoholsubstituenten als W an der $(CH_2)_n$-Kohlenstoffkette, wobei n 1–4 ist, in wäßriger Lösung mit einer Base umsetzt; oder
(i) weiter eine Verbindung der Formel II, wobei die Verbindung eine Sulfideinheit enthält, unter den entsprechenden Bedingungen unter Bildung einer SO- oder SO_2-Einheit mit einem Oxidationsmittel umsetzt.

18. Verfahren nach Anspruch 17 zur Herstellung einer Verbindung der Formel II, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus:
7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methylthioethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
7-Chlor-4-hydroxy-2-(2-methyl-2-hydroxypropionamidoethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion; und
7-Chlor-4-hydroxy-2-(furan-2-ylmethyl)-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]chinolin-1,10-dion;
und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen ausgewählt ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen