(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**

(11) **DE 3130251 A1**

(51) Int. Cl. 3:
C 07 D 403/10
C 07 D 403/06
A 61 K 31/50
A 61 K 31/415

(21) Aktenzeichen: P 31 30 251.3
(22) Anmeldetag: 31. 7. 81
(43) Offenlegungstag: 17. 2. 83

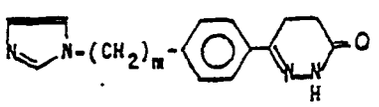
DE 3130251 A1

(71) Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

(72) Erfinder:
Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim, DE; Hilboll, Gerd, Dr., 5000 Köln, DE; Friehe, Hugo, Dr., 5042 Erftstadt, DE; Löhr, Josef Peter, Dipl.-Chem. Dr., 4010 Hilden, DE

(54) **6-{4-[ω-(1-Imidazolyl)-alkyl]-phenyl}-3-oxo -2,3,4,5-tetrahydro-pyridazine und deren Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate**

Die Erfindung betrifft neue 6-{4-[ω-(1-Imidazolyl)-alkyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazine mit der allgemeinen Formel I



I

sowie deren Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.
(31 30 251)

DE 3130251 A1

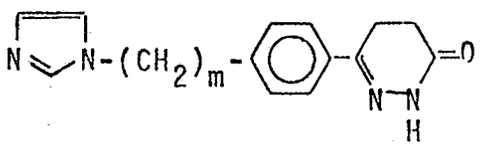
R52845 3130251

Anmelder: A. Nattermann & Cie GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

Titel : 6-{4-[ω-(1-Imidazolyl)-alkyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazine und deren Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Patentansprüche:

1. 6-{4-[ω-(1-Imidazolyl)-alkyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5,tetrahydropyridazine der allgemeinen Formel I



I

in der m eine ganze Zahl von 1-12 bedeutet, sowie deren Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

2. 6-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.

3. 6-{4-[2-(1-Imidazolyl)-ethyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.

4. 6-{4-[3-(1-Imidazolyl)-propyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.

5. 6-{4-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.

6. 6-{4-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.

7. 6-{4-[6-(1-Imidazolyl)-hexyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.

8. 6-{4-[7-(1-Imidazolyl)-heptyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.

9. 6-{4-[8-(1-Imidazolyl)-octyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.

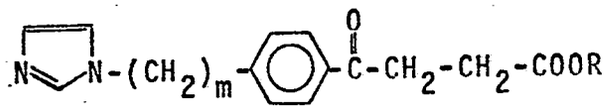
10. 6-{4-[9-(1-Imidazolyl)-nonyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.

11. 6-{4-[10-(1-Imidazolyl)-decyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.

12. 6-{4-[11-(1-Imidazolyl)-undecyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.

13. 6-{4-[12-(1-Imidazolyl)-dodecyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.

14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1-13, dadurch gekennzeichnet, daß man eine 4-{4-[ω-(1-Imidazolyl)-alkyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure oder deren Ester der allgemeinen Formel II



II

NACHGEREICHT

wobei m die in Formel I angegebene Bedeutung hat und R Wasserstoff oder C_{1-6}-Alkyl bedeuten, mit Hydrazin, dessen Hydrat oder einem Hydrazinsalz in wäßrigen, wäßrig-alkoholischen, alkoholischen Medien oder indifferenten, organischen Lösungsmitteln oder deren Mischungen mit Wasser oder Alkohol bei einer Temperatur im Bereich von 0°-$150^{o}C$, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme eines der für Aminolysen und Kondensationsreaktionen üblichen Katalysatoren umsetzt.

15. Arzneimittelzubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz dieser Verbindung gemäß den Ansprüchen 1-13 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten Verdünnungsmittel oder Trägermaterial enthalten.

R52845

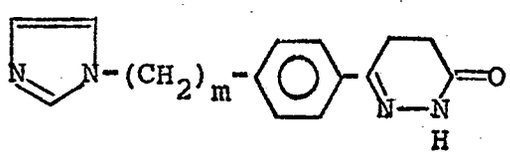
NACHGEREICHT

3130251

Anmelder: A. Nattermann & Cie GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

Titel : 6-{4-[ω-(1-Imidazolyl)-alkyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazine und deren Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 6-{4-[ω-(1-Imidazolyl)-alkyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazine, deren Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Wirkstoff in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von entzündlichen und thromboembolischen Erkrankungen. Die erfindungsgemäßen 6-{4-[ω-(1-Imidazolyl)-alkyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazine entsprechen der allgemeinen Formel I



I

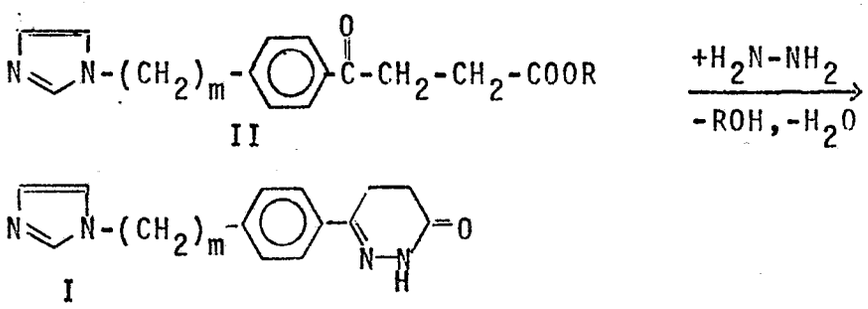
worin m eine ganze Zahl von 1-12, insbesondere 1-5, ist; umfaßt sind auch die Säureadditionssalze der Formel I. Säureadditionssalze sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare, z.B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit organischen Säuren, wie entsprechende Carbonsäuren, z.B. Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Sie zeichnen sich einerseits durch eine starke Beeinflussung des Arachidonsäure-Metabolismus aus, andererseits zeigen sie eine antagonistische

Wirkung bezüglich einiger durch PAF (Platelet Activating Factor) geregelter physiologischer Vorgänge. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben daher bzw. darüber hinaus eine starke antithrombotische sowie antiatherosklerotische und antirheumatische Aktivität. Daneben zeigen die Verbindungen der allgemeinen Formel I eine günstige Beeinflussung asthmatischer Beschwerden sowie blutdruckregulierende Eigenschaften. Sie lassen sich insbesondere zur Behandlung von entzündlichen, atherosklerotischen bzw. thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere beim Menschen, nutzen.

Die Darstellung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt durch Umsetzung von 4-{4-[ω-(1-Imidazolyl)-alkyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäuren oder deren Ester der Formel II mit Hydrazin, dessen Hydrat oder Salzen, wie Hydrochlorid, Hydrosulfat u.a., in wässrigen, wässrig-alkoholischen, alkoholischen Medien oder in indifferenten organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Toluol bzw. deren Mischungen mit Wasser oder Alkohol bei Temperaturen von 0°-$150^{o}C$, vorzugsweise in Ethanol oder Wasser. Die Reaktion kann gegebenenfalls durch Säuren, die in Form ihrer Hydraziniumsalze eingesetzt werden können, oder durch Basen, wie z.B. Erdalkalioxide, katalysiert werden.

Die Umsetzung wird durch folgende Reaktionsgleichung veranschaulicht:



NACHGEREICHT

Als Ausgangsverbindungen der Formel II kommen insbesondere in Frage:

4-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-4-oxo-buttersäure sowie deren C_{1-6}-Alkylester;

4-{4-[2-(1-Imidazolyl)-ethyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C_{1-6}-Alkylester;

4-{4-[3-(1-Imidazolyl)-propyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C_{1-6}-Alkylester;

4-{4-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C_{1-6}-Alkylester;

4-{4-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C_{1-6}-Alkylester;

4-{4-[6-(1-Imidazolyl)-hexyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C_{1-6}-Alkylester;

4-{4-[7-(1-Imidazolyl)-heptyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C_{1-6}-Alkylester;

4-{4-[8-(1-Imidazolyl)-octyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C_{1-6}-Alkylester;

4-{4-[9-(1-Imidazolyl)-nonyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C_{1-6}-Alkylester;

4-{4-[10-(1-Imidazolyl)-decyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C_{1-6}-Alkylester;

4-{4-[11-(1-Imidazolyl)-undecyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C_{1-6}-Alkylester;

NACHGEREICHT

4-{4-[12-(1-Imidazolyl)-dodecyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C_{1-6}-Alkylester.

Die Darstellung der Ausgangsverbindungen der Formel II erfolgt nach an sich bekannten Verfahren:
1-(ω-Phenylalkyl)-imidazole werden durch Alkylierung von Imidazol mit dem entsprechenden ω-Halogenalkylbenzol gegebenenfalls unter Zusatz eines organischen Lösungsmittels, wie z.B. Dimethylformamid, unter möglicher Verwendung einer Hilfsbase, wie z.B. Natriumhydrid, hergestellt (DT-OS 29 33 649). Die 1-(ω-Phenylalkyl)-imidazole werden nach den dem Fachmann geläufigen Verfahren (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 7/2a, S. 257 ff) mit Bernsteinsäurealkylesterchlorid unter Zusatz eines organischen Lösungsmittels, wie z.B. 1,2-Dichlorethan, Nitrobenzol, Schwefelkohlenstoff, unter Verwendung eines Friedel-Crafts-Katalysators, wie z.B. Aluminiumchlorid, zu den 4-{4-[ω-(1-Imidazolyl)-alkyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäurealkylestern umgesetzt.

Die Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I mit anorganischen oder organischen Säuren lassen sich durch Mischen der zugrundeliegenden Imidazolylverbindungen mit den entsprechenden Säuren in wässrigen, wässrig-organischen (z.B. Alkohol-Wasser) oder organischen Medien, wie z.B. Alkoholen, Alkohol-Ether-Mischungen oder Ether-Petrolether-Mischungen bei Temperaturen zwischen 0° und $100^{o}C$ herstellen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, welche Verbindungen der Formel I oder pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze dieser Verbindungen enthalten. Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen oder rektalen sowie parenteralen Verabreichung, welche die pharmakologischen Wirkstoffe allein oder zusammen mit einem üblichen, pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten.

Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffes in Formen von Einzeldosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind, wie z.B. Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Granulate, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen. Die Dosierung der Verbindung liegt üblicherweise zwischen 1-500 mg pro Dosis, vorzugsweise zwischen 5-150mg je Dosis und kann ein- oder mehrmals, bevorzugt zwei- bis dreimal täglich, verabreicht werden. Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen und sind mit ^{o}C angegeben und nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin Elmer 257 und die Massenspektren mit dem Gerät Varian MAT-311-A (70eV) aufgenommen.

Beispiel 1

6-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin.

Eine Mischung aus 7,7g 4-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-4-oxo-buttersäuremethylester, 0,2g Bariumoxid, 1,4g Hydrazinhydrat und 30 ml Ethanol wird 10 Minuten bei 0°C, anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert und der Extrakt mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der zurückbleibende Rückstand durch Ausrühren mit Ether gereinigt.

Ausbeute: 2,4g, Fp. 225°C
IR (in KBr): 1675 cm^{-1}
MS [m/e] : 254 (M^+, 40%), 187 (100%), 116 (21%),

Beispiel 2

6-{4-[2-(1-Imidazolyl)-ethyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin

Eine Mischung aus 7,5g 4-{4-[2-(1-Imidazolyl)-ethyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäuremethylester, 0,2g Bariumoxid, 1,3g Hydrazinhydrat und 30 ml Ethanol wird 10 Minuten bei 0°C, anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert und der Extrakt mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel//Chloroform/Methanol).

Ausbeute: 3,6g, Fp 145°C
IR (in KBr): 1660 cm^{-1}
MS [m/e] : 268 (M^+, 100%), 187 (67%), 116 (17%), 81 (22%)

Beispiel 3

6-{4-[3-(1-Imidazolyl)-propyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin.

2g 4-{4-[3-(1-Imidazolyl)-propyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure werden in 10 ml Wasser suspendiert, 0,68g Hydrazinhydrat werden hinzugefügt und anschließend wird die Mischung 2 Stunden bei 90°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroform-Lösung mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 1,2g, Fp 136°C
IR (in KBr): 1675 cm^{-1}
MS [m/e] : 282 (M^+, 100%), 266 (0,7%), 253 (10%), 240 (13%), 212 (11%), 186 (10%)

Beispiel 4

6-{4-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin.

a) Aus 4-{4-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-methylester
Eine Mischung aus 10g Ester, 0,4g Bariumoxid, 1,58g Hydrazinhydrat und 30 ml Ethanol wird 10 Minuten bei 0°C gerührt, anschließend 20 Stunden bei Raumtemperatur und noch 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel//Chloroform/Methanol)
Ausbeute: 3,9g, Fp 131°C
IR (in KBr): 1675 cm^{-1}
MS [m/e] : 296 (M^+, 100%), 267 (15%), 254 (16%
226 (18%), 200 (10%), 69 (35%)

b) Aus 4-{4-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure.
1,5g Säure werden in 10 ml Wasser suspendiert. Nach Zugabe von 0,3g Hydrazinhydrat wird 2 Stunden bei 90°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroform-Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 1,25g, Fp 129°-131°C

Beispiel 5

6-{4-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin.

a) Aus 4-{4-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäuremethylester.
Eine Mischung aus 10,5g Ester, 0,4g Bariumoxid, 1,58g Hydrazinhydrat und 30 ml Ethanol wird 10 Minuten bei 0°C gerührt, anschließend 18 Stunden bei Raumtemperatur und noch 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel//Chloroform/Methanol).

Ausbeute: 2,3g, Fp 124°C
IR (in KBr): 1680 cm^{-1}
MS [m/e] : 31o (M^+, 48%), 294 (3%), 281 (16%), 268 (10%), 240 (57%), 214 (23%) 69 (100%)

b) Aus 4-{4-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure.
3,14g Säure werden in 10 ml Wasser suspendiert. Nach Zugabe von 0,6g Hydrazinhydrat wird 2 Stunden bei 90°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, der Rückstand mit Wasser gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 2,56, Fp. 124°-126°C

3130251
NACHGEREICHT

Darstellung der Ausgangsverbindung

4-{4-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-methylester

Zu einer Suspension von 59,3g Aluminiumchlorid in 200 ml 1,2-Dichlorethan werden unter Eiskühlung 20,3g Bernsteinsäuremethylesterchlorid und anschließend eine Lösung von 27g 1-(4-Phenylbutyl)-imidazol in 100 ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Danach wird 3 Stunden bei 85°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in eine Mischung aus 165,7g Ethylendiamintetraessigsäure und 600g Eis eingerührt und durch Zugabe von verdünnter Natronlauge auf ca. pH8 gebracht. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel/Chloroform).

Ausbeute: 32g, Fp. 53°-54°C
IR (in KBr): 1730, 1680 cm^{-1}
MS [m/e] : 314 (M^+, 25%), 283 (14%), 255 (21%), 227 (100%), 200 (15%), 131 (16%), 96 (66%)

4-{4-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure.

15g 4-{4-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-methylester werden in 180 ml Methanol gelöst und 2,3g Natriumhydroxid, gelöst in wenig Methanol, hinzugefügt. Die Mischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mehrfach mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase verworfen. Die wässrige Lösung wird mit verdünnter Salzsäure auf ca. pH6 eingestellt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 8,8g, Fp. 165°-166°C
IR (in KBr): 1710, 1680 cm^{-1}
MS [m/e] : 299 (M^+-1, 0,5%), 282 (4%), 256 (13%), 227 (35%), 200 (100%), 131 (18%), 96 (28%), 82 (28%), 69 (33%)

Analog den Beispielen 1-5 werden hergestellt:

6. 6-{4-[6-(1-Imidazolyl)-hexyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin

7. 6-{4-[7-(1-Imidazolyl)-heptyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin

8. 6-{4-[8-(1-Imidazolyl)-octyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin

9. 6-{4-[9 (1-Imidazolyl)-nonyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin

10. 6-{4-[10-(1-Imidazolyl)-decyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin

11, 6-{4-[11-(1-Imidazolyl)-undecyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin

12. 6-{4-[12-(1-Imidazolyl)-dodecyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin

Beispiel 13

6-{4-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-Fumarsäure-Salz.

Eine Mischung aus 1,5g 6-{4-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-phenyl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und 0,55g Fumarsäure wird in 30 ml Ethanol ca. 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt, bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Beim Abkühlen kristallisiert das Salz aus, das abgesaugt und getrocknet wird.

Ausbeute: 1,73g, Fp. 138°C

IR (in KBr): 1680 cm^{-1}

NACHGEREICHT

Analog Beispiel 13 lassen sich z.B. Oxalate, Succinate, Malonate usw. sowie anorganische Salze, wie Hydrochloride, Hydrosulfate usw., herstellen.