

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 82106110.8

51 Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 D 409/14**  
**A 61 K 31/50**

22 Anmeldetag: 08.07.82

30 Priorität: 31.07.81 DE 3130252

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
09.02.83 Patentblatt 83/6

84 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **A. Nattermann & Cie. GmbH**  
**Nattermannallee 1**  
**D-5000 Köln 30(DE)**

72 Erfinder: **Lautenschläger, Hans-Heiner, Dr.**  
**Neusser Gasse 50**  
**D-5024 Pulheim-Stommeln(DE)**

72 Erfinder: **Hilboll, Gerd, Dr.**  
**Dehmelstrasse 36**  
**D-5000 Köln 30(DE)**

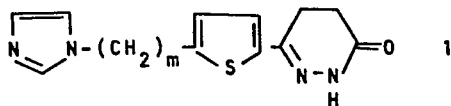
72 Erfinder: **Friehe, Hugo, Dr.**  
**Am Burgfeld 94a**  
**D-5042 Erftstadt-Lechenich(DE)**

72 Erfinder: **Löhr, Josef Peter, Dr.**  
**Henkenheide 55**  
**D-4010 Hilden(DE)**

74 Vertreter: **Redies, Bernd, Dr. rer. nat. et al,**  
**Redies, Redies, Türk & Gille, Patentanwälte**  
**Brucknerstrasse 20**  
**D-4000 Düsseldorf 13(DE)**

54 **6-(5-(Omega-(1-Imidazolyl)-alkyl)-thien-2-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine und deren Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.**

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

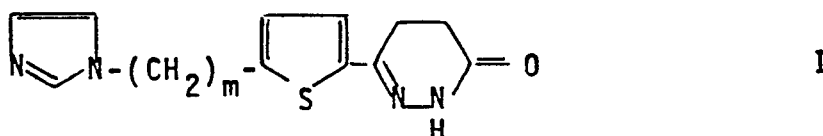


sowie deren Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

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

Titel : 6-{5-[ $\omega$ -(1-Imidazolyl)-alkyl]-thien-2-yl}-  
3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazine und deren  
Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Her-  
stellung und diese enthaltende pharmazeutische  
Präparate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 6-{5-[ $\omega$ -(1-Imidazo-  
lyl)-alkyl]-thien-2-yl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazine,  
deren Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung  
sowie ihre Verwendung als Wirkstoff in Arzneimitteln, ins-  
besondere zur Behandlung von entzündlichen und thromboembo-  
lischen Erkrankungen. Die erfindungsgemäßen 6-{5-[ $\omega$ -(1-Imid-  
azolyI)-alkyl]-thien-2-yl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazi-  
ne entsprechen der allgemeinen Formel I

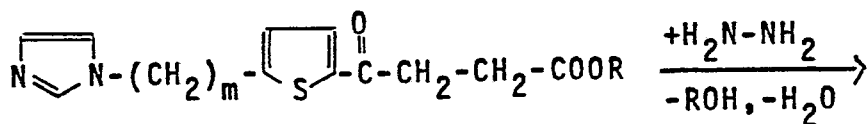


10 worin m eine ganze Zahl von 1-12, insbesondere 1-5, ist;  
umfaßt sind auch die Säureadditionssalze der Verbindungen  
der Formel I. Säureadditions-  
salze sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare, untoxische  
Säureadditionssalze mit anorganischen Säuren, z.B. Chlorwas-  
15 serstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phos-  
phorsäure, oder mit organischen Säuren, wie entsprechende  
Carbonsäuren, z.B. Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Ma-  
lonsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumar-  
säure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure,  
20 Zimtsäure.

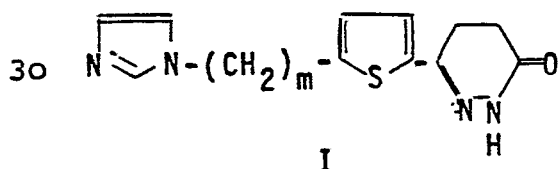
Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Sie zeichnen sich einerseits durch eine starke Beeinflussung des Arachidonsäuremetabolismus aus, andererseits zeigen sie eine antagonistische Wirkung bezüglich einiger durch PAF (Platelet Activating Factor) 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 einer 4-{5-[ $\omega$ -(1-Imidazolyl)-alkyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure oder einem 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°C, vorzugsweise in Ethanol oder Wasser. Die Reaktion kann ggfs. 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:



II



Als Ausgangsverbindungen der Formel II kommen insbesondere in Frage :

- 4-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-4-oxo-buttersäure sowie deren C<sub>1-6</sub>-Alkylester,
- 5 4-{5-[2-(1-Imidazolyl)-ethyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C<sub>1-6</sub>-Alkylester,
- 4-{5-[3-(1-Imidazolyl)-propyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C<sub>1-6</sub>-Alkylester,
- 4-{5-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure  
10 sowie deren C<sub>1-6</sub>-Alkylester,
- 4-{5-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C<sub>1-6</sub>-Alkylester,
- 4-{5-[6-(1-Imidazolyl)-hexyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C<sub>1-6</sub>-Alkylester,
- 15 4-{5-[7-(1-Imidazolyl)-heptyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C<sub>1-6</sub>-Alkylester,
- 4-{5-[8-(1-Imidazolyl)-octyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C<sub>1-6</sub>-Alkylester,
- 4-{5-[9-(1-Imidazolyl)-nonyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure  
20 sowie deren C<sub>1-6</sub>-Alkylester,
- 4-{5-[10-(1-Imidazolyl)-decyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C<sub>1-6</sub>-Alkylester,
- 4-{5-[11-(1-Imidazolyl)-undecyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C<sub>1-6</sub>-Alkylester,
- 25 4-{5-[12-(1-Imidazolyl)-dodecyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure sowie deren C<sub>1-6</sub>-Alkylester.

Die Darstellung der Ausgangsverbindungen der Formel II erfolgt nach an sich bekannten Verfahren.

- 1-( $\omega$ -Thienylalkyl)-imidazole werden durch Alkylierung von  
30 Imidazol mit dem entsprechenden  $\omega$ -Halogenalkylthiophen ggfs. 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

0071059

läufigen Verfahren (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 7/2a, S. 257 ff) mit Bernsteinsäurealkylesterchlorid unter Zusatz eines organischen Lösungsmittels, wie z.B.

5 1,2-Dichlorethan, Nitrobenzol, Schwefelkohlenstoff, unter Verwendung eines Friedel-Crafts-Katalysators, wie z.B. Aluminiumchlorid, zu 4-{5-[ $\omega$ -(1-Imidazolyl)-alkyl]-thien-2-yl}-4-oxobuttersäurealkylestern umgesetzt.

Die Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I mit anorganischen oder organischen Säuren lassen sich durch Mischen  
10 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°C herstellen.

15 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 so-  
20 wie parenteralen Verabreichung, welche die pharmazeutischen Wirkstoffe allein oder zusammen mit einem üblichen, pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffes in Form 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  
5 1-500 mg pro Dosis, vorzugsweise zwischen 5-150 mg je Dosis  
und kann ein- oder mehrmals, bevorzugt zwei- bis dreimal täg-  
lich, verabreicht werden. Die Herstellung der erfindungsge-  
mäßigen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele näher  
erläutert. Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem  
10 Büchi 510-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen und sind  
mit °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- $\overline{5}$ -(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-...  
pyridazin.

5 a) aus 4- $\overline{5}$ -(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-4-oxo-buttersäure-  
methylester.

Eine Mischung aus 7,3g Ester, 0,2g Bariumoxid, 1,3g Hydra-  
zinhidrat und 30 ml Ethanol wird 10 Minuten bei 0°C gerührt,  
anschließend 20 Stunden bei Raumtemperatur und danach 4  
10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das  
Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenom-  
men und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Phase  
wird mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und ein-  
geengt. Der Rückstand wird durch mehrmaliges Umkristallisie-  
ren aus Ethanol gereinigt.

15 Ausbeute: 2,72g, Fp. 186°

IR (in KBr): 1670 cm<sup>-1</sup>

MS [m/e]: 260 (M<sup>+</sup>, 22%), 193 (100%), 151 (15%),  
122 (39%)

b) aus 4- $\overline{5}$ -(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-4-oxo-buttersäure.

20 15 g Säure werden in 50 ml Wasser suspendiert, 3,4 g Hydra-  
zinhidrat hinzugefügt und die Mischung 2 Stunden bei 90°C  
gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Chloroform extrahiert,  
die Chloroform-Phase mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ge-  
trocknet und bis zur Trockne eingeengt.

25 Ausbeute: 10,9g, Fp. 187°-188°C

Darstellung der Ausgangsverbindung

4- $\overline{5}$ -(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-4-oxo-buttersäuremethyl-  
ester.

Zu einer Suspension von 53,5g Aluminiumchlorid in 240 ml  
30 1,2-Dichlorethan werden unter Eiskühlung 19,5g Bernsteinsäure-  
methylesterchlorid und anschließend eine Lösung von 20g  
1-(Thien-2-ylmethyl)-imidazol in 200 ml 1,2-Dichlorethan zuge-  
tropft. Danach wird die Mischung 3 Stunden bei 50°C gerührt.  
Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in eine Mischung  
35 aus 147,3g Ethylendiamintetraessigsäure und 500g Eis einge-  
rührt und durch Zugabe von verdünnter Natronlauge auf ca. pH 8

gebracht. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Durch Ausrühren des Rückstandes mit Hexan erhält man farblose Kristalle.

Ausbeute: 26,3g, Fp.  $69^\circ\text{-}70^\circ\text{C}$

5 IR (in KBr): 1720, 1655  $\text{cm}^{-1}$

MS  $[\text{m/e}]$ : 278 ( $\text{M}^+$  32%), 247 (17%), 211 (100%)

4-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-4-oxo-buttersäure.

Eine Mischung aus 4,17g 4-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-4-oxo-buttersäuremethylester, 0,8g Natriumhydroxid und 20 ml  
10 Methanol wird 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mehrmals mit Chloroform extrahiert, die Chloroform-Phase verworfen. Die wässrige Lösung wird mit verdünnter Salzsäure auf ca. pH7 gebracht und  
15 bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel// $\text{CHCl}_3$ /Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 1,4g, Fp.  $203^\circ\text{-}205^\circ\text{C}$  (Z)

IR (in KBr): 1700, 1660  $\text{cm}^{-1}$

20 MS  $[\text{m/e}]$ : 264 ( $\text{M}^+$ , 1,5%), 220 (6%), 197 (100%),  
192 (27%), 151 (40%), 124 (26%), 97 (41%)

### Beispiel 2

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

4,2g 4-{5-[2-(1-Imidazolyl)-ethyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure  
25 werden in 10 ml Wasser suspendiert, 0,8g Hydrazinhydrat hinzugefügt und die Mischung 2 Stunden bei  $90^\circ\text{C}$  gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Phase wird mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockne eingeeengt.

30 Ausbeute: 3,3g, Fp.  $137^\circ\text{C}$

IR (in KBr): 1670  $\text{cm}^{-1}$

MS  $[\text{m/e}]$ : 274 ( $\text{M}^+$ , 52%), 246 (3%), 206 (9%), 193 (100%),  
151 (21%), 135 (9%), 122 (18%)



Beispiel 3

6- $\{5-[5-(1\text{-Imidazolyl})\text{-pentyl}]\text{-thien-2-yl}\}$ -3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin.

5 3,2g 4- $\{5-[5-(1\text{-Imidazolyl})\text{-pentyl}]\text{-thien-2-yl}\}$ -4-oxo-buttersäure werden in 10 ml Wasser suspendiert, 0,52g Hydrazinhydrat hinzugefügt und die Mischung 2 Stunden bei 90°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2,5g, Fp. 114°C

10 Beispiel 4

6- $\{5-[8-(1\text{-Imidazolyl})\text{-octyl}]\text{-thien-2-yl}\}$ -3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin.

15 1,8g 4- $\{5-[8-(1\text{-Imidazolyl})\text{-octyl}]\text{-thien-2-yl}\}$ -4-oxo-buttersäure werden in 10 ml Wasser suspendiert, 0,26g Hydrazinhydrat hinzugefügt und die Mischung 2 Stunden bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0,6g, Fp. 103-105°C

IR (in KBr): 1690 cm<sup>-1</sup>

20 MS [m/e]: 358 (M<sup>+</sup>, 100%), 325 (69%), 288 (92%), 207 (11%), 193 (33%), 179 (17%), 165 (16%), 151 (34%), 137 (25%), 123 (33%), 109 (43%).

Analog den Beispiel 1-4 werden hergestellt:

5. 6-{5-[3-(1-Imidazolyl)-propyl]-thien-2-yl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin,
- 5 6. 6-{5-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-thien-2-yl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin,
7. 6-{5-[6-(1-Imidazolyl)-hexyl]-thien-2-yl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin,
8. 6-{5-[7-(1-Imidazolyl)-heptyl]-thien-2-yl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin,
- 10 9. 6-{5-[8-(1-Imidazolyl)-octyl]-thien-2-yl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin,
10. 6-{5-[9-(1-Imidazolyl)-nonyl]-thien-2-yl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin,
11. 6-{5-[10-(1-Imidazolyl)-decyl]-thien-2-yl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin,
- 15 12. 6-{5-[11-(1-Imidazolyl)-undecyl]-thien-2-yl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin
13. 6-{5-[12-(1-Imidazolyl)-dodecyl]-thien-2-yl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin.

Beispiel 14

6-/5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-Fumarsäure-Salz.

5 Eine Mischung aus 1,5g 6-/5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl/-  
3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und 0,66g Fumarsäure wird  
in 30 ml Ethanol ca. 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt, bis  
sich eine klare Lösung gebildet hat. Beim Abkühlen kristal-

Ausbeute: 1,6 g, Fp. 182<sup>0</sup>C

10 IR (in KBr): 1670 cm<sup>-1</sup>

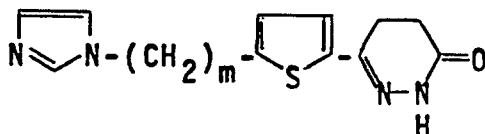
Analog Beispiel 14 lassen sich z.B. Oxalate, Succinate, Malonate usw. sowie anorganische Salze, wie Hydrochloride, Hydrosulfate usw. herstellen.

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

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

### Patentansprüche

1. 6-{5-[ $\omega$ -(1-Imidazolyl)-alkyl]-thien-2-yl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazine der allgemeinen Formel I



I

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

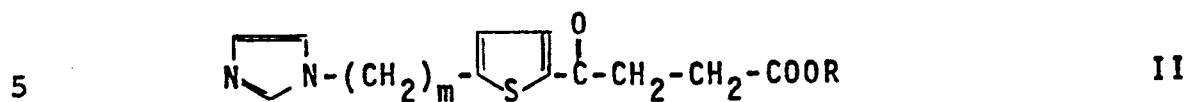
10 2. 6-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.

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

15 4. 6-{5-[3-(1-Imidazolyl)-propyl]-thien-2-yl}-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.

5. 6- $\left\{5-\left[4-(1\text{-Imidazolyl})\text{-butyl}\right]\text{-thien-2-yl}\right\}$ -3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.
- 5 6. 6- $\left\{5-\left[5-(1\text{-Imidazolyl})\text{-pentyl}\right]\text{-thien-2-yl}\right\}$ -3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.
7. 6- $\left\{5-\left[6-(1\text{-Imidazolyl})\text{-hexyl}\right]\text{-thien-2-yl}\right\}$ -3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.
- 10 8. 6- $\left\{5-\left[7-(1\text{-Imidazolyl})\text{-heptyl}\right]\text{-thien-2-yl}\right\}$ -3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.
- 15 9. 6- $\left\{5-\left[8-(1\text{-Imidazolyl})\text{-octyl}\right]\text{-thien-2-yl}\right\}$ -3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.
10. 6- $\left\{5-\left[9-(1\text{-Imidazolyl})\text{-nonyl}\right]\text{-thien-2-yl}\right\}$ -3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.
- 20 11. 6- $\left\{5-\left[10-(1\text{-Imidazolyl})\text{-decyl}\right]\text{-thien-2-yl}\right\}$ -3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.
12. 6- $\left\{5-\left[11-(1\text{-Imidazolyl})\text{-undecyl}\right]\text{-thien-2-yl}\right\}$ -3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.
- 25 13. 6- $\left\{5-\left[12-(1\text{-Imidazolyl})\text{-dodecyl}\right]\text{-thien-2-yl}\right\}$ -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-{5-[ $\omega$ -(1-Imidazolyl)-alkyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure oder deren Ester der allgemeinen Formel II



- wobei m die in Formel I angegebene Bedeutung hat und R Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeuten, mit Hydrazin, dessen Hydrat oder einem Hydrazinsalz in wäßrigen, wäßrig-alkoholischen, alkoholischen Medien oder in indifferenten organischen Lösungsmitteln bzw. deren Mischungen mit Wasser oder Alkohol bei einer Temperatur im Bereich von 0°-150°C, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme eines der für Aminolysen und Kondensationsreaktionen üblichen Katalysatoren umgesetzt.
- 10

1515. 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.