

Institut für Pharmazeutische Chemie¹ und Institut für Anorganische und Analytische Chemie² der Technischen Universität Braunschweig, Institut für Pharmazeutische Chemie³ der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Germany

Pyridazino[3,4-*c*]chinoline und Pyridazino[4,5-*c*]chinoline – Synthese und Prüfung auf Lipoxygenase-Hemmung

K. GÖRLITZER¹, J. FABIAN¹, P. G. JONES², P. FROBERG³ und G. DRUTKOWSKI³

Herrn Prof. Dr. W. Wiegrebe mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet

Das cyclische Halbketal **6** reagiert mit Hydrazin in *tert*-Butanol zum 1-Amino-2,3-dihydro-2-hydroxy-pyrrol **7**, während in Eisessig ein Gemisch aus dem 1-Aminopyrrol **8** und dem 1,4-Dihydropyridazin **9** entsteht. Die Röntgenkristallstruktur von **9** zeigt für das 1,4-Dihydropyridazin eine gegenüber Nifedipin um N-1 eingebnete Boot-Konformation. Die Entfernung der Boc-Gruppe von **9** führt zum tautomeren 2,5-Dihydropyridazin **13**. Sowohl aus **13** als auch aus dessen Oxidationsprodukt **14** lassen sich unter reduktiven Bedingungen die Lactame **15** und **17** bzw. die cyclischen Hydroxamsäuren **16** und **18** darstellen. Das cyclische Halbacetal **21** reagiert mit Hydrazin umgekehrt wie **6**. In Eisessig entsteht das 1-Aminopyrrol **22**, in Ethanol das 1,4-Dihydropyridazin **23**. Das durch Dehydrierung von **23** erhaltene Pyridazin **24** liefert bei der Reduktion der Nitro-Gruppe das Lactam **25** bzw. die Hydroxamsäure **26**. Die Dihydropyridazine **9**, **11** und **23** werden photochemisch in die Nitrosophenylpyridazine **19**, **20** und **27** umgewandelt. Nach Behandlung von **27** mit Salzsäure wird die chlorsubstituierte Hydroxamsäure **28** isoliert. Die Stabilität der partiell gesättigten Pyridazinverbindungen wird anhand der durch anodische Oxidation mittels Differenz-Puls-Voltammetrie ermittelten Halbstenpotentiale diskutiert. Die tricyclischen Hydroxamsäuren **18** und **28** zeigen nur eine schwache Hemmung der 5-Lipoxygenase (5-LOX).

Pyridazino[3,4-*c*]quinolines and pyridazino[4,5-*c*]quinolines – synthesis and investigation of lipoxygenase inhibition

The cyclic hemiketone acetal **6** reacts with hydrazine in *tert*-butanol to yield the 1-amino-2,3-dihydro-2-hydroxy-pyrrole **7**, while in acetic acid a mixture of the 1-amino-pyrrole **8** and the 1,4-dihydropyridazine **9** is obtained. The X-ray crystal structure of **9** shows a boat conformation flattened about N-1 with respect to nifedipine. Removing the boc-group of **9** gives the tautomeric 2,5-dihydropyridazine **13**. The lactams **15** and **17** and the cyclic hydroxamic acids **16** and **18**, respectively, are synthesized from **13** or from its oxidation product **14** using reductive conditions. The cyclic hemiacetal **21** reacts with hydrazine in a different manner from **6**. In acetic acid the 1-amino-pyrrole **22** is formed, while ethanol yields the 1,4-dihydropyridazine **23**. The pyridazine **24**, obtained by dehydrogenation of **23**, gives the lactam **25** and the hydroxamic acid **26**, respectively, when the nitro-group is reduced. The dihydropyridazines **9**, **11** and **23** are transformed photochemically to give the nitrosophenyl-pyridazines **19**, **20** and **27**. The chloro-substituted hydroxamic acid **28** is isolated after treatment of **27** with hydrochloric acid. The stability of the partially saturated pyridazine compounds is discussed on the basis of half wave potentials measured by anodic oxidation by means of differential pulse voltammetry. The tricyclic hydroxamic acids **18** and **28** show only a weak inhibition of 5-lipoxygenase (5-LOX).

1. Einleitung

Aus den Nifedipin-analogen 1,4-Dihydropyridazinen **1** ($R^1 \neq R^2$: Me, Et) [1] wurden nach Reduktion der Nitrogruppe mit Zink/Ammoniumchlorid zum Phenylhydroxylamin infolge intramolekularer Aminolyse mit dem 3-Carbonsäureester die tricyclischen Hydroxamsäuren **3** gebildet. Die gleichen partiell hydrierten Pyridazino[3,4-*c*]chinoline **3** wurden auch erhalten, wenn anstelle von **1** deren Dehydrierungsprodukte **2** eingesetzt wurden [2].

Die durch Bestrahlung von **1** mit UV-A-Licht gebildeten 2-Nitrosophenylpyridazine cyclisierten nach Behandlung mit konz. Salzsäure ebenfalls regioselektiv zu den 9-Chlor-pyridazino[3,4-*c*]chinolin-Derivaten **4** [2]. Im *In-vitro*-Test an Sojabohnen-Lipoxygenase erwies sich **3** (R^2 = Me) als unwirksam, während **4** (R^2 = Me) das Enzym mit einer IC_{50} von 24 μ M hemmte [2].

Ziel der vorliegenden Arbeit waren Versuche zur Darstellung der Hydroxamsäuren vom isomeren Pyridazino[4,5-*c*]chinolin-Typ **5** und deren pharmakologische Prüfung. Durch die Einführung der raumerfüllenden 3-*tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Gruppe in das 1,4-Dihydro-pyridazin **1** sollte der reduktive Ringschluss mit dem 5-Carbonsäureester erzwungen werden.

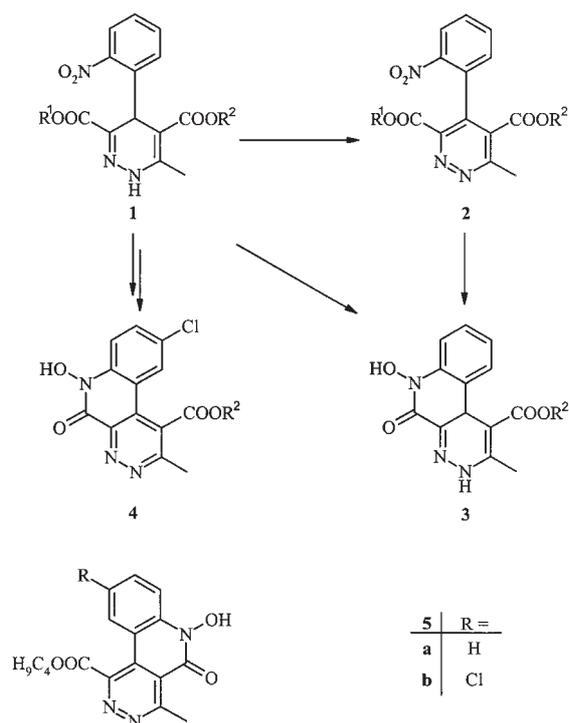
2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Pyridazino[3,4-*c*]chinoline

In Analogie zur Darstellung von Pyrrolo[2,3-*c*]chinolinen [3] wurde das 2,3-Dihydro-2-hydroxyfuran **6** [4] als Edukt eingesetzt. Bei der Reaktion mit Hydrazin kann sich nach Ringöffnung zum 1,4-Diketon und Hydrazon/Enamin-Bildung eine Recyclisierung unter Wasserabspaltung anschließen, die entweder mit der primären Aminogruppe zum 1,4-Dihydropyridazin oder mit dem sekundären Hydrazin-Stickstoff zum *N*-Aminopyrrol erfolgt [5–8]. Die Umsetzung des cyclischen Halbketals **6** mit Hydrazin in *tert*-Butanol oder Tetrahydrofuran/*N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (THF/DMPU) ergab das 1-Amino-2,3-dihydro-2-hydroxypyrrol **7** als Diastereomeren-Gemisch (85 : 15).

Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt zwei Signalsätze. Die für derartige Fünfring-Systeme typischen long range Kopplungen (⁵J) treten zwischen dem 3-H und den 5-Methylprotonen auf [3, 4]. Die Aminoprotonen werden als Singulett registriert. Durch Korrelation der chemischen Verschiebungen von **7** mit den ¹H-NMR-Daten von Pyrrol-Derivaten⁴ [3] und **6**⁵ [4] ist überwiegend das Diastereomer mit (2*RS*, 3*SR*)-Konfiguration gebildet wurden, in dem 2-OH und 3-H *trans*-ständig angeordnet sind.

Schema 1

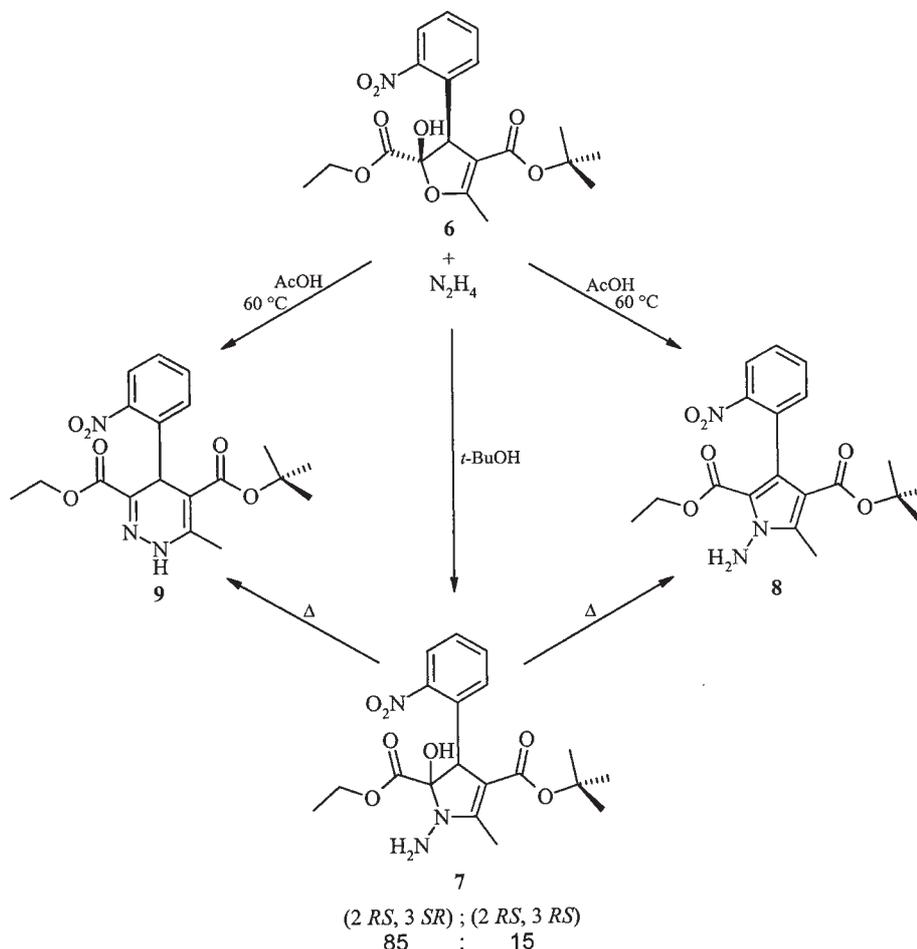


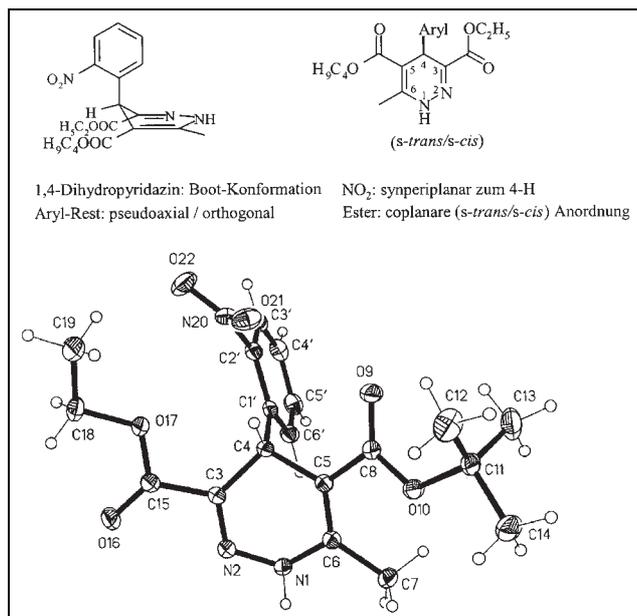
Beim Erhitzen von **7** erfolgte neben der Dehydratisierung zum *N*-Aminopyrrol **8** auch eine Aufspaltung des Halbaminals und Ringschluss zum 1,2-Diazin **9**. Wurde das Halbketal **6** mit Hydrazin dagegen in Eisessig bei 60 °C umgesetzt, so entstand als Hauptprodukt das 1,4-Dihydropyridazin **9**. Das als Nebenprodukt gebildete *N*-Aminopyrrol **8** ließ sich durch Flash-Chromatographie (FC) abtrennen.

Im ¹H-NMR-Spektrum des 1,4-Dihydropyridazins **9** werden 4-H und das NH-Proton als scharfe Singulets bei $\delta = 6.00$ bzw. 8.26 registriert.

In der Röntgenkristallstruktur nimmt das 1,4-Dihydropyridazin **9** eine flache Bootform ein, wobei N1 um 0.19 Å und C4 um 0.35 Å aus der Ebene der anderen vier Atome liegen (mittlere Abweichung 0.01 Å). So ist der Bereich um N1 fast planar, was aus dem Bindungswinkel N2–N1–C6 von 122.23° und dem Torsionswinkel N1–N2–C3–C4 von 4.30° abzuleiten ist. Die geringe Abweichung von der Ebene hängt vielleicht damit zusammen, dass die C–N-Doppelbindung mit 1.289 Å kürzer als die C–C-Doppelbindung mit 1.357 Å ist. Der Bindungswinkel C3–C4–C5 weist den für eine sp³-Hybridisierung zu erwartenden Wert von 106.69° auf. Der Torsionswinkel C3–C4–C5–C6 beträgt 27.30°. Der Nitrophenyl-Rest nimmt, bezogen auf die Bootebene, die pseudoaxiale Position ein und steht dabei orthogonal zum Dihydropyridazin-Ring (Interplanarwinkel 89.9°). Die Nitrogruppe ist um 41° aus der Phenylebene herausgedreht und steht zum 4-H annähernd synperiplanar, was durch den Torsionswinkel H4...C1'–C2'...O21 von 13° bestä-

Schema 2



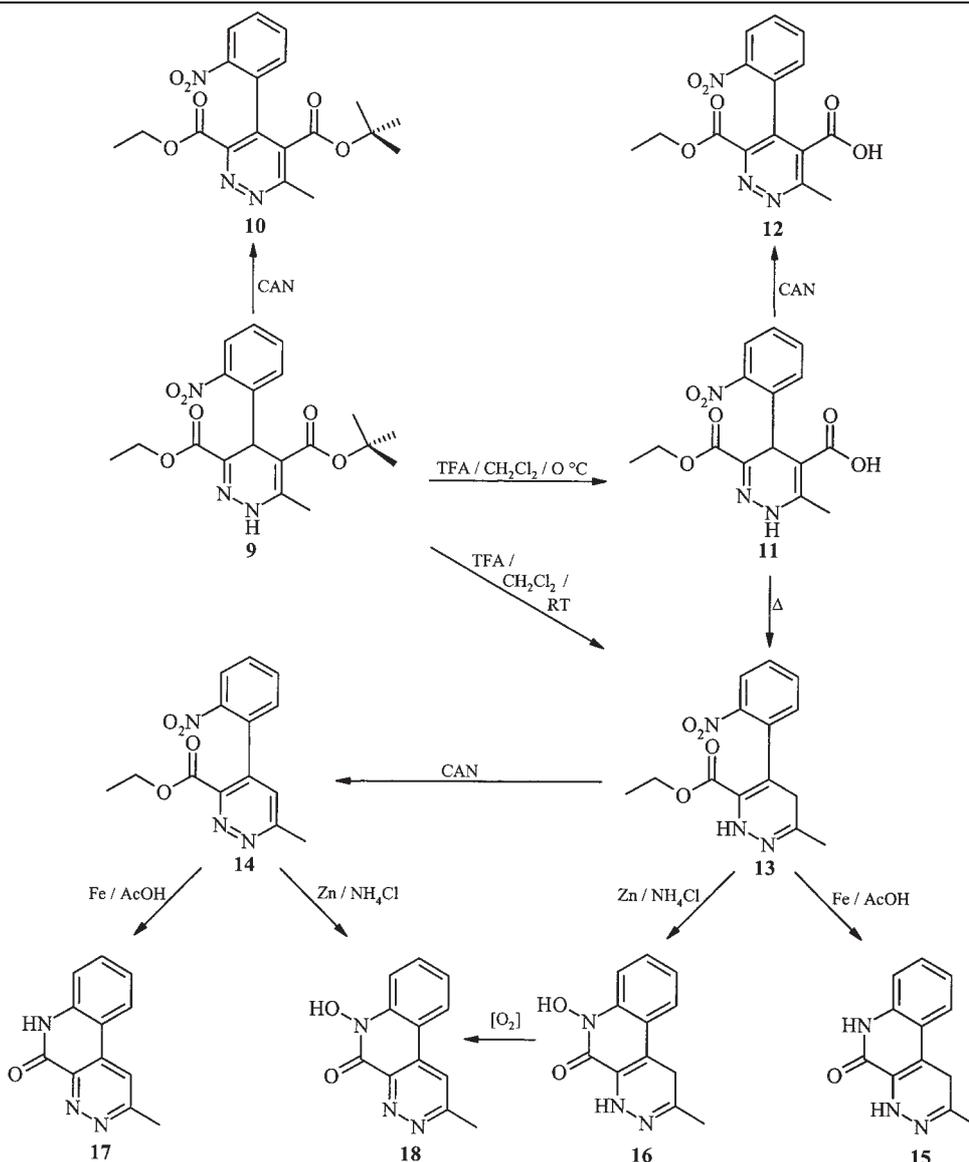
Abb.: Röntgenkristallstruktur von **9**, (4*R*)-Enantiomer

tigt wird. Die Ester-Funktionen zeigen eine *s-cis/s-trans*-Konformation. Der *s-cis*-Ethylester nimmt dabei eine coplanare, der *s-trans-tert*-Butylester eine um 22° davon abweichende Position ein (Abb.). Die Moleküle sind mittels Dreizentren-Wasserstoffbrücken N1–H1···O16 und ···N2 paarweise über Inversionszentren gekoppelt.

Im Vergleich mit 1,4-Dihydropyridinen vom Nifedipin-Typ [9, 10] weist der Heterocyclus des 1,4-Dihydropyridazins **9** um N-1 eine wesentlich flachere Wannen-Konformation auf. Die Esterfunktionen besitzen die gleichen Konformationen wie bei Nifedipin.

Zur Darstellung cyclischer Hydroxamsäuren vom Pyridazino[3,4-*c*]chinolin-Typ wurde der gleiche Verfahrensweg wie bei den Furo[2,3-*c*]– und Pyrrolo[2,3-*c*]chinolinen beschrieben [3, 4]. Der 1,4-Dihydropyridazin-*tert*-butylester **9** lieferte mit Trifluoressigsäure (TFA) bei 0 °C unter Isobuten-Abspaltung die entsprechende Carbonsäure **11**, die thermisch decarboxylierte. Die Eliminierung der Boc-Gruppe gelang einfacher mit TFA bei Raumtemperatur (RT). Das erhaltene Produkt **13** liegt jedoch nicht in der 1,4-Dihydro-Form, sondern in der tautomeren 2,5-Dihydro-Form vor, wie das ¹H-NMR-Spektrum mit einem

Schema 3



AB-System und der geminalen Kopplung von $J = 18$ Hz für die Methylen-Protonen beweist. Nach Reduktion der Nitro-Gruppe von **13** bei unterschiedlichem pH wurden als Reaktionsprodukte das Lactam **15** bzw. die Hydroxamsäure **16** unter Erhalt des partiell ungesättigten Charakters isoliert. Die cyclische Hydroxamsäure **16** ist extrem oxidationsempfindlich und enthält nach der Isolierung bereits etwa 30% ihres Dehydrierungsprodukts **18**. Das 2,5-Dihydropyridazin **13** ließ sich mit Cer(IV)-ammoniumchlorid (CAN) leicht zum korrespondierenden Pyridazin **14** dehydrieren. Auch die 1,4-Dihydropyridazine **9** und **11** konnten mit CAN glatt zu den Pyridazin-Derivaten **10** und **12** oxidiert werden. Nach entsprechender Reduktion der Nitro-Gruppe von **14** wurde mit Eisen/Essigsäure infolge spontanen Ringschlusses des gebildeten Amins mit dem 3-Carbonsäureester das Lactam **17** und mit Zink/Ammoniumchlorid über das Hydroxylamin die Hydroxamsäure **18** dargestellt.

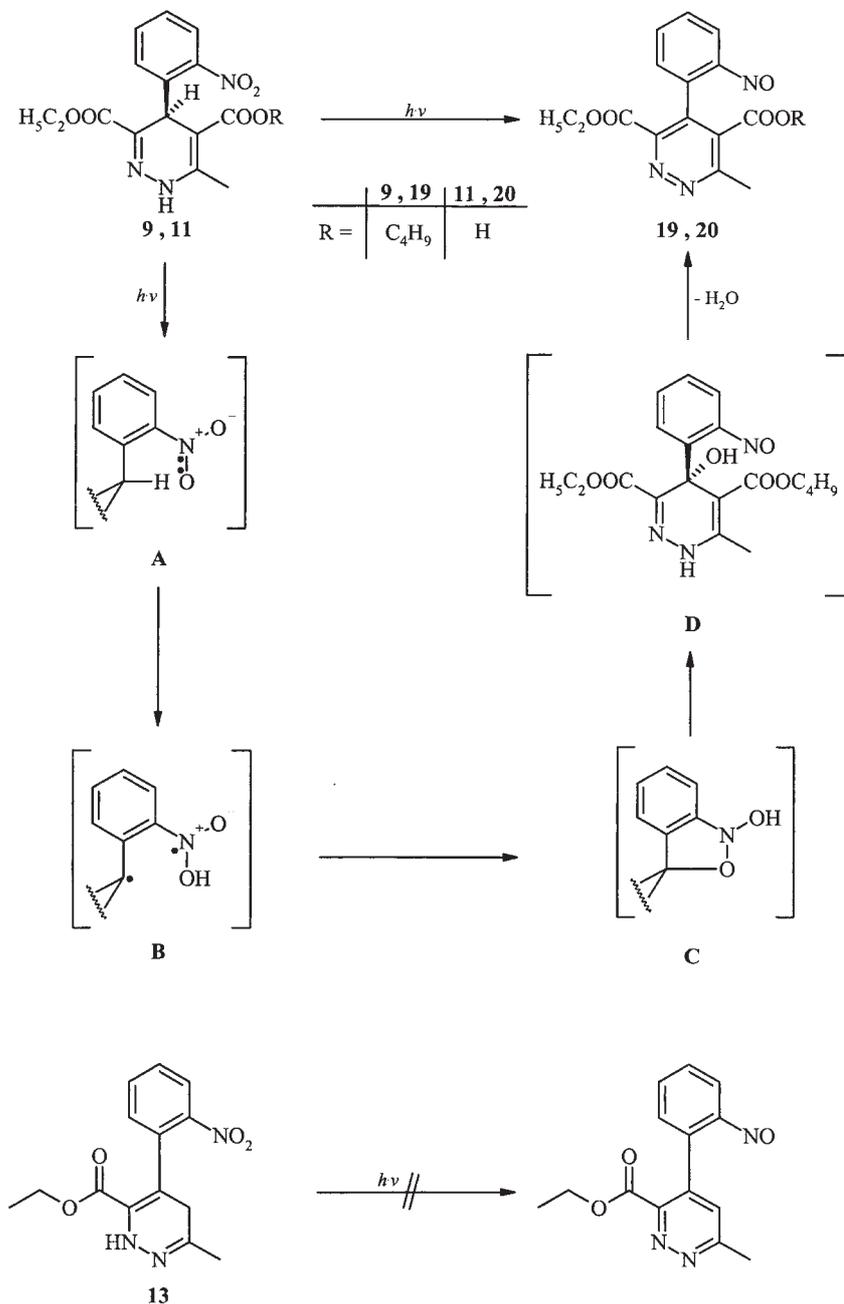
Die 4-(2-Nitrophenyl)-1,4-dihydropyridazine **9** und **11** setzten sich bei der Bestrahlung mit UV-A-Licht zu den grün gefärbten 4-(2-Nitrosophenyl)pyridazinen **19** und **20** um.

Nach Becker [11] werden bei dieser Photoreaktion die freien Elektronen der Nitro-Gruppe durch Lichteinwirkung in ein antibindendes π -Orbital ($n \rightarrow \pi^*$) angehoben (**A**). Auf die Nitro-Gruppe wird das γ -ständige Wasserstoffatom (4-H) als Radikal übertragen (**B**). Das entstandene Kohlenstoffradikal reagiert unter Cyclisierung zum Isoxazolidin-Derivat (**C**), das sich zum 4-(2-Nitrosophenyl)-4-hydroxy-dihydropyridazin (**D**) ringöffnet und anschließend zum Produkt dehydratisiert.

Das 2,5-Dihydropyridazin **13** zeigte erwartungsgemäß keine photochemische Reaktion, da ein zur Nitro-Gruppe γ -ständiger Wasserstoff fehlt.

Die Umwandlung der Nitrosoverbindung **19** mit konz. Salzsäure in eine chlorhaltige tricyclische Hydroxamsäure

Schema 4



gelang wegen der säureempfindlichen Boc-Gruppe nicht. Aus dem heterogenen Produktgemisch konnte keine einheitliche Substanz isoliert werden.

2.2. Pyridazino[4,5-*c*]chinoline

In Analogie zur Darstellung der Furo[3,4-*c*]chinoline [4] und Pyrrolo[3,4-*c*]chinoline [3] wurde das cyclische Halbacetal **21** mit Hydrazin umgesetzt. Im Gegensatz zum cyclischen Halbketal **6**, das mit Hydrazin in Eisessig als Hauptprodukt ein 1,4-Dihydropyridazin lieferte, reagierte das Halbacetal **21** ausschließlich zum *N*-Aminopyrrol **22**. Im ¹H-NMR-Spektrum von **22** werden Singulets für die Amin-Protonen und das 5-H gefunden, die die Struktur belegen.

Beim Erhitzen des Halbacetals **21** mit Hydrazin in Ethanol entstand dagegen das Dihydropyridazin **23** in einer Ausbeute von 76%.

Die Substanz **23** liegt ausschließlich in der 1,4-Dihydro-Form vor, da im ¹H-NMR-Spektrum das 4-H bei $\delta = 5.10$ mit dem 3-H bei $\delta = 7.35$ eine vicinale Kopplung von $J = 4$ Hz zeigt.

CAN-Oxidation von **23** ergab das Pyridazin **24**. Die pH-abhängige Reduktion der Nitro-Gruppe führte zu Pyridazino[4,5-*c*]chinolinen, ohne dass Zwischenprodukte isolierbar waren. Mit Eisen/Essigsäure reagierte **24** zum Lactam **25**, mit Zink/Ammoniumchlorid wurde die Hydroxamsäure **26** erhalten. Die Bestrahlung des 1,4-Dihydropyridazins **23** mit UV-A-Licht erzeugte das 4-(2-Nitrosophenyl)pyridazin **27A** als grünes Öl. Bei der Lagerung bildete sich aus dem grünen Öl ein gelbbrauner Feststoff, das

dimere **27B**. Im IR-Spektrum zeigt **27B** drei *trans*-Diazodioxid-Banden. Wurde das grüne Öl **27A** mit konz. Salzsäure versetzt, so ließ sich das gelb gefärbte 9-Chlor-Derivat einer tricyclischen Hydroxamsäure, das Pyridazino[4,5-*c*]chinolin **28** isolieren (Schema 5).

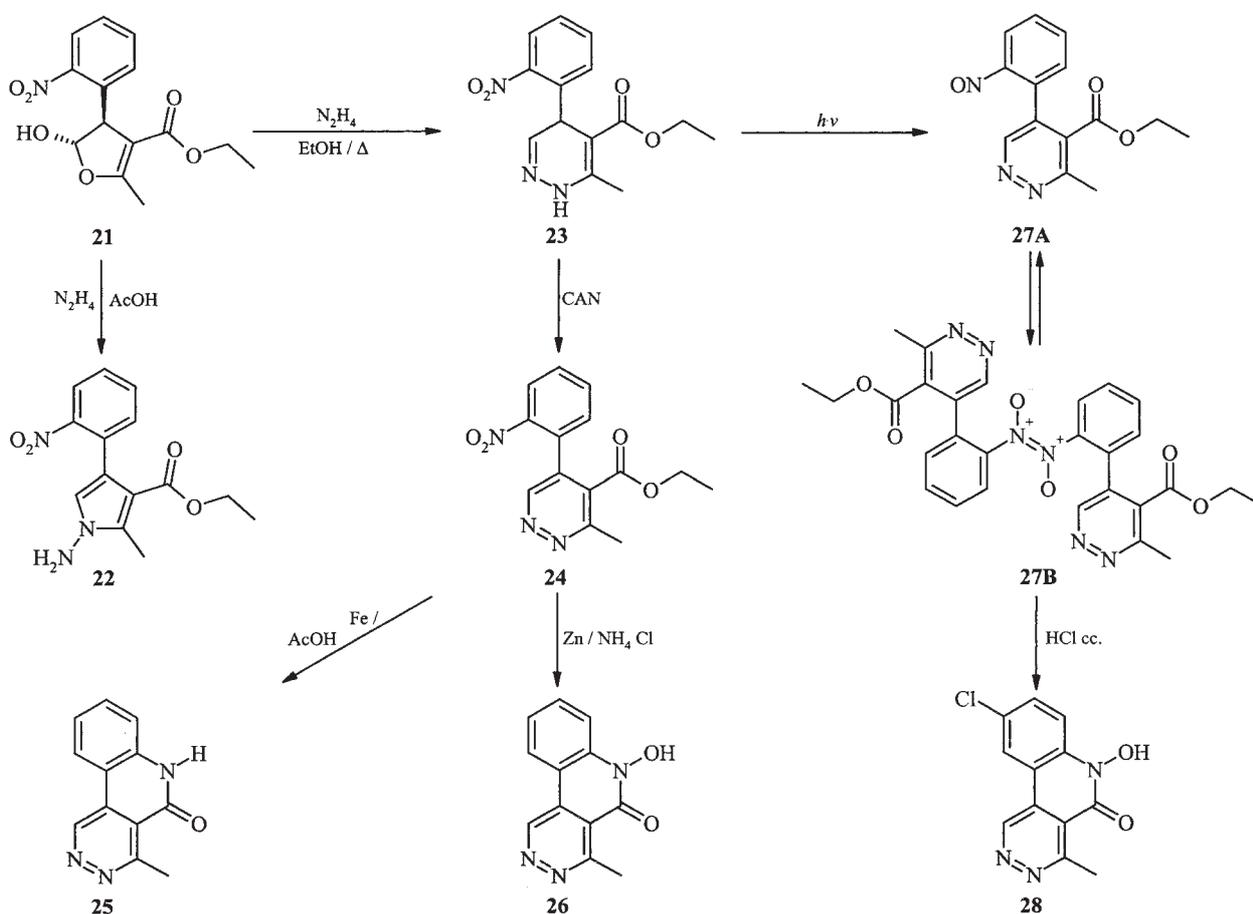
Simultan zur nucleophilen Addition des Chlorid-Ions in *p*-Position zur Nitroso-Gruppe erfolgt der Angriff des Stickstoffs am Carbonyl-Kohlenstoff unter Cyclisierung und Aufnahme eines Protons am Carbonyl-Sauerstoff (**E**) [2]. Nach Ethanol-Eliminierung entsteht durch Rearomatisierung ein *N*-Oxid (**F**), welches zur Hydroxamsäure **28** tautomerisiert (Schema 6).

2.3. Elektrochemische Untersuchungen

Die Stabilität der partiell hydrierten Pyridazin-Derivate wurde auf elektrochemischem Wege durch Bestimmung des Halbstufenpotentials ermittelt. Dazu wurde die anodische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode (RPE) verwendet. Die Messung erfolgte in Acetonitril mit 0.05 M Lithiumperchlorat als Leitelektrolyt. Als Messverfahren wurde die Differenz-Puls-Voltammetrie (DPV) benutzt. Das Halbstufenpotential ($E_{1/2}$) errechnet sich aus dem Spitzenpotential (E_p) und der Pulsamplitude (ΔE) nach der Formel: $E_{1/2} = E_p + \Delta E/2$. Nifedipin diente als Bezugssubstanz. Tabelle 1 zeigt die gemessenen Halbstufenpotentiale.

Das 1,4-Dihydropyridazin **9** ist mit $E_{1/2} = 1.38$ V deutlich stabiler als die strukturanaloge Referenzverbindung Nifedipin. Das Halbstufenpotential ändert sich nur geringfügig, wenn statt des 5-Carbonsäureesters eine 5-Carboxyl-Grup-

Schema 5



Schema 6

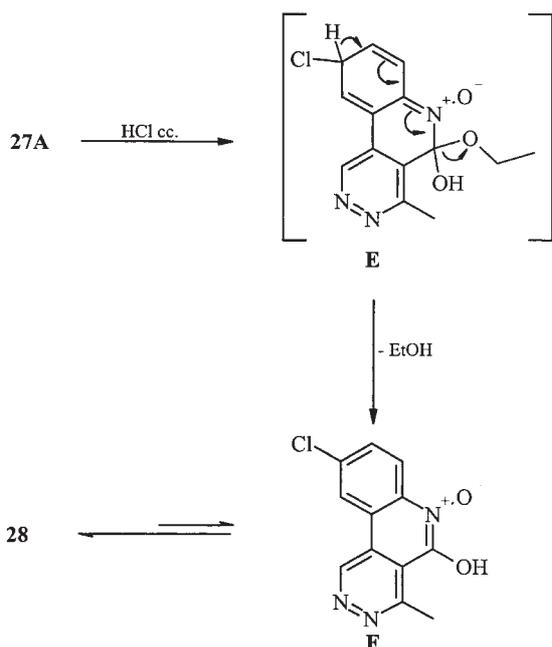


Tabelle 1: Halbstufenpotentiale von Dihydropyridazin-Derivaten

Substanz	$E_{1/2}$ (V)
Nifedipin	1.15
9	1.38
11	1.42
13	0.91
15	0.80
23	1.23

pe bei **11** vorliegt. Durch Entfernung der Ester-Funktion in 3-Position sinkt in **23** das Halbstufenpotential auf $E_{1/2} = 1.23$ V; dennoch ist die Substanz stabiler als Nifedipin. Das isomere 2,5-Dihydropyridazin **13** mit $E_{1/2} = 0.91$ V ist dagegen wesentlich oxidationsempfindlicher als das 1,4-Dihydropyridin Nifedipin. Das von **13** abgeleitete Lactam **15** erweist sich mit $E_{1/2} = 0.80$ V als labilste Verbindung. Offenbar ist die Hydroxamsäure **16**, das 6-Hydroxy-Derivat von **15**, so empfindlich gegenüber Luft-sauerstoff, dass es trotz Schutzmaßnahmen nicht gelingt, diese Substanz rein darzustellen (vgl. 2.1.).

2.4. Prüfung auf Lipoxygenase-Hemmung [4]

Lipoxygenasen können von Hydroxamsäuren durch Komplexbildung mit dem Nicht-Häm- und Nicht-Schwefelgebundenen Eisenatom im aktiven Zentrum gehemmt werden [12–14]. Diese Enzyme sind neben den Cyclooxygenasen hauptsächlich an der Metabolisierung der Arachidonsäure beteiligt, die durch das Enzym Phospholipase A_2 unter Einwirkung verschiedener Stimuli aus Membranlipiden freigesetzt werden. Je nach Angriffsort am Arachidonsäuregrundgerüst unterscheidet man die 5-, 12- und 15-Lipoxygenasen, die molekularen Sauerstoff in Position 5, 12 bzw. 15 in das Arachidonsäuremolekül einbauen. Dabei werden die entsprechenden Hydroperoxyeicosatetraensäuren (HPETE) gebildet, die durch Peroxidasen in Hydroxyeicosatetraensäure (HETE) umgewandelt werden.

Auf dem 5-Lipoxygenaseweg entstehen neben der 5-Hydroxyeicosatetraensäure (5-HETE) die hochaktiven Leukotriene. Die Arachidonsäuremetabolite des 5-Lipoxygenaseweges sowie die des Cyclooxygenaseweges (Prostaglandine) werden unter anderem zu den Mediatorstoffen von Entzündungsreaktionen gezählt. Den Lipoxygenasen wird weiterhin die Beteiligung an einer Vielzahl von Krankheitsbildern, wie der Karzinogenese und Metastasierung von Krebszellen, der Psoriasis und der Atherosklerose zugeschrieben [15, 16].

Die synthetisierten tricyclischen Hydroxamsäuren **18**, **26** und **28** wurden zunächst einem *In-vitro*-Test an Sojabohnen-Lipoxygenase (15-LOX) unterzogen, wobei die Aktivität des Enzyms nach Zugabe von Linolsäure als Substrat in einem polarographischen Assay erfasst wurde [17]. Die Verbindungen zeigten bei einer Konzentration von $250\ \mu\text{M}$ keine (Hydroxamsäure **28**) bzw. nur eine geringe Hemmung (<25%) der Sojabohnen-LOX. Aufgrund der begrenzten Löslichkeit der Verbindungen im Testmedium konnten keine höheren Konzentrationen vermessen werden.

Bei der Prüfung der Hydroxamsäurederivate auf die Wirksamkeit im Vollblut wurden Leukotrien B_4 (LTB_4) und 5-HETE als Arachidonsäuremetabolite des 5-Lipoxygenaseweges sowie die 12-HETE als Metabolit des 12-LOX-Weges quantifiziert. Darüber hinaus erfolgte die Bestimmung der 12-Hydroxyheptadecatriensäure (12-HHT), die als ein Metabolit des Cyclooxygenaseweges für die Bestimmung der Cyclooxygenaseaktivität geeignet ist [18].

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Vollbluttestung zusammengefasst. Die Inhibitoren wurden in einer $10\ \mu\text{M}$ Konzentration eingesetzt. Die Gegenüberstellung der Hemmung von gebildeten LTB_4 und 5-HETE zeigt, dass eine, wenn auch nur schwache, Beeinflussung der Aktivität der 5-LOX durch die Hydroxamsäurederivate **18** und **28** vorhanden ist. Es ist anzunehmen, dass keine der 5-Lipoxygenase nachgeordneten Enzyme inaktiviert werden, da die Bildung der Metabolite LTB_4 und 5-HETE gleich stark gehemmt wird. Die angegebenen Hemmwerte lassen auf IC_{50} -Werte, die größer als $10\ \mu\text{M}$ sind, schließen. Im Vergleich zu dem bekannten und bereits in der Therapie eingesetzten 5-LOX-Inhibitor Zileuton, der einen IC_{50} -Wert von $0,7\ \mu\text{M}$ aufweist [19], geben die Wirkungen durch die Hydroxamate **18** und **28** für weiterführende Untersuchungen keinen Anlass. Die Quantifizierung der 12-HETE im Vollblut bietet die Möglichkeit, neben dem 5-Lipoxygenaseweg auch die Beeinflussung des 12-Lipoxygenaseweges zu untersuchen. Die gefundene Inaktivierung der Bildung der 12-HETE durch die Hydroxamsäuren **18** und **28** bei einer Inhibitorkonzentration von $10\ \mu\text{M}$ im Bereich zwischen 30 und 50% deutet auf eine nichtselektive

Tabelle 2: Wirkung der Hydroxamsäuren **18**, **26** und **28** auf die Bildung von Arachidonsäuremetaboliten im menschlichen Vollblut

Substanz ($10\ \mu\text{M}$) Nr.	Hemmung (%) der Bildung der Arachidonsäuremetabolite			
	LTB_4	5-HETE	12-HETE	12-HHT
18	25 ± 10	34 ± 7	34 ± 10	15 ± 11^a
26	keine Hemmung	17 ± 11^a	58 ± 27	keine Hemmung
28	22 ± 4	31 ± 3	55 ± 5	13 ± 10^a

Die prozentualen Hemmwerte stellen Mittelwerte von Dreifachbestimmungen \pm Standardabweichung dar. Die Hemmungen waren statistisch signifikant verglichen mit den Kontrollwerten ($n = 3$), $P < 0,05$.

^a Die Hemmung war statistisch nicht signifikant verglichen mit den Kontrollwerten ($n = 3$), $P < 0,05$.

Inaktivierung der Lipoxygenase. Die cyclische Hydroxamsäure **26** dagegen inhibiert die 12-Lipoxygenase, ohne die Bildung der 5-LOX-Metabolite bei der eingesetzten Hemmkonzentration zu beeinflussen. Dabei sollten die großen Schwankungen, die bei der Quantifizierung der 12-HETE auftraten, nicht unberücksichtigt bleiben. Um eine sichere Aussage über die Wirkung der Testverbindung **26** treffen zu können, wären weitere Untersuchungen nötig.

Die zusätzliche Erfassung der 12-HHT als Arachidonsäuremetabolit des Cyclooxygenaseweges zeigt, dass alle drei Testverbindungen bei einer Konzentration von 10 µM keine signifikante Beeinflussung dieses Stoffwechselweges zeigen.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. [4]. Differenzpuls-Voltammetrie (DPV): anodische Oxidation. Messgeräte: Polarecord E 506, Polarographierstand E 505, Titriergefäß EA 875-5. Bezugslektrode: Gesättigte Kalomelektrode (GKE) EA 404. Arbeitselektrode: Rotierende Platinscheibenelektrode (RPE) E 628, 4 mm Scheibendurchmesser, 1500 U/min. (alle Geräte Fa. Metrohm.) Pulsamplitude (ΔE): -100 mV. Auswertung: Graphische Ermittlung des Spitzenpotentials (E_p), Berechnung des Halbstufenpotentials nach $E_{1/2} = E_p + \Delta E/2$. Grundlösung: 0.05 mol LiClO₄/l MeCN. Probenvorbereitung: Konzentration ca. 0.5 mmol/l LiClO₄-Lösung.

3.2. 4-tert-Butyl-2-ethyl-(2RS,3RS) und (2RS,3SR)-1-amino-2-hydroxy-5-methyl-3-(2-nitrophenyl)-2,3-dihydropyrrrol-2,4-dicarboxylat (7)

0.25 g (0.64 mmol) **6** werden in 15 ml THF/DMPU (2:1) gelöst und mit 0.035 g (0.7 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Nach 2 h Rühren bei RT werden 15 ml H₂O zugesetzt und mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird einer FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 2:1) unterworfen. Ausbeute: 0.13 g (50%). Hellgelbes amorphes Pulver, Schmp. 126 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3449 (OH), 3333 (NH₂), 1716 (C=O, Ethyl), 1676 (C=O, tBu), 1636 (C=C), 1524, 1351 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 207 nm (4.20), 290 (4.15). ¹H-NMR (CDCl₃): Diastereomer A (85%): δ (ppm) = 1.07 (s, 9H, tBu), 1.45 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.42 (d, ³J = 1.5 Hz, 3H, CH₃), 3.57 (s, 2H, NH₂), 4.19 (s, 1H, OH), 4.41–4.55 (m, 2H, CH₂CH₃), 4.89 (q, ³J = 1.5 Hz, 1H, 3-H), 7.37 (m, 1H, 4'-H), 7.49 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.51 (ddd, J = 7 Hz, J = 7 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.83 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H). Diastereomer B (15%): δ (ppm) = 0.80 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.11 (s, 9H, tBu), 2.46 (d, ³J = 1.5 Hz, 3H, CH₃), 3.69 (s, 2H, NH₂), 3.80 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.41–4.55 (s, 1H, OH), 4.71 (q, ³J = 1.5 Hz, 1H, 3-H), 7.32 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.34–7.39 (ddd, 1H, 6'-H), 7.53 (ddd, J = 7 Hz, J = 7 Hz, 1H, 5'-H), 7.84 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H). MS (EI): m/z (%) = 407 [M]⁺ (<1), 216 (100). HPLC (2): t_s = 3.76 min. C₁₉H₂₅N₃O₇ (407.4)

3.3. 4-tert-Butyl-2-ethyl-1-amino-5-methyl-3-(2-nitrophenyl)pyrrrol-2,4-dicarboxylat (8)

0.12 g (0.29 mmol) **6** werden in 20 ml Toluol gelöst und 2 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Einengen i. Vak. wird der Ansatz einer FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 2:1) unterzogen. Ausbeute: 0.04 g (35%). Hellgelbe Kristalle, Schmp. 113 °C (EtOH/H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3348, 3225 (NH₂), 1686, 1671 (C=O), 1525, 1354 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 225 nm (4.46), 274 (4.19). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.78 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.14 (s, 9H, tBu), 2.63 (s, 3H, CH₃), 4.04 (m, 2H, CH₂CH₃), 5.54 (s, 2H, NH₂), 7.24 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.46 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.57 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 8.05 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H). MS (EI): m/z (%) = 389[M]⁺ (11), 160 (100). HPLC (3): t_s = 2.11 min. C₁₉H₂₃N₃O₆ (398.4)

3.4. 5-(tert-Butyl)-3-ethyl-(4RS)-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydro-3,5-pyridazindicarboxylat (9)

1.30 g (3.3 mmol) **6** werden in 25 ml AcOH gelöst und unter Rühren mit 0.182 g (3.6 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Der Ansatz wird unter N₂ und Lichtausschluss 4 h bei 60 °C gerührt. Die eingeeengte Lösung wird mehrmals mit EtOH aufgenommen, das Lösemittel i. Vak. abdestilliert und schließlich in EtOAc gelöst. Die organische Phase wird mit NaHCO₃-Lö-

sung (8%), H₂O, NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Lösemittels erhaltene Rückstand wird einer FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 2:1) unterworfen. Ausbeute: 0.870 g (68%). Gelbe Kristalle, Schmp. 156 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3312 (NH), 1719, 1702 (C=O), 1533, 1355 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 206 nm (4.34), 246^{sh} (3.97), 288 (3.63), 354 (3.59). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.27 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.36 (s, 9H, tBu), 2.37 (s, 3H, CH₃), 4.19–4.27 (m, 2H, CH₂CH₃), 6.00 (s, 1H, 4-H), 7.33 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.40 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.50 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.82 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H), 8.26 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 14.05 (CH₂CH₃), 17.28 (CH₃), 28.12 (tBu), 32.53 (C-4), 61.93 (CH₂CH₃), 81.05 (OC(CH₃)₃), 101.22 (C-5), 124.62 (C-3'), 127.91 (C-4'), 131.37 (C-6'), 133.19 (C-5'), 137.40 (C-3), 138.24 (C-1'), 143.88 (C-6), 148.12 (C-2'), 163.64 (C=O), 165.78 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 389 [M]⁺ (18), 272 (100). HPLC (2): t_s = 6.19 min. C₁₉H₂₃N₃O₆ (389.4)

3.5. 5-(tert-Butyl)-3-ethyl-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridazindicarboxylat (10)

0.1 g (0.26 mmol) **9** werden in 10 ml Me₂CO gelöst und mit 0.287 g (0.52 mmol) CAN in 2 ml H₂O versetzt. Nach 5 min Rühren bei RT werden 30 ml H₂O zugesetzt und mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird mit H₂O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Ausbeute: 90 mg (90%). Fast farblose Kristalle, Schmp. 110 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1729 (C=O), 1525, 1348 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 205 nm (4.37), 259 (3.77). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.18 (s, 9H, tBu), 1.22 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.86 (s, 3H, CH₃), 4.26 (m, 2H, CH₂CH₃), 7.24 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.67 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.72 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 8.33 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H). ¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 13.79 (CH₂CH₃), 20.61 (CH₃), 27.38 (tBu), 62.30 (CH₂), 84.65 (OC(CH₃)₃), 124.59 (C-3'), 129.92 (C-6'(C-4')), 130.07 (C-5), 130.47 (C-4'(C-6')), 131.66 (C-1') 133.45 (C-5'), 135.49 (C-4), 147.05 (C-3(2')), 148.24 (C-2'(3)), 157.60 (C-6), 163.57 (C=O), 163.62 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 387[M]⁺ (8), 243 (100). HPLC (2): t_s = 4.59 min. C₁₉H₂₁N₃O₆ (387.4)

3.6. (4RS)-3-(Ethoxycarbonyl)-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydro-pyridazin-5-carbonsäure (11)

1.50 g (3.85 mmol) **9** werden in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach Zusatz von 6 ml TFA wird 2 h bei 0 °C gerührt. Anschließend werden unter Kühlung 60 ml H₂O zugesetzt, mit 4.8 g Na₂CO₃ auf pH 14 eingestellt und mit EtOAc extrahiert. Die H₂O-Phase wird mit HCl (0.1 mol · l⁻¹) auf pH 1 eingestellt, der ausgefallene Feststoff abgetrennt und mit Petroläther/EtOAc (5:1) nachgewaschen. Ausbeute: 520 mg (41%). Gelbe Kristalle, Schmp. 184 °C. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3500–2500 (COOH), 3316 (NH), 1717 (C=O), 1675 (C=O), 1645 (C=N), 1530, 1353 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 204 nm (4.33), 287 (3.60), 359 (3.58). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.15 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 4.09 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 5.67 (s, 1H, 4-H), 7.26 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 6'-H), 7.43 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 4'-H), 7.63 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 5'-H), 7.79 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 3'-H), 10.88 (s, 1H, NH), 12.04 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 13.78 (CH₂CH₃), 16.25 (CH₃), 31.84 (C-4), 60.76 (CH₂CH₃), 98.11 (C-5), 124.09 (C-3'), 128.11 (C-4'), 130.42 (C-6'), 133.47 (C-5'), 136.14 (C-3), 138.14 (C-1'), 144.67 (C-6), 147.69 (C-2'), 163.36 (C=O), 167.47 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 333 [M]⁺ (2), 272 (100). HPLC (1): t_s = 1.36 min. C₁₅H₁₅N₃O₆ (333.3)

3.7. 3-(Ethoxycarbonyl)-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridazin-5-carbonsäure (12)

0.21 g (0.63 mmol) **11** werden in 30 ml Me₂CO gelöst. Nach Zusatz von 0.76 g (1.39 mmol) CAN in 6 ml H₂O wird 5 min bei RT gerührt. Der Ansatz wird anschließend mit 90 ml H₂O versetzt und mehrmals mit EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Ausbeute: 0.2 g (96%). Fast farblose Kristalle, Schmp. 153 °C (EtOAc). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3500–2500 (COOH, assoziiert), 1745 (COOH), 1719 (Ester), 1525, 1350 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 206 nm (4.47), 255 (3.92). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.22 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.80 (s, 3H, CH₃), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7.48 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.78 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.87 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 8.34 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H), 14.27 (s, 1H, COOH). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 13.50 (CH₂CH₃), 20.54 (CH₃), 61.77 (CH₂CH₃), 124.47 (C-3'), 129.22 (C-5), 130.62 (C-6'(C-4')), 130.82 (C-4'(C-6')), 131.66 (C-1'), 134.29 (C-5'), 134.90 (C-4), 146.63 (C-2'(3)), 148.75 (C-3(2')), 157.00

(C-6), 163.34 (C=O), 165.77 (CO). MS (EI): m/z (%) = 331[M]⁺ (12), 229 (100). HPLC (4): t_s = 0.16 min.
C₁₅H₁₃N₃O₆ (331.3)

3.8. Ethyl-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-2,5-dihydro-3-pyridazincarboxylat (13)

0.110 g (0.282 mmol) **9** werden in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach Zusatz von 3 ml TFA wird 3 h bei 0 °C gerührt. Anschließend werden 30 ml H₂O zugesetzt, mit 2.4 g Na₂CO₃ auf pH 14 eingestellt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Gegebenenfalls wird der Rückstand einer FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 3:1) unterworfen. Ausbeute: 0.06 g (73%). Gelbe Kristalle, Schmp. 107 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3281 (NH), 1709 (C=O), 1655 (C=N), 1515, 1345 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 204 nm (4.35). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.88 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.06 (s, 3H, CH₃), 2.90 (d, ²J = 17.5 Hz, 1H, CH₂), 3.16 (d, ²J = 17.5 Hz, 1H, CH₂), 3.95 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7.27 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.47 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.58 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.81 (s, 1H, NH), 8.03 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H). ¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 13.29 (CH₂CH₃), 21.89 (CH₃), 34.57 (CH₂), 61.24 (CH₂CH₃), 111.91 (C-3(C-4)), 124.13 (C-3'), 127.55 (C-4(C-3)), 128.05 (C-4'), 131.27 (C-5'), 132.93 (C-6'), 135.39 (C-1'), 142.06 (C-6), 148.63 (C-2'). MS (EI): m/z (%) = 289 [M]⁺ (19), 272 (100). HPLC (2): t_s = 2.91 min.
C₁₄H₁₅N₃O₄ (289.3)

3.9. Ethyl-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-3-pyridazincarboxylat (14)

0.1 g (0.35 mmol) **13** werden in 10 ml Me₂CO gelöst und mit 0.392 g (0.71 mmol) CAN in 2 ml H₂O versetzt. Nach 5 min Rühren bei RT werden 30 ml H₂O hinzugefügt und mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird mit H₂O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Ausbeute: 0.09 g (90%). Farblose Kristalle, Schmp. 115 °C (EtOH/H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1735 (C=O), 1524, 1350 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 203 nm (4.51), 258 (3.89). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.03 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.76 (s, 3H, CH₃), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7.52 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.76 (s, 1H, 5-H), 7.78 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.89 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 8.29 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H). MS (EI): m/z (%) = 287 [M]⁺ (11), 187 (100). HPLC (2): t_s = 1.20 min.
C₁₄H₁₃N₃O₄ (287.3)

3.10. 2-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazino[3,4-c]chinolin-5-on (15)

0.16 g (0.55 mmol) **13** werden in einer Mischung aus 5 ml THF/2 ml AcOH/1 ml H₂O gelöst und mit 0.2 g Fe-Späne versetzt. Der Ansatz wird 2 h rückfließend erhitzt, das THF i. Vak. abgedampft, 30 ml H₂O zugesetzt und mit HCl (0.1 mol · l⁻¹) auf pH 1–2 angesäuert. Der verbleibende Niederschlag wird abgetrennt und mit H₂O und Et₂O gewaschen. Ausbeute: 70 mg (60%). Leicht beige Nadeln, Schmp. 325 °C (Zers.) (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3317 (4-NH), 1669 (C=O), 1644, 1622, 1573 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 222 nm (4.47), 262 (3.90), 346 (3.93). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.97 (s, 3H, CH₃), 3.42 (s, 2H, CH₂), 7.20 (dd, J = 7 Hz, J = 7 Hz, 1H, 9-H), 7.29 (d, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.32 (dd, J = 7 Hz, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.44 (d, J = 7 Hz, 1H, 10-H), 9.08 (s, 1H, 4-NH), 11.91 (s, 1H, 6-NH). MS (EI): m/z (%) = 213 [M]⁺ (70), 212 (100). HPLC (1): t_s = 2.72 min.
C₁₂H₁₁N₃O (213.2)

3.11. 6-Hydroxy-2-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridazino[3,4-c]chinolin-5-on (16)

0.14 g (0.48 mmol) **13** werden in 10 ml Me₂CO gelöst. Nach Zusatz von 0.4 g NH₄Cl in 3 ml H₂O werden 2 Zn-Granalien (Zink, aktiviert R, Ph. Eur. 1997) hinzugefügt und 4 h bei RT stark gerührt. Eine gelbe Fällung wird abgetrennt und mit Et₂O gewaschen. Anschließend wird der Rückstand mit HCl (0.1 mol · l⁻¹) auf pH 1–2 eingestellt. Der verbleibende Niederschlag wird abgetrennt und mehrmals mit H₂O und Et₂O gewaschen. Ausbeute: 0.1 g Gemisch aus **16** und **18** (70:30) laut ¹H-NMR. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3441 (OH), 3326 (NH), 1660 (C=O), 1631, 1615 (C=C, C=N). ¹H-NMR ([D₆]DMSO+TFA): δ (ppm) = 1.98 (s, 3H, CH₃), 3.47 (s, 2H, 1-H₂), 7.30 (dd, J = 7 Hz, J = 7 Hz, 1H, 9-H), 7.47 (dd, J = 7 Hz, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.54 (d, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1H, 10-H), 9.29 (s, 1H, NH), 11.94 (s, 1H, OH).

3.12. 2-Methyl-5,6-dihydro-pyridazino[3,4-c]chinolin-5-on (17)

0.14 g (0.49 mmol) **14** werden in einer Mischung aus 5 ml Me₂CO/0.5 ml AcOH/0.5 ml H₂O gelöst. Nach Zusatz von 0.12 g Fe-Späne wird 2 h rückfließend erhitzt. Gegebenenfalls werden nochmals 0.12 g Fe-Späne/0.5 ml AcOH/0.5 ml H₂O zugesetzt und wiederum 2 h rückfließend erhitzt.

Der Ansatz wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, mehrmals mit EtOH aufgenommen und das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ml H₂O und 10 ml Et₂O suspendiert. Der Et₂O wird abgetrennt und die restliche Suspension einer Perforation mit EtOAc unterzogen. Ausbeute: 0.05 g (48%). Fast farblose Nadeln, Schmp. 323 °C (Zers.) (EtOH/H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3500–2500 (NH-Lactam, assoziiert), 1685 (C=O), 1584 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 201 nm (4.36), 225 (4.51), 277 (4.15), 334 (3.58). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.87 (s, 3H, CH₃), 7.32 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1 Hz, 1H, 9-H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 7-H), 7.63 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1 Hz, 1H, 8-H), 8.46 (d, J = 7.5 Hz, J = 1 Hz, 1H, 10-H), 8.61 (s, 1H, 1-H), 12.00 (s, 1H, NH). MS (EI): m/z (%) = 211 [M]⁺ (100). HPLC (1): t_s = 0.90 min.
C₁₂H₉N₃O (211.2)

3.13. 6-Hydroxy-2-methyl-5,6-dihydro-pyridazino[3,4-c]chinolin-5-on (18)

0.14 g (0.49 mmol) **14** werden in 10 ml Me₂CO gelöst. Nach Zusatz von 0.4 g NH₄Cl in 3 ml H₂O werden 2 Zn-Granalien (Zink, aktiviert R, Ph. Eur. 1997) hinzugefügt und 4 h bei RT stark gerührt. Eine gelbe Fällung wird abgetrennt und mit Et₂O gewaschen. Anschließend wird der Rückstand mit HCl (0.1 mol · l⁻¹) auf pH 1–2 eingestellt. Der verbleibende Niederschlag wird abgetrennt und mehrmals mit H₂O und Et₂O gewaschen. Ausbeute: 0.07 g (63%). Gelbliches Pulver, Schmp. 256 °C (Zers.) (EtOH/H₂O); + Fe³⁺: rot-violett. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3552, 3392, 3347(NOH, assoziiert), 1671 (C=O), 1603 (C=C), 1565 (C=N). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 227 nm (4.51), 277 (4.24), 341 (3.67). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.89 (s, 3H, CH₃), 7.42–7.47 (m, 1H, 9-H), 7.76–7.81 (m, 2H, 7-H, 8-H), 8.59–8.61 (m, 1H, 10-H), 8.70 (s, 1H, 1-H), 11.66 (s, 1H, OH). MS (EI): m/z (%) = 227 [M]⁺ (100). HPLC (4): t_s = 0.27 min.
C₁₂H₉N₃O₂ (227.2)

3.14. 5-(tert-Butyl)-3-ethyl-6-methyl-4-(2-nitrosophenyl)-3,5-pyridazin-carboxylat (19)

0.87 g (2.23 mmol) **9** werden in 100 ml MeOH gelöst und unter N₂ 4 h bei RT mit UV-A-Licht (315–400 nm) bestrahlt. Das Lösemittel wird i. Vak. abdestilliert. Ausbeute 520 mg (63%). Grüne Kristalle, Schmp. 123 °C (EtOH/H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1741, 1727 (C=O), 1496 (NO, monomer), 1252, 1229 (NO, dimer). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 204 nm (4.36), 286 (3.86), 313 (3.77). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.08 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.09 (s, 9H, tBu), 2.87 (s, 3H, CH₃), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 6.87 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1 Hz, 1H, 3'-H), 7.53 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1 Hz, 1H, 6'-H), 7.58 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1 Hz, 1H, 4'-H (5'-H)), 7.78 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1 Hz, 1H, 5'-H(4'-H)). ¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 13.71 (CH₂CH₃), 20.60 (CH₃), 27.36 (tBu), 62.25 (CH₂CH₃), 84.50 (OC(CH₃)₃), 110.40 (C-3'), 129.55 (C-4'(C-6')), 130.60 (C-6'(C-4')), 133.90 (C-5), 134.82 (C-1'), 135.23 (C-5'), 135.84 (C-4), 150.38 (C-3), 157.34 (C-6), 161.60 (C-2'), 163.87 (C=O), 163.97 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 371 [M]⁺ (9), 57 (100). HPLC (2): t_s = 5.20 min.
C₁₉H₂₁N₃O₅ (371.4)

3.15. 3-(Ethoxycarbonyl)-6-methyl-4-(2-nitrosophenyl)pyridazin-5-carbonsäure (20)

0.26 g (0.78 mmol) **11** werden in 50 ml MeOH suspendiert. Der Ansatz wird unter N₂ 4 h bei RT mit UV-A-Licht (315–400 nm) bestrahlt. Die Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Ausbeute: 0.19 g (77%). Grüne Kristalle, Schmp.: 134 °C (MeOH/Et₂O 1:10). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3000–2500 (COOH), 1743 (C=O, Carbonsäure), 1719 (C=O, Ester), 1504 (N=O, monomer), 1262, 1241 (NO, trans-Dimer). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 204 nm (4.37), 288 (3.87), 312 (3.79). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.82 (s, 3H, CH₃), 4.00 (m, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 6.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 3'-H), 7.69 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.71(d, J = 7.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.97 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 5'-H). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 13.22 (CH₂CH₃), 20.38 (CH₃), 61.61 (CH₂CH₃), 109.86 (C-3'), 129.99 (C-4'(C-6')), 130.73 (C-6'(C-4')), 133.54 (C-5(C-1')), 133.85 (C-1'(C-5)), 135.55(C-4), 136.49 (C-5'), 150.85 (C-3), 156.66 (C-6), 162.13 (C-2'), 163.61 (C=O, Ester), 165.87 (COOH). MS (EI): m/z (%) = 315[M]⁺ (8), 199 (100). HPLC (4): t_s = 0.19 min.
C₁₅H₁₃N₃O₅ (315.3)

3.16. Ethyl-1-amino-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-3-pyrrolcarboxylat (22)

0.1 g (0.34 mmol) **21** werden in 10 ml AcOH gelöst, mit 0.02 g (0.4 mmol) Hydrazinhydrat versetzt und 2 h bei 60 °C gerührt. Der Ansatz wird eingeeengt, mehrmals mit EtOH aufgenommen und i. Vak. zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird einer FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 2:1) unterzogen. Ausbeute: 0.05 g (51%). Gelbe Nadeln, Schmp. 108 °C (CH₂Cl₂/Petroläther). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3347 (NH₂), 1681 (C=O), 1613 (C=C), 1530, 1345 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 204 nm

(4.46), 250 (4.11), 334 (3.23). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.02 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2.56 (s, 3 H, CH_3), 4.02 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 4.66 (s, 2 H, NH_2), 6.66 (s, 1 H, 5-H), 7.32 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.41 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.53 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.95 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 3'-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 10.83 (CH_3), 13.78 (CH_2CH_3), 59.42 (CH_2CH_3), 108.34 (C-3), 119.60 (C-4), 120.79 (C-5), 123.85 (C-3'), 127.46 (C-4'), 131.34 (C-1'), 132.00 (C-6'(C-5')), 132.87 (C-5'(C-6')), 137.44 (C-2), 149.83 (C-2'), 164.75 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 289 [$\text{M}]^{+*}$ (40), 215 (100). HPLC (2): $t_s = 2.27$ min. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ (289.3)

3.17. Ethyl-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydro-5-pyridazincarboxylat (23)⁶

0.47 g (1.60 mmol) **21** werden in 20 ml EtOH gelöst und zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von 0.12 g (2.40 mmol) Hydrazinhydrat wird unter Lichtschutz 1 h rückfließend erhitzt. Der Ansatz wird nach dem Einengen i. Vak. einer sofortigen FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 3:1) unterzogen. Ausbeute: 0.35 g (76%). Gelbe Kristalle, Schmp. 121 °C (EtOH/ H_2O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3327 (NH), 1679 (C=O), 1608 (C=N), 1524, 1359 (NO_2). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 203 nm (4.34), 236 (4.17), 263^{sh} (3.92), 290 (3.73), 349 (3.49). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.01 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2.40 (s, 3 H, CH_3), 3.94 (m, 2 H, CH_2CH_3), 5.10 (d, $J = 4$ Hz, 1 H, 4-H), 7.09 (s, 1 H, NH), 7.35 (d, $J = 4$ Hz, 1 H, 3-H), 7.35 (ddd, $J = 8$ Hz, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.44 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.56 (ddd, $J = 8$ Hz, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz, 5'-H), 7.82 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz, 1 H, 3'-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 13.86 (CH_2CH_3), 17.66 (CH_3), 35.14 (C-4), 59.67 (CH_2CH_3), 94.38 (C-5), 123.82 (C-3'), 127.60 (C-4'), 130.95 (C-5'), 133.43 (C-6'), 137.89 (C-1'), 140.79 (C-3), 147.23 (C-6), 148.34 (C-2'), 166.34 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 289 [$\text{M}]^{+*}$ (14), 213 (100). HPLC (2): $t_s = 2.72$ min. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ (289.3)

3.18. Ethyl-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-5-pyridazincarboxylat (24)⁷

0.27 g (0.93 mmol) **23** werden in 15 ml Me_2CO gelöst und mit einer Lösung von 1.05 g (1.92 mmol) CAN in 4 ml H_2O versetzt. Nach 5 min Rühren bei RT werden 50 ml H_2O hinzugefügt. Der Ansatz wird mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O , NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeeignet. Gegebenenfalls wird eine FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 1:1) durchgeführt. Ausbeute: 0.23 g (86%). Fast farblose Nadeln, Schmp. 85 °C (EtOH/ H_2O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1721 (C=O), 1526, 1347 (NO_2). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 204 nm (4.37), 260 (3.93). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.99 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2.86 (s, 3 H, CH_3), 4.10 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 7.31 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.69 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.75 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 5'-H), 8.25 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 3'-H), 9.07 (s, 1 H, 3-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 13.60 (CH_2CH_3), 21.17 (CH_3), 62.25 (CH_2CH_3), 124.97 (C-3'), 128.70 (C-5 (C-4)), 130.09 (C-4 (C-5)), 130.43 (C-4'), 131.20 (C-6'), 133.58 (C-5'), 135.35 (C-1'), 147.78 (C-2'), 149.25 (C-3), 156.42 (C-6), 164.87 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 287 [$\text{M}]^{+*}$ (95), 213 (100). HPLC (2): $t_s = 1.47$ min. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ (287.3)

3.19. 4-Methyl-5,6-dihydropyridazino[4,5-c]chinolin-5-on (25)

0.2 g (0.70 mmol) **24** werden in einer Mischung aus 5 ml THF/2 ml AcOH/1 ml H_2O gelöst und mit 0.4 g Fe-Späne versetzt. Der Ansatz wird 2 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend das elementare Fe mit einem Magneten abgetrennt. Das THF wird entfernt, 30 ml H_2O zugesetzt und mit HCl (0.1 mol \cdot l $^{-1}$) auf pH 1–2 eingestellt. Der verbleibende Niederschlag wird abgetrennt und mit H_2O gewaschen. Ausbeute: 0.08 g (54%). Feine beige Nadeln, Schmp. 254 °C (Zers.) (EtOH/ H_2O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3436 (NH), 1670 (C=O), 1655, 1617, 1603 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 202 nm (4.28), 232 (4.56), 268 (3.84), 287 (3.80), 357 (3.85). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 3.09 (s, 3 H, CH_3), 7.36 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 8$ Hz, 1 H, 9-H), 7.41 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, 7-H), 7.68 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 8$ Hz, 1 H, 8-H), 8.62 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, 10-H) 10.31 (s, 1 H, 1-H), 12.19 (s, 1 H, NH). MS (EI): m/z (%) = 211 [$\text{M}]^{+*}$ (100). HPLC (1): $t_s = 0.88$ min. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ (211.2)

3.20. 6-Hydroxy-4-methyl-5,6-dihydropyridazino[4,5-c]chinolin-5-on (26)

0.19 g (0.66 mmol) **24** werden in einer Mischung aus 10 ml Me_2CO /3 ml H_2O /0.4 g NH_4Cl gelöst und nach Zusatz von zwei Zn-Granalien (Zink, aktiviertes R. Ph. Eur. 1997) 6 h bei RT gerührt. Der Niederschlag wird abgetrennt, mit Et_2O , H_2O gewaschen und getrocknet. Der Feststoff wird mit HCl (0.1 mol \cdot l $^{-1}$) und 1 Tr. EtOH auf pH 1 eingestellt. Der verbleibende Rückstand wird abgesaugt und mit H_2O und Et_2O gewaschen. Aus-

beute: 0.07 g (47%). Gelbliches Pulver, Schmp. 272 °C (Zers.) (EtOH/ H_2O / Tr. HCl (0.1 mol \cdot l $^{-1}$); + Fe^{3+} : rot. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3422 (NOH), 1665 (C=O), 1612 (C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 204 nm (4.31), 239 (4.47), 266^{sh} (4.04), 296^{sh} (3.78), 366 (3.74). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 3.14 (s, 3 H, CH_3), 7.47 (m, 1 H, 9-H), 7.82–7.83 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 8.76 (m, 1 H, 10-H), 10.35 (s, 1 H, 1-H), 11.82 (s, 1 H, OH). Zuordnung der Signale über NOESY-Spektrum gesichert! MS (EI): m/z (%) = 227 [$\text{M}]^{+*}$ (100). HPLC (4): $t_s = 0.46$ min. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ (227.2)

3.21. Ethyl-6-methyl-4-(2-nitrosophenyl)-5-pyridazincarboxylat (27)⁸

0.23 g (0.80 mmol) **23** werden in 75 ml MeOH gelöst. Der Ansatz wird unter N_2 4 h bei RT mit UV-A-Licht (315–400 nm) bestrahlt. Nach dem Abdestillieren des Lösemittels i. Vak. wird eine FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 2:1) durchgeführt. Ausbeute: 0.1 g (46%). Grünes Öl. IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1728 (C=O), 1291, 1273, 1254 (N=O, dimer). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 203 nm (4.27), 235 (3.97), 280 (3.88), 310 (3.73). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2.90 (s, 3 H, CH_3), 4.02 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 6.50 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.53 (ddd, $J = 8$ Hz, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.67 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.84 (ddd, $J = 8$ Hz, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz, 1 H, 5'-H), 9.36 (s, 1 H, 3-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 13.46 (CH_2CH_3), 21.10 (CH_3), 62.05 (CH_2CH_3), 107.20 (C-3'), 129.72 (C-4'(C-6')), 131.25 (C-6'(C-4')), 131.45 (C-5), 134.48 (C-1'), 135.93 (C-5'), 138.85 (C-4), 151.04 (C-3), 156.27 (C-6), 161.54 (C-2'), 165.45 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 271 [$\text{M}]^{+*}$ (9), 170 (100). HPLC (2): $t_s = 1.63$ min. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (271.3)

3.22. 9-Chlor-6-hydroxy-4-methyl-5,6-dihydropyridazino[4,5-c]chinolin-5-on (28)

0.25 g (0.86 mmol) **23** werden unter N_2 in 60 ml MeOH gelöst und 4 h bei RT mit UV-A-Licht (315–400 nm) bestrahlt. Der Ansatz wird i. Vak. eingeeignet und sofort in 18 ml Me_2CO gelöst. Nach Zusatz von 6 ml konz. HCl wird 45 min bei RT gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und mit H_2O und Et_2O gewaschen. Ausbeute: 0.16 g (71%). Gelbes Pulver, Schmp. 288 °C (Zers.); + Fe^{3+} : rot. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3422 (OH), 2800–2300 (NOH, assoziiert), 1650 (C=O), 1608, 1586 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 202 nm (4.42), 243 (4.56), 282^{sh} (3.90), 375 (3.76). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 3.14 (s, 3 H, CH_3), 7.82 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, 7-H), 7.86 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 2$ Hz, 1 H, 8-H), 8.89 (d, $J = 2$ Hz, 1 H, 10-H), 10.40 (s, 1 H, 1-H), 11.95 (s, 1 H, OH). MS (EI): m/z (%) = 261 [$\text{M}]^{+*}$ (100). HPLC (4): $t_s = 0.86$ min. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ (261.7)

3.23. Röntgenographische Daten von 9

Die Daten wurden auf einem Flächenzähler der Fa. Bruker mit monochromatisierter Mo-K α -Strahlung gemessen. Strukturlösung: direkte Methoden. Strukturverfeinerung: SHELXL-97 (G.M. Sheldrick, Universität Göttingen). Wasserstoffatome wurden wie folgt berücksichtigt: N–H frei verfeinert, starre Methylgruppen, alle Anderen mit Riding-Modell.

Verbindung	9
Formel	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$
M_r	389.40
Habitus	gelbes Prisma
Kristallgröße (mm)	0.40 \times 0.25 \times 0.18
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$\text{P2}_1/\text{c}$
Gitterkonstanten	
a (Å)	12.7967(12)
b (Å)	10.8819(11)
c (Å)	14.1263(14)
α (°)	90
β (°)	99.090(4)
γ (°)	90
V (Å 3)	1942.4(3)
Z	4
D_x (Mg m $^{-3}$)	1.332
μ (mm $^{-1}$)	0.100
F (000)	824
T (°C)	–130
$2\theta_{\text{max}}$	56.56
Zahl der Reflexe:	
Gemessen	19979
Unabhängig	4833
R_{int}	0.0348
Parameter	262
Restraints	0
wR2 (F 2 , alle Refl.)	0.1046
R1 (F, >4 σ (F))	0.0381
S	1.054
max. $\Delta\rho$ (eÅ $^{-3}$)	0.339

Vollständige Daten (außer Struktur Faktoren) werden unter der Nummer CCDC 169509 beim Cambridge Crystallographic Data Centre deponiert und können kostenlos angefordert werden vom Direktor, CCDC, 12 Union Rd., Cambridge CB2 1EZ, UK (e-mail: deposit@chemcryst.cam.ac.uk).

3.24. Biologische Methoden

Vgl. [4].

⁴ Die Stereochemie ist durch NOE-Differenzspektren bewiesen [1].

⁵ Die Stereochemie ist durch Röntgenkristallstrukturanalyse bewiesen [4].

⁶ Die Nomenklatur wurde wegen der Vergleichbarkeit der NMR-Daten gewählt.

IUPAC: Ethyl-3-methyl-5-(2-nitrophenyl)-2,5-dihydro-4-pyridazincarboxylat.

⁷ Die Nomenklatur wurde wegen der Vergleichbarkeit der NMR-Daten gewählt.

IUPAC: Ethyl-3-methyl-5-(2-nitrophenyl)-4-pyridazincarboxylat.

⁸ Die Nomenklatur wurde wegen der Vergleichbarkeit der NMR-Daten gewählt.

IUPAC: Ethyl-3-methyl-5-(2-nitrosophenyl)-4-pyridazincarboxylat.

Literatur

- Görlitzer, K.; Behrje, H.: *Pharmazie* **51**, 523 (1996)
- Görlitzer, K.; Behrje, H.: *Pharmazie* **51**, 528 (1996)
- Görlitzer, K.; Fabian, J.; Froberg, P.; Drutkowski, G.: *Pharmazie* **57**, 243 (2002)
- Görlitzer, K.; Fabian, J.; Froberg, P.; Drutkowski, G.: *Pharmazie* **57**, 159 (2002)
- Overberger, C. G.; Byrd, N. R.; Mesrobian, R. B.: *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 1961 (1956)

- Jacobs, T. L.: *Heterocycl. Compd.* **6**, 101 (1957)
- Curtius, J.: *J. Prakt. Chem.* **50**, 508 (1894)
- Paal, C.; Ueber, J.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **36**, 497 (1903)
- Triggle, A. M.; Shefter, E.; Triggle, D. J.: *J. Med. Chem.* **23**, 1442 (1980)
- Goldmann, S.; Stoltefuß, J.: *Angew. Chem.* **103**, 1587 (1991)
- Becker, H. G. O.: *Einführung in die Photochemie*, Deutscher Verlag der Wissenschaft, 3. Aufl., Berlin 1991, 353
- Yatabe, T.; Kawai, Y.; Oku, T.; Tanaka, H.: *Chem. Pharm. Bull.* **46**, 966 (1998)
- Musser, J. H.; Kreft, A. F.: *J. Med. Chem.* **35**, 2501 (1992)
- Summers, J. B.; Kim, K. H.; Mazdiyasi, H.; Holms, J. H.; Ratajcyk, J. D.; Stewart, A. O.; Dyer, R. D.; Carter, G. W.: *J. Med. Chem.* **33**, 992 (1990)
- Cathcart, M. K.; Folcik, V. A.: *Free Radic. Biol. Med.* **28**, 1726 (2000)
- Dailey, L. A.; Imming, P.: *Curr. Med. Chem.* **6**, 389 (1999)
- Clemens, F.; Drutkowski, G.; Wiese, M.; Froberg, P.: *Biochim. Biophys. Acta* **1549**, 88 (2001)
- Dannhardt, G.; Ulbrich, H.: *Inflamm. Res.* **50**, 262 (2001)
- Carter, G. W.; Young, P. R.; Albert, D. H.; Bouska, J.; Dyer, R.; Bell, R. L.; Summers, J. B.; Brooks, D. W.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **256**, 929 (1991)

Eingegangen am 16. November 2001 Prof. Dr. K. Görlitzer
 Angenommen am 20. Dezember 2001 Institut für Pharmazeutische Chemie
 Beethovenstraße 55
 38106 Braunschweig
 k.goerlitzer@tu-bs.de