



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

5(51) C 07 D 403/12
C 07 D 401/14
A 61 K 31/495

DEUTSCHES PATENTAMT

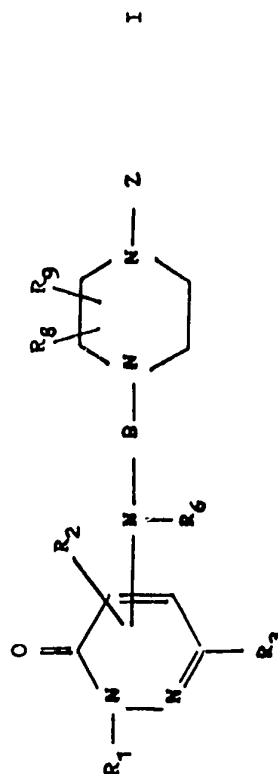
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 335 270 6	(22)	05. 12. 89	(44)	13. 06. 91
(31)	A2991/88	(32)	06. 12. 88	(33)	AT

(71) siehe (73)
(72) Blaschke, Heinz, Dr.; Stroißning, Heimo, Dr.; Fellier, Harald, Dr.; Enzenhofer, Rita, Dr., AT
(73) CL Pharma Aktiengesellschaft, 4021 Linz, AT

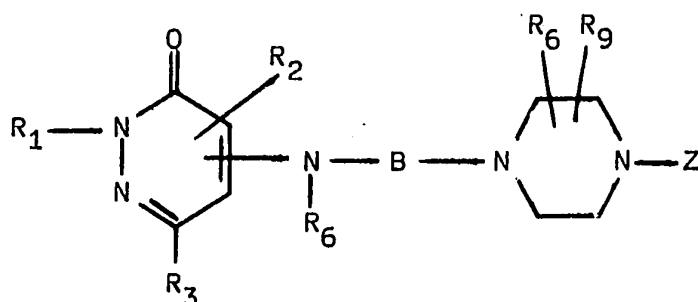
(54) Verfahren zur Herstellung neuer Piperazinyllalkyl-3(2H)-pyridazinone

(55) Verfahren; Herstellung; neue Piperazinyllalkyl-3(2H)-pyridazinone; pharmazeutisch verwendbare Salze; Medikamente; Behandlung; Hypertonie; Herzinsuffizienz; periphere Kreislaufstörungen
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Piperazinyllalkyl-3(2H)-pyridazinone der Formel I, in der die Reste R_1 Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Piperidin, Morpholin oder durch eine Gruppe NR_4R_5 , in der R_4 und R_5 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl darstellen, substituiertes (C_1-C_6) -Alkyl, R_2 und R_3 Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkoxy oder (C_1-C_6) -Alkyl, wobei mindestens einer der Reste R_2 oder R_3 Wasserstoff bedeutet, R_6 Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl, B unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkyl oder durch die Gruppe NR_4R_5 substituiertes (C_1-C_7) -Alkyl, welches gegebenenfalls zu einem alicyclischen 4 bis 7-Ring geschlossen sein kann, R_8 und R_9 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl und Z unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Halogen, Nitro, (C_3-C_7) -Cycloalkoxy, (C_1-C_4) -Alkylthio, Trifluormethylthio oder durch die Gruppe NR_4R_5 substituiertes Phenyl, Naphthyl, Pyridyl oder Thiazolyl darstellen und von ihren pharmazeutisch verwendbaren Salzen sowie deren Verwendung in Medikamenten zur Behandlung von Hypertonie, Herzinsuffizienz und peripheren Kreislaufstörungen. Formel I



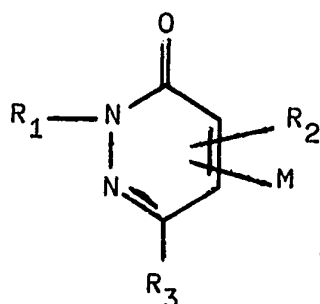
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung neuer Piperazinylalkyl-3(2H)-pyridazinone der Formel

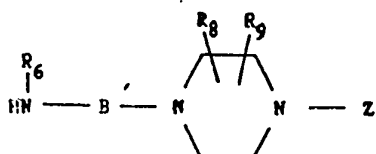


in der die Reste R_1 Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Piperidin, Morpholin oder durch eine Gruppe NR_4R_5 , in der R_4 und R_5 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl darstellen, substituiertes (C_1-C_6) -Alkyl, R_2 und R_3 Wasserstoff, Halogen (C_1-C_6) -Alkoxy oder (C_1-C_6) -Alkyl, wobei mindestens einer der Reste R_2 oder R_3 Wasserstoff bedeutet, R_6 Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl, B unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkyl oder durch die Gruppe NR_4R_5 substituiertes (C_1-C_7) -Alkyl, welches gegebenenfalls zu einem alicyclischen 4 bis 7-Ring geschlossen sein kann, R_8 und R_9 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl und Z unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Halogen, Nitro, (C_3-C_7) -Cycloalkoxy, (C_1-C_4) -Alkylthio, Trifluormethylthio oder durch die Gruppe NR_4R_5 substituiertes Phenyl, Naphthyl, Pyridyl oder Thiazolyl darstellen, und von ihren pharmazeutisch verwendbaren Salzen und gegebenenfalls der üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen, **dadurch gekennzeichnet**, daß man

a) eine Verbindung der Formel



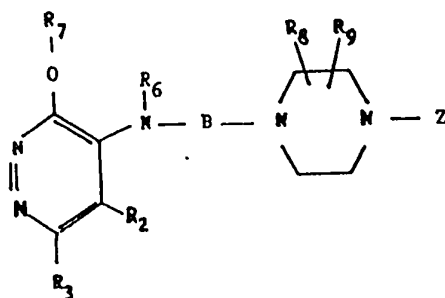
in der R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind und M eine Abgangsgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel



in der R_6 , B, R_8 , R_9 und Z wie oben definiert sind, umsetzt, oder

- b) in einer Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R_2 oder R_3 Halogen darstellt und die übrigen Reste wie oben definiert sind, das Halogen von R_2 oder R_3 mittels hydrierender Enthalogenerung durch Wasserstoff ersetzt, oder
- c) eine Verbindung der Formel I, in der eine der Reste R_2 oder R_3 Halogen darstellt und die übrigen Reste wie oben definiert sind, mit einem Alkalimetallalkoholat umsetzt, wobei das Halogen von R_2 oder R_3 in einen Rest mit der Bedeutung (C_1-C_6) -Alkoxy umgewandelt wird, oder
- d) in einer Verbindung der Formel I, in der R_1 die Bedeutung von i-Propyl, sec. Butyl, t-Butyl oder Benzyl hat und die übrigen Reste wie oben definiert sind, R_1 durch Säuren abspaltet oder

e) ein Pyridazin der Formel



IV

in der R₂, R₃, R₆, B, R₈, R₉ und Z wie oben definiert sind und R₇ die Bedeutung von (C₁-C₆)-Alkyl hat, unter Etherspaltung mit Säure in das entsprechende 3(2H)-Pyridazinon überführt oder

- f) eine Verbindung der Formel I, in der R₁ Wasserstoff und einer der Reste R₂ oder R₃ Halogen darstellt und die übrigen Reste wie oben definiert sind, durch Reaktion mit einem alkylierenden Reagens in Position 2 des Pyridazin-Ringes alkyliert,
 - g) gewünschtenfalls eine a) bis e) erhaltene Verbindung der Formel I in ihre pharmazeutisch verträglichen Salze überführt, und
 - h) gegebenenfalls eine nach a) bis f) erhaltene Verbindung der Formel I oder ein nach g) erhaltenes pharmazeutisch verträgliches Salz davon mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln kombiniert.
2. Verwendung von Verbindungen der Formel I oder ihrer Salze nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie, Herzinsuffizienz und/oder peripheren Kreislaufstörungen.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Piperazinylalkyl-3(2H)-pyridazinone und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, die als blutdrucksenkende Mittel verwendet werden können.

Anwendungsgebiet der Erfindung ist daher die pharmazeutische und chemische Industrie.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß Alpha-Rezeptoren-Blocker als blutdrucksenkende Mittel verwendet werden können. So werden beispielsweise in der DE-PS 1942405 arylsubstituierte Piperazinylpropylenamino-uracile beschrieben, die blutdrucksenkend wirken und den durch Adrenalin und Noradrenalin an der despinalisierten Ratte hervorgerufenen blutdrucksteigernden Effekt blockieren.

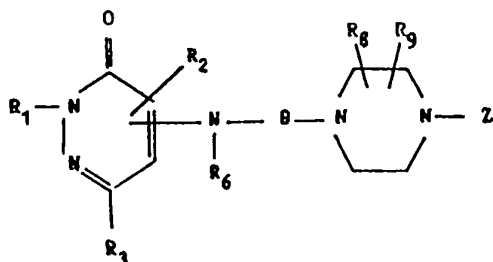
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, einfache und ökonomische Verfahren zur Herstellung neuer Piperazinyl-alkyl-3(2)-pyridazinone, die zur Blutdrucksenkung verwendet werden können, zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ausgehend von einfachen und leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen durch Wahl geeigneter chemischer Methoden die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I zu ermöglichen.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung neuer Piperazinylalkyl-3(2H)-pyridazinone der Formel

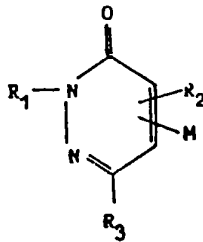


I

in der die Reste

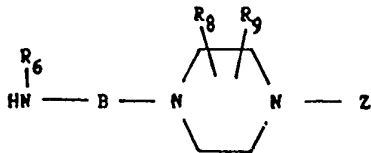
R_1 Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Piperidin, Morpholin oder durch eine Gruppe NR_4R_5 , in der R_4 und R_5 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl darstellen, substituiertes (C_1-C_6) -Alkyl, R_2 und R_3 Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkoxy oder (C_1-C_6) -Alkyl, wobei mindestens einer der Reste R_2 oder R_3 Wasserstoff bedeutet, R_6 Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl, B unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkyl oder durch die Gruppe NR_4R_5 substituiertes (C_1-C_7) -Alkyl, welches gegebenenfalls zu einem alicyclischen 4 bis 7-Ring geschlossen sein kann, R_8 und R_9 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl und Z unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Benzoyloxy, Trifluormethyl, Halogen, Nitro, (C_3-C_7) -Cycloalkoxy, (C_1-C_4) -Alkylthio, Trifluormethylthio oder durch die Gruppe NR_4R_5 substituiertes Phenyl, Naphthyl, Pyridyl oder Thiazolyl darstellen, sowie von ihren pharmazeutisch verwendbaren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel



II

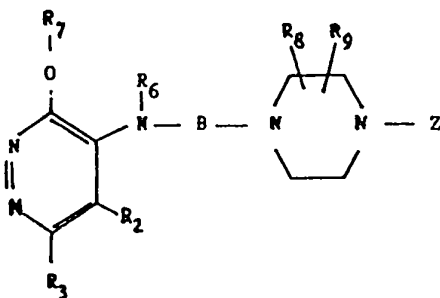
in der R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind und M eine Abgangsgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel



III

in der R_6 , B, R_8 , R_9 und Z wie oben definiert sind, umgesetzt, oder

- b) in einer Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R_2 oder R_3 Halogen darstellt und die übrigen Reste wie oben definiert sind, das Halogen von R_2 oder R_3 mittels hydrierender Enthalogenierung durch Wasserstoff ersetzt, oder
- c) eine Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R_2 oder R_3 Halogen darstellt und die übrigen Reste wie oben definiert sind, mit einem Alkalimetallalkoholat umgesetzt, wobei das Halogen von R_2 oder R_3 in einen Rest mit der Bedeutung (C_1-C_6) -Alkoxy umgewandelt wird, oder
- d) in einer Verbindung der Formel I, in der R_1 die Bedeutung von i-Propyl, sec. Butyl, t-Butyl oder Benzyl hat und die übrigen Reste wie oben definiert sind, R- durch Säuren abspaltet oder
- e) ein Pyridazin der Formel



IV

in der R_2 , R_3 , R_6 , B, R_8 , R_9 und Z wie oben definiert sind und R_7 die Bedeutung von (C_1-C_6) -Alkyl hat, unter Etherspaltung mit Säure in das entsprechende 3(2H)-Pyridazinon überführt oder

- f) die Verbindung der Formel I, in der R_1 Wasserstoff und einer der Reste R_2 oder R_3 Halogen darstellt und die übrigen Reste wie oben definiert sind, durch Reaktion mit einem alkylierenden Reagens in Position 2 des Pyridazin-Ringes alkyliert und
- g) gewünschtenfalls eine nach a) bis e) erhaltene Verbindung der Formel I in ihre pharmazeutisch verträglichen Salze überführt. Der Ausdruck (C_1-C_6) -Alkyl umfaßt alle geradkettigen und ein- oder mehrfach verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl, Isopropyl, tert. Butyl, Neopentyl, Hexyl und dergleichen. In der (C_1-C_6) -Alkoxygruppen besitzt der Alkylrest die obige Bedeutung. Der Ausdruck (C_1-C_7) -Alkylen steht für einen divalenten, geradkettigen oder ein- oder mehrfach verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, wobei, falls mindestens 4 Kohlenstoffatome vorhanden sind, die Alkylkette gegebenenfalls zu einem alicyclischen, gesättigten Ring mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen geschlossen sein kann, wie beispielsweise Cyclobutyl, Cycloheptyl. In der (C_3-C_7) -Cycloalkoxygruppe besitzt der Cycloalkylrest die Bedeutung eines gesättigten alicyclischen Kohlenwasserstoffrestes mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Unter Halogen ist Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Von den Verbindungen der Formel I sind jene bevorzugt, in denen die Reste

R_1 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Benzyl, 2-Hydroxyethyl oder 2-Dimethylaminoethyl, R_2 und R_3 Wasserstoff, Chlor, Brom oder Methoxy, wobei mindestens einer der Reste R_2 oder R_3 Wasserstoff bedeutet, R_6 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,

B geradkettiges (C_2-C_6)-Alkylen, R_3 und R_3 Wasserstoff und Z unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Methyl, (C_1-C_3)-Alkoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Nitro substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl-2 darstellen. Besonders bevorzugt ist die Verbindung 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon.

Die Verbindungen der Formel I können, falls R_1 die Bedeutung von Wasserstoff hat, zum Teil oder gänzlich in ihrer tautomeren Form vorliegen. Auch diese tautomeren Formen sind Bestandteil der vorliegenden Erfindung.

Als Abgangsgruppe M nach Verfahrensvariante a) eignen sich alle üblicherweise verwendeten Abgangsgruppen wie Halogen, p-Toluolsulfonyl, Methansulfonyl oder Trifluormethansulfonyl u. ä. Bevorzugterweise werden Verbindungen der Formel II eingesetzt, in der M die Bedeutung von Chlor oder Brom besitzt.

Die Durchführung der Reaktion nach Verfahrensvariante a) erfolgt in der Weise, daß man eine Verbindung der Formel II oder ihr Tautomeres mit einer Verbindung der Formel III in einem unter Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel bei Temperaturen zwischen etwa 20 und 150°C oder ohne Lösungsmittel in der Schmelze umsetzt. Als Verdünnungsmittel kommen beispielsweise DMF, DMSO, Acetonitril, Benzol, Toluol, Aceton, Diethylketon, Essigester, Amylacetat, Ethylenglykoldimethylether, Diethylglykoldimethylether, Tetralin oder Alkohole wie Methanol, Ethanol, Hexanol, Decanol, Dioxan oder Tetrahydrofuran in Frage. Die Reaktionsdauer liegt etwa zwischen 2 und 200 Stunden, wobei höhere Reaktionstemperaturen kürzere Reaktionszeiten bedingen und umgekehrt. Bevorzugte Reaktionsbedingungen sind die Umsetzung der Reaktionspartner in Acetonitril für 5–50 Stunden unter Zusatz von mindestens einem Mol Kaliumhydrogencarbonat als säurebindendem Mittel bei Rückflußtemperatur.

Bei der Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III entstehen Stellungsisomere, da sich R_2 wie eine Abgangsgruppe verhält. Die Trennung der Stellungsisomeren erfolgt durch übliche Methoden der Chemie, bevorzugt durch Umkristallisation und Säulenchromatographie.

Nach Verfahrensvariante b) wird das Halogen von R_2 oder R_3 mittels hydrierender Enthaloogenierung durch Wasserstoff ersetzt. Bevorzugt erfolgt sie in Lösung unter Zusatz eines Katalysators aus Edelmetall oder aus Raney-Nickel. Besonders bewährt hat sich die Verwendung von Palladium auf Kohle als Katalysator. Als Lösungsmittel kommen Alkohole wie Methanol, Ethanol, Hexanol u. ä., Ester wie Methylacetat, Ethylacetat u. ä., Eisessig oder wäßrige Salzsäure oder Natronlauge in Frage. Es wird bei für katalytische Hydrierungen üblichen Drücken gearbeitet, bevorzugt bei Drücken von Normaldruck bis etwa 5 bar. Die Temperatur kann, abhängig von der verwendeten Verbindung und dem Druck, etwa zwischen 0°C und 120°C liegen; bevorzugt wird bei 20–70°C gearbeitet. Die Hydrierung wird bis zu berechneten stöchiometrischen Wasserstoffaufnahme durchgeführt, wobei ein geringer Überschuß an Wasserstoff in den meisten Fällen nicht nachteilig ist.

Nach Verfahrensvariante c) erfolgt die Reaktion mit dem Alkalimetallalkoholat, bevorzugt einem Natriummethylat, in einem polaren Verdünnungsmittel wie DMF, DMSO, in zyklischen Ethern wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, in Diethylether, Diethylenglykoldimethylether oder in Alkoholen, wobei die Verwendung des Alkohols, dem das Alkoholat zugrunde liegt, besonders bevorzugt ist. Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen von etwa 80 bis 200°C und kann erwünschtenfalls in einem Druckgefäß bei Drücken von etwa 2 bis 10 bar durchgeführt werden. Die Reaktionsdauer beträgt in Abhängigkeit von der Art der Ausgangsverbindungen und den Reaktionsparametern, besonders in Abhängigkeit von Druck und Temperatur, etwa 6 bis 120 Stunden. Bevorzugt wird die Reaktion in methanolischer Lösung ohne Druck bei Rückflußtemperatur während 30–60 Stunden durchgeführt.

Die Abspaltung von R_1 nach Verfahrensvariante d) kann mittels anorganischer oder organischer Säuren erfolgen. Beispiele für anorganische Säuren sind HCl und HBr, wobei diese Säuren sowohl in wäßriger Lösung als auch gelöst in Eisessig verwendet werden können. Beispiele für organische Säuren sind Trifluoressigsäure, Trifluormethansulfonsäure und Methansulfonsäure. Die Abspaltung erfolgt durch Erwärmen in den genannten Säuren bei Temperaturen von etwa 50 bis 120°C, bevorzugt bei Rückflußtemperatur; die Reaktionsdauer beträgt abhängig von der Art der Ausgangsverbindungen und den übrigen Reaktionsparametern etwa 0,5 bis 12 Stunden.

Die Umwandlung eines Pyridazins der Formel IV durch Etherspaltung in ein 3(2H)-Pyridazinon der Formel I nach Verfahrensvariante e) kann mit den in Verfahrensvariante d) genannten Säuren erfolgen. Bevorzugt werden Verbindungen der Formel IV eingesetzt, in der R_7 die Bedeutung Methyl besitzt. Die Reaktion wird abhängig von der Art der Ausgangsverbindungen und den übrigen Reaktionsparametern für eine Dauer von 5 Minuten bis 6 Stunden bei etwa 50–120°C, bevorzugt bei der Rückflußtemperatur der eingesetzten Säure durchgeführt.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel I, in der der Rest R_1 Wasserstoff darstellt, nach Verfahrensvariante f) mit einem alkylierenden Reagens erfolgt in wässrig-alkalischer Lösung, wobei als Co-Lösungsmittel Alkohole wie Methanol oder Ethanol, zyklische Ether z. B.: THF, Dioxan, DMF oder DMSO zugesetzt werden können. Die Reaktion kann bei Temperaturen von etwa 20 bis 120°C, bevorzugt bei 20 bis 70°C durchgeführt werden. Die Reaktionsdauer beträgt abhängig von der Art der Ausgangsverbindungen und den übrigen Reaktionsparametern 1 bis 12 Stunden, bevorzugt 1–4 Stunden.

Die Aufarbeitung der nach Verfahrensvarianten a) bis f) erhaltenen Verbindungen erfolgt in der üblichen Weise durch Eindampfen, Ausfällen mit Wasser, Fällern als Salz, Umkristallisation oder durch präparative Säulenchromatographie. Die letztere Methode ist besonders dann von Bedeutung, wenn sich nach Verfahrensvariante a) der Substituent R_2 unter den gegebenen Reaktionsbedingungen wie eine Abgangsgruppe verhält, wodurch stellungsisomere Endprodukte entstehen. Die bei der Umsetzung nach a) bis f) erhaltenen Verbindungen der Formel I sind Basen und können auf übliche Weise mit anorganischen oder organischen Säuren in ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze übergeführt werden. Die Salzbildung kann beispielsweise durchgeführt werden, indem man eine Verbindung der Formel I in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise in Wasser, Aceton oder Acetonitril, in Alkoholen wie Methanol, Ethanol, Hexanol, Decanol oder in Mischungen dieser Alkohole mit Ethern, bevorzugt mit Diethylether löst, eine mindestens äquivalente Menge der gewünschten Säure zusetzt, für eine gute Durchmischung sorgt und nach beendeter Salzbildung das ausgefallene Salz abfiltriert oder das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Gegebenenfalls können die Salze nach der Isolierung umkristallisiert werden.

Pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure oder mit organischen Säuren wie Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Methansulfonsäure, Aminofulfonsäure, Essigsäure, Benzoessäure u. ä.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Pyridazone sind bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. So erhält man:

4,5-Dichlor-3(2H)-pyridazinon und 4,5-Dichlor-2-methyl-3(2H)-pyridazinon durch Kondensation von Mucocochlorsäure mit Hydrazin oder Methylhydrazin nach F. Reichenbacher und K. Drury, DE-PS 1086238, weiter 4,5-Dichlor-2-hydroxyethyl-3(2H)-pyridazinon und 4,5-Dichlor-2-diethylaminoethyl-3(2H)-pyridazinon als Analogverbindung zu 4,5-Dichlor-2-dimethylaminoethyl-3(2H)-pyridazinon in analoger Reaktion nach R. Schoenbeck und E. Klomstein, Monatsh. Chem. 99, 15 (1968).

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Piperazinylalkylderivate sind bekannt oder können analog zu bekannten Methoden hergestellt werden. So können 4-Aryl- und 4-Heteroaryl-piperazin-Derivate, die in 1-Stellung einen Cyanalkylrest tragen, durch katalytische Hydrierung zu den gewünschten Aminoalkylpiperazinderivaten reduziert werden. Die anzuwendenden präparativen Methoden sind beispielsweise beschrieben in:

Houben-Weyl, „Methoden der organischen Chemie“, Bd. XI, 1, Seiten 24–108 und 272–289, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1957), ferner in Jp. Kokai 8242679, US-PS 3,398,151, FR-PS 2.261.756 und DE-OS 2334009.

Die Pyridazine der Formel I können nach der in Beispiel 14 angegebenen Methode hergestellt werden.

3,4,6-Dichlorpyridazin wird nach R. H. Mazzoni und P. E. Spoerri, J. Am. Chem. Soc. 76, 2201 (1954) erhalten.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze zeigen in in vitro Modellen eine hervorragende Inhibierung der peripheren Alpha-Rezeptoren (Alpha₁-Adrenozeptoren). Zusätzlich besitzen zahlreiche der untersuchten Substanzen eine gute Wirkung an zentralen 5HT-1A-Rezeptoren.

Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaften können die neuen Verbindungen allein oder in Mischung mit anderen Wirksubstanzen in Form üblicher galenischer Zubereitungen bei Bluthochdruck und Herzerkrankungen in Medikamenten verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I sind zur Verwendung am Menschen bestimmt und können auf übliche Weise, wie beispielsweise oral oder parenteral, verabreicht werden. Vorzugsweise werden sie oral verabreicht, wobei die Tagesdosis etwa 0,015 bis 15 mg/kg Körpergewicht beträgt, vorzugsweise 0,15 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht. Bei intravenöser Gabe beträgt die Tagesdosis etwa 1,5 bis 1500 mcg/kg Körpergewicht, bevorzugt etwa 15–150 mcg/kg Körpergewicht. Der behandelnde Arzt kann jedoch, abhängig vom Allgemeinzustand und dem Alter des Patienten, der entsprechenden Substanz der Formel I, der Art der Krankheit und der Art der Formulierung, auch Dosen darüber oder darunter verschreiben.

Die Verbindungen der Formel I können allein oder in Verbindung mit anderen pharmazeutisch aktiven Substanzen verabreicht werden, wobei der Gehalt der Verbindungen der Formel I etwa zwischen 0,1 und 99% liegt. Im allgemeinen liegen die pharmazeutisch aktiven Verbindungen in einer Mischung mit geeigneten inerten Hilfs- und/oder Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln, wie z. B. pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmitteln, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzlichen Ölen, Polyalkylenglykol, Vaseline und dergleichen vor.

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, beispielsweise als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln und dergleichen, in halbfester Form, beispielsweise als Salben oder in flüssiger Form, beispielsweise als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes und dergleichen.

Insbesondere können pharmazeutische Präparate die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Stoffen enthalten. Mit diesen können die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zusammen mit den oben angegebenen Hilfs- und/oder Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln zu Kombinationspräparaten formuliert werden.

Die nachstehend als Beispiel angeführten Verbindungen liegen überwiegend in Form ihrer Salze und/oder Solvate vor, wobei die Zahlenangaben das jeweilige stöchiometrische Verhältnis bezeichnen. Im UV-Spektrum bedeutet die erste Zahl die Frequenz, die Zahl in der Klammer (zweite Zahl) die Extinktion.

Verwendete Abkürzungen:

S: Schulter (im UV-Spektrum)

Fp: Schmelzpunkt

% d. Th.: % der Theorie

Cl (ges): Chlor (gesamt)

Äqu.: Äquivalent

ber: berechnet

gef: gefunden

Sbl: Sublimation

Umkrist.: Umkristallisation

Umfällg.: Umfällung

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

2-Methyl-5-brom-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

und

2-Methyl-4-brom-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

3,0g (0,0112 mol) 2-Methyl-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon, 2,64g (0,0112 mol) 1-(2-Aminoethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin und 1,2g (0,0112 mol) feingepulvertes Kaliumhydrogencarbonat erwärmt man in 100 ml Dimethylformamid unter gutem Rühren 20 Stunden auf 80°C; saugt sodann heiß vom Anorganischen ab und engt an der Dampfstrahlpumpe ein. Das zurückbleibende braune Öl löst man in 0,5N HCl, extrahiert 3mal mit Ether, stellt die Wasserphase alkalisch und verteilt zwischen Wasser und Chloroform. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen der Chloroformphase bleiben 4,74 g braunes Öl zurück, das an Silicagel (Matrex Silica Si60, 0,020–0,045 mm) durch präparative Säulenchromatographie mit Methylenchlorid-Methanol 40:1,5 aufgetrennt wird. Als erste Fraktion erscheinen 0,67 g 2-Methyl-5-brom-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, 14,2% d. Th.; durch Versetzen mit der äquivalenten Menge Formarsäure in abs. Ethanol erhält man das

Fumarat als farblose, kristalline Substanz vom Fp. 185–186°C; C 49,5%, H 5,3%, Br 15,3%, N 12,6%, O 17,3%; UV in 0,1 N HCl: 208 (4,63), 226 (S, 4,40), 286 (S, 3,95), 302 (4,07).

Durch weiteres Eluieren gewinnt man als 2. Fraktion 2,07 g 2-Methyl-4-brom-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, das man in absolutem Ethanol löst und mit Fumarsäure versetzt. Man erhält farbloses kristallines Fumarat (2,3 Äqu.) vom Fp. 125–129°C, 43,8% d. Th.; C 46,3% H 5,0%, Br 11,9% N 9,9%, O 26,9%; UV in 0,2 N HCl: 212 (4,63), 226 (S, 4,40), 282 (S, 3,83), 302 (S, 3,71).

Beispiel 2:

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
und

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

10,0 g (0,0559 mol) 2-Methyl-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon, 13,2 g (0,0559 mol) 1-(2-Aminoethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin und 5,6 g (0,0559 mol) Kaliumhydrogencarbonat werden in 200 ml Acetonitril unter Rühren 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt, heiß vom Anorganischen abgesaugt und kaltgestellt. Es fallen 7,7 g 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, 36,5% d. Th., als farbloser, kristalliner Niederschlag aus, der nach Umkristallisation aus Ethanol 6,8 g (32,2%) reine Base liefert. Durch Behandeln mit etherischer HCl in Ethanol verwandelt man in das Dihydrochlorid, Fp. 210–220°C C 45,9%, H 5,7%, Cl (ges) 23,6%, Cl⁻ 16,0%; farblose, kristalline Substanz; UV in 0,1 N HCl: 210 (4,55), 230 (4,30), 300 (4,17). Durch Abkühlen der Acetonitril-Mutterlauge gewinnt man eine weiße, kristalline Fällung von 4,5 g 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)amino)-3(2H)-pyridazinon, 21,3% d. Th., welche durch Lösen in Isopropanol und versetzen mit etherischer Salzsäure in das Dihydrochlorid vom Fp. 218–225°C umgewandelt und durch Umkristallisation aus Isopropanol rein erhalten wird, Fp. 223–227°C, farblose Kristalle, 14,3% d. Th.; C 48,0%, H 5,7%, Cl (ges) 23,5%, Cl⁻ 15,7%, N 15,0%, O 7,8%;

UV in Ethanol: 210 (4,5), 230 (4,57), 286 (4,00), 304 (S, 3,31).

Beispiel 3:

2-t-Butyl-4-chlor-5-((2-(3-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
und

2-t-Butyl-5-chlor-4-((2-(3-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

15,0 g (0,055 mol) 1-Aminoethyl-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin und 15,2 g (0,069 mol) 2-t-Butyl-4,5-Dichlor-3(2H)-pyridazinon werden mit 6,9 g (0,069 mol) feingepulvertem Kaliumhydrogencarbonat in 100 ml Acetonitril unter Feuchtigkeitsausschluß 96 Stunden unter Rückfluß und gutem Rühren zum Sieden erhitzt; man filtriert vom festen Material ab, engt im Vakuum ein, verteilt zwischen Ether und 1 N HCl, extrahiert die saure Phase noch 2mal mit Ether, stellt sodann mit Natronlauge alkalisch und extrahiert erneut 3mal mit Chloroform, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel; der Rückstand wiegt 30,1 g und wird der präparativen Säulenchromatographie an Kieselgel (Matrex Silica Si60, 0,020–0,045 mm) mit dem Eluens Methylenchlorid-Methanol 40:1 unterworfen. Man erhält 18,8 g 2-t-Butyl-4-chlor-5-((2-(3-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon als 1. Fraktion; 74,6% d. Th. Davon werden 3,80 g in 50 ml Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure in 3,55 g leicht wasserlösliches, farblos kristallines Hydrochlorid (2,8 HCl-Äqu.) vom Fp. 124–127°C übergeführt; 54,0% d. Th.; C 42,4%, H 6,0%, Cl (ges) 23,0%, Cl⁻ 16,7%, F 9,2%, N 11,9%, O 7,5%; UV in Ethanol: 206 (4,39), 210 (4,4), 216 (4,37), 258 (4,08), 304 (4,12). Als zweite Fraktion eluiert man 8,3 g isomeres 2-t-Butyl-5-chlor-4-((2-(3-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon; 32,9% d. Th.; 1,50 g dieser Fraktion werden in 50 ml absolutem Ethanol und mit einem Überschuß an etherischer Salzsäure gefällt und geben 1,20 g Dihydrochlorid vom Fp. 187–190°C als leicht im Wasser lösliche, farblose kristalline Substanz. 22,6% d. Th.; C 47,4%, H 5,5%, Cl (ges) 20,0%, Cl⁻ 13,2%, F 10,3%, N 11,2%, O 3,6%; UV in Ethanol: 212 (S, 4,39), 232 (4,52), 256 (4,19), 290 (3,97), 304 (S, 3,86).

Beispiel 4:

2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
und

2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

10,0 g (0,040 mol) 1-Aminopropyl-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin und 7,9 g (0,044 mol) 2-Methyl-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon werden zusammen mit 4,4 g (0,044 mol) Kaliumhydrogencarbonat in 100 ml frischdestilliertem Dioxan 10 Stunden auf 80°C erwärmt und sodann 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren des anorganischen Materials wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in wässriger Salzsäure gelöst und mit Ether mehrmals extrahiert; die Wasserphase stellt man mit Natronlauge alkalisch, schüttelt 3mal mit Chloroform aus, trocknet mit Natriumsulfat und erhält nach dem Einengen im Vakuum 15,7 g eines Isomerengemisches. Man trennt durch präparative Säulenchromatographie auf Kieselgel (Matrex Silica Si60 0,020–0,045 mm) mit Ether-Methanol) 40:5 als mobiler Phase. Als 1. Fraktion eluiert man 7,43 g 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, 47,5% d. Th. Davon wurden 5,0 g in absolutem Ethanol gelöst und mit ethanolischer Salzsäure versetzt und lieferten 5,6 g Dihydrochlorid vom Fp. 205–220°C; C 48,7%, H 6,5%, Cl (ges) 22,8, Cl⁻ 15,3%, N 15,0%, O 7,0%; UV in 0,1 N HCl: 210 (4,49), 230 (4,54), 282 (3,93), 302 (S, 3,85). Bei fortgesetzter Elution isoliert man als 2. Fraktion 5,95 g 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, 38,1% d. Th. Nach dem Auflösen in absolutem Ethanol und Versetzen mit ethanolischer Salzsäure gaben 4,0 g dieses Produkts 3,9 g Dihydrochlorid vom Fp. 226–228°C; 37,1% d. Th.; C 49,0%, H 6,5%, Cl (ges) 22,9%, Cl⁻ 15,3%, N 14,8%, O 6,8%; UV in 0,1 N HCl: 204 (4,48), 230 (S, 4,54), 286 (S, 3,95), 302 (3,85), 312 (S, 4,04).

Beispiel 5:

2-Methyl-4-chlor-5-((6-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)hexyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
und

2-Methyl-5-chlor-4-((6-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)hexyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

5,8 g (0,020 mol) 1-Aminohexyl-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin und 4,45 g (0,025 mol) 2-Methyl-4,5-dichlor-2-methyl-3(2H)-pyridazinon werden mit 2,50 g (0,025 mol) feingepulvertem Kaliumhydrogencarbonat in 100 ml absolutem Ethanol unter Feuchtigkeitsausschluß 48 Stunden unter Rückfluß unter gutem Rühren zum Sieden erhitzt; man entfernt den anorganischen Niederschlag durch Filtration, engt das Filtrat im Vakuum ein, säuert mit 1 N HCl an, extrahiert die saure wässrige Phase 3mal

Fumarat als farblose, kristalline Substanz vom Fp. 185–186°C; C 49,5%, H 5,3%, Br 15,3%, N 12,6%, O 17,3%; UV in 0,1 N HCl: 208 (4,63), 226 (S, 4,40), 286 (S, 3,95), 302 (4,07).

Durch weiteres Eluieren gewinnt man als 2. Fraktion 2,07 g 2-Methyl-4-brom-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, das man in absolutem Ethanol löst und mit Fumarsäure versetzt. Man erhält farbloses kristallines Fumarat (2,3 Äqu.) vom Fp. 125–129°C, 43,8% d. Th.; C 46,3% H 5,0%, Br 11,9% N 9,9%, O 26,9%; UV in 0,2 N HCl: 212 (4,63), 226 (S, 4,40), 282 (S, 3,83), 302 (S, 3,71).

Beispiel 2:

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
und

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

10,0 g (0,0559 mol) 2-Methyl-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon, 13,2 g (0,0559 mol) 1-(2-Aminoethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin und 5,6 g (0,0559 mol) Kaliumhydrogencarbonat werden in 200 ml Acetonitril unter Rühren 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt, heiß vom Anorganischen abgesaugt und kaltgestellt. Es fallen 7,7 g 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, 36,5% d. Th., als farbloser, kristalliner Niederschlag aus, der nach Umkristallisation aus Ethanol 6,8 g (32,2%) reine Base liefert. Durch Behandeln mit etherischer HCl in Ethanol verwandelt man in das Dihydrochlorid, Fp. 210–220°C C 45,9%, H 5,7%, Cl (ges) 23,6%, Cl⁻ 16,0%; farblose, kristalline Substanz; UV in 0,1 N HCl: 210 (4,55), 230 (4,30), 300 (4,17). Durch Abkühlen der Acetonitril-Mutterlauge gewinnt man eine weiße kristalline Fällung von 4,5 g 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)amino)-3(2H)-pyridazinon, 21,3% d. Th., welche durch Lösen in Isopropanol und versetzen mit etherischer Salzsäure in das Dihydrochlorid vom Fp. 218–225°C umgewandelt und durch Umkristallisation aus Isopropanol rein erhalten wird, Fp. 223–227°C, farblose Kristalle, 14,3% d. Th.; C 48,0%, H 5,7%, Cl (ges) 23,5%, Cl⁻ 15,7%, N 15,0%, O 7,8%;

UV in Ethanol: 210 (4,5), 230 (4,57), 286 (4,00), 304 (S, 3,81).

Beispiel 3:

2-t-Butyl-4-chlor-5-((2-(3-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
und

2-t-Butyl-5-chlor-4-((2-(3-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

15,0 g (0,055 mol) 1-Aminoethyl-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin und 15,2 g (0,069 mol) 2-t-Butyl-4,5-Dichlor-3(2H)-pyridazinon werden mit 6,9 g (0,069 mol) feingepulvertem Kaliumhydrogencarbonat in 100 ml Acetonitril unter Feuchtigkeitsausschluß 96 Stunden unter Rückfluß und gutem Rühren zum Sieden erhitzt; man filtriert vom festen Material ab, engt im Vakuum ein, verteilt zwischen Ether und 1 N HCl, extrahiert die saure Phase noch 2mal mit Ether, stellt sodann mit Natronlauge alkalisch und extrahiert erneut 3mal mit Chloroform, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel; der Rückstand wiegt 30,1 g und wird der präparativen Säulenchromatographie an Kieselgel (Matrex Silica Si60, 0,020–0,045 mm) mit dem Eluens Methylenchlorid-Methanol 40:1 unterworfen. Man erhält 18,8 g 2-t-Butyl-4-chlor-5-((2-(3-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon als 1. Fraktion; 74,6% d. Th. Davon werden 3,80 g in 50 ml Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure in 3,55 g leicht wasserlösliches, farblos kristallines Hydrochlorid (2,8 HCl-Äqu.) vom Fp. 124–127°C übergeführt; 54,0% d. Th.; C 42,4%, H 6,0%, Cl (ges) 23,0%, Cl⁻ 16,7%, F 9,2%, N 11,9%, O 7,5%; UV in Ethanol: 206 (4,39), 210 (4,4), 216 (4,37), 258 (4,08), 304 (4,12). Als zweite Fraktion eluiert man 8,3 g isomeres 2-t-Butyl-5-chlor-4-((2-(3-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon; 32,9% d. Th.; 1,50 g dieser Fraktion werden in 50 ml absolutem Ethanol und mit einem Überschuß an etherischer Salzsäure gefällt und geben 1,20 g Dihydrochlorid vom Fp. 187–190°C als leicht im Wasser lösliche, farblose kristalline Substanz. 22,6% d. Th.; C 47,4%, H 5,5%, Cl (ges) 20,0%, Cl⁻ 13,2%, F 10,3%, N 13,2%, O 3,6%; UV in Ethanol: 212 (S, 4,39), 232 (4,52), 256 (4,19), 290 (3,97), 304 (S, 3,86).

Beispiel 4:

2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
und

2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

10,0 g (0,040 mol) 1-Aminopropyl-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin und 7,9 g (0,044 mol) 2-Methyl-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon werden zusammen mit 4,4 g (0,044 mol) Kaliumhydrogencarbonat in 100 ml frischdestilliertem Dioxan 10 Stunden auf 80°C erwärmt und sodann 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren des anorganischen Materials wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in wässriger Salzsäure gelöst und mit Ether mehrmals extrahiert; die Wasserphase stellt man mit Natronlauge alkalisch, schüttelt 3mal mit Chloroform aus, trocknet mit Natriumsulfat und erhält nach dem Einengen im Vakuum 15,7 g eines Isomerenmischens. Man trennt durch präparative Säulen Chromatographie auf Kieselgel (Matrex Silica) Si60 0,020–0,045 mm mit Ether-Methanol) 40:5 als mobiler Phase. Als 1. Fraktion eluiert man 7,43 g 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, 47,5% d. Th. Davon wurden 5,0 g in absolutem Ethanol gelöst und mit ethanolischer Salzsäure versetzt und lieferten 5,6 g Dihydrochlorid vom Fp. 205–220°C; C 48,7%, H 6,5%, Cl (ges) 22,8, Cl⁻ 15,3%, N 15,0%, O 7,0%; UV in 0,1 N HCl: 210 (4,49), 230 (4,54), 282 (3,93), 302 (S, 3,85). Bei fortgesetzter Elution isoliert man als 2. Fraktion 5,95 g 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, 38,1% d. Th. Nach dem Auflösen in absolutem Ethanol und Versetzen mit ethanolischer Salzsäure gaben 4,0 g dieses Produkts 3,9 g Dihydrochlorid vom Fp. 226–228°C; 37,1% d. Th.; C 49,0%, H 6,5%, Cl (ges) 22,9%, Cl⁻ 15,3%, N 14,8%, O 6,8%; UV in 0,1 N HCl: 204 (4,48), 230 (S, 4,54), 286 (S, 3,95), 302 (3,85), 312 (S, 4,04).

Beispiel 5:

2-Methyl-4-chlor-5-((6-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)hexyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
und

2-Methyl-5-chlor-4-((6-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)hexyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

5,8 g (0,020 mol) 1-Aminohexyl-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin und 4,45 g (0,025 mol) 2-Methyl-4,5-dichlor-2-methyl-3(2H)-pyridazinon werden mit 2,50 g (0,025 mol) feingepulvertem Kaliumhydrogencarbonat in 100 ml absolutem Ethanol unter Feuchtigkeitsausschluß 48 Stunden unter Rückfluß unter gutem Rühren zum Sieden erhitzt; man entfernt den anorganischen Niederschlag durch Filtration, engt das Filtrat im Vakuum ein, säuert mit 1 N HCl an, extrahiert die saure wässrige Phase 3mal

mit Ether, stellt dann mit Natronlauge alkalisch und extrahiert erneut 3mal mit Chloroform, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und engt das Lösungsmittel im Vakuum ein; der Rückstand von 10,0 g wird der präparativen Säulenchromatographie an Kieselgel (Waters Prep-Pak) mit dem Eluens Methylenchlorid-Methanol-konz. Ammoniak 40:1,5:0,1 unterworfen. Man eluiert zunächst 3,70 g an 2-Methyl-4-chlor-5-((6-(4-(2-piperazinyl-1)hexyl)amino)-3(2H)-pyridazinon als 1. Fraktion; 42,6% d. Th. Davon werden 2,00 g in 50 ml Ethanol p. A. gelöst und mit etherischer Salzsäure in 2,20 g wasserlösliches, farbloses Dihydrochlorid vom Fp. 160–175°C umgewandelt; 38,0% d. Th.; C 50,3%, H 6,8%, Cl(ges) 19,4, Cl⁻ 13,1%, N 13,2% O 10,3%; UV in Ethanol: 212 (4,46), 216 (4,45, S), 234 (4,50), 286 (3,96), 304 (3,87, S). Als zweite Fraktion eluiert man 4,1 g isomeres 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)hexyl)amino)-3(2H)-pyridazinon; 47,2% d. Th. Von dieser Fraktion werden 2,00 g in 50 ml p. A. Ethanol gelöst und mit etherischer Salzsäure in 1,50 g wasserlösliches, farbloses kristallines Dihydrochlorid vom Fp. 153–165°C umgewandelt; 19,7% d. Th.; C 52,3%, H 6,8%, Cl(ges) 20,6%, Cl⁻ 13,8%, N 13,9%, O 6,4%; UV in Ethanol: 212 (4,47), 216 (4,44), 240 (4,29), 302 (4,14), 312 (3,89, S).

Beispiel 6:

2-Methyl-4-chlor-5-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
und

2-Methyl-5-chlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

10,0 g (0,038 mol) 4-Aminobutyl-2-methoxyphenyl-piperazin und 8,5 g (0,048 mol) 2-Methyl-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon werden zusammen mit 4,75 g (0,048 mol) Kaliumhydrogencarbonat in 70 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst und 15 Stunden bei 80°C gehalten; man verdünnt mit 200 ml Wasser und zieht mehrmals mit Chloroform aus. Die organische Phase wird mit Wasser 3mal nachgewaschen, anschließend mit 1 N HCl extrahiert. Man stellt die wässrige Phase alkalisch, schüttelt mit Chloroform aus, trocknet mit Natriumsulfat und erhält nach dem Einengen im Vakuum 16,9 g eines Produktgemisches. Die weitere Auftrennung erfolgt durch präparative Säulenchromatographie auf Kieselgel (Matrex Silica Si60 0,020–0,045 ml) mit Ether-Methanol 40:5 als mobiler Phase. Als 1. Fraktion isoliert man 5,50 g (35,7% d. Th.) 2-Methyl-5-chlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, 30,1% d. Th.; es wird in absolutem Ethanol gelöst und mit ethanolischer Salzsäure versetzt und liefert das Dihydrochlorid vom Fp. 205–207°C; C 50,1%, H 6,5%, Cl(ges) 21,5%, Cl⁻ 14,5%, N 14,4%, O 7,0%; UV in Ethanol: 206 (4,43), 210 (4,50), 244 (4,15), 296 (4,12), 312 (4,09). Nach weiterer Elution erscheint als 2. Fraktion 7,40 g 2-Methyl-4-chlor-5-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)amino)-3(2H)-pyridazinon, 54,6% d. Th., das nach dem Auflösen in absolutem Ethanol und Versetzen mit ethanolischer Salzsäure farblos kristallines Dihydrochlorid vom Fp. 183–192°C ergibt; C 50,10%, H 6,1%, Cl(ges) 21,8, Cl⁻ 14,9%, N 14,9%, O 7,0%; UV in Ethanol: 210 (4,41), 218 (4,42), 232 (4,46), 236 (4,45), 286 (3,96).

Beispiel 7:

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2,6-dimethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
und

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2,6-dimethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

9,2 (0,039 mol) 1-Aminoethyl-4-(2,6-dimethylphenyl)-piperazin und 8,8 g (0,049 mol) 2-Methyl-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon werden zusammen mit 4,9 g (0,049 mol) feingepulvertem Kaliumhydrogencarbonat in 100 ml Toluol unter Ausschluß von Feuchtigkeit 20 Stunden unter Rückfluß und gutem Rühren zum Sieden erhitzt; man filtriert vom anorganischen Material ab, engt im Vakuum ein, löst den Rückstand in 1 N HCl, extrahiert 3mal mit Ether, stellt sodann die wässrige Phase alkalisch, extrahiert erneut 3mal mit Chloroform, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel; der Rückstand von 15,7 g wird der präparativen Säulenchromatographie an Kieselgel (Waters PrepPak) mit dem Eluens Methylenchlorid-Methanol 40:1 unterworfen. Man erhält 5,70 g an 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2,6-dimethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, 32,6% d. Th., als 1. Fraktion; davon werden 3,80 g in 50 ml absolutem Ethanol gelöst, mit etherischer Salzsäure versetzt und in 3,00 g leicht wasserlösliches, farbloses kristallines Dihydrochlorid vom Fp. 235–242°C übergeführt; 32,6% d. Th.; C 50,7%, H 6,3%, Cl(ges) 23,2%, Cl⁻ 15,4%, N 15,6%, O 4,2%; UV in Ethanol: 220 (4,40), 232 (4,49), 290 (3,85), 311 (3,81).

Als zweite Säulenfraktion erhält man 7,40 g 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2,6-dimethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, 42,3% d. Th.; 4,0 g werden in 50 ml absolutem Ethanol gelöst, mit einem Überschuß an etherischer Salzsäure gefällt und geben 2,40 g leicht wasserlösliches farblos-kristallines Hydrochlorid vom Fp. 225–232°C; 24,9% d. Th.; C 55,5%, H 6,8%, Cl(ges) 17,3%, Cl⁻ 6,6%, N 17,2%, O 3,2%; UV in Ethanol: 212 (4,35), 216 (4,34), 233 (4,11), 304 (4,09), 312 (4,03).

Analog zu den angegebenen Beispielen 1–7 werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

5-Chlor-4-((2-(4-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,75 HCl; Solvat: 1,25 H₂O

Fp.: 251–256°C,

Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 76,2% d. Th.

C: ber.: 41,95, gef.: 41,8

H: ber.: 5,64, gef.: 5,2

Cl: ber.: 27,32, gef.: 26,8

Cl⁻: ber.: 20,03, gef.: 19,9

N: ber.: 14,39, gef.: 14,2

O: ber.: 9,68, gef.: 9,0

UV: Solvens: Ethanol,

214 (4,39), 302 (3,91), 312 (3,85)

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-phenylpiperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,6 HCl; Solvat: 0,1 H₂O
Fp.: 218–220°C, Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 23,5% d. Th.
C: ber.: 50,05, gef.: 50,0
H: ber.: 5,88, gef.: 6,1
Cl: ber.: 22,59, gef.: 22,5
Cl⁻: ber.: 13,90, gef.: 14,1
N: ber.: 17,17, gef.: 17,2
O: ber.: 4,31, gef.: 4,2
UV: Solvens: 0,1 N HCl,
204 (4,48), 232 (4,24), 300 (4,11)

2-Methyl-5-chlor-4-(methyl)-(2-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,5 H₂O
Fp.: 224–231°C, Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 41,1% d. Th.
C: ber.: 48,16, gef.: 48,6
H: ber.: 6,17, gef.: 6,1
Cl: ber.: 22,45, gef.: 22,3
Cl⁻: ber.: 14,96, gef.: 15,1
N: ber.: 14,78, gef.: 14,6
O: ber.: 8,44, gef.: 8,4
UV: Solvens: 0,1 N HCl,
210 (4,36), 218 (4,36), 236 (4,37), 280 (S, 3,95), 300 (4,03)

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,5 Fumarat;
Fp.: 140–144°C, Umkrist.: Aceton
Ausbeute: 25,5%
C: ber.: 53,05, gef.: 53,5
H: ber.: 5,70, gef.: 6,0
Cl: ber.: 6,26, gef.: 6,5
N: ber.: 12,37, gef.: 12,6
O: ber.: 22,61, gef.: 22,4
UV: Solvens: 0,1 N HCl,
206 (4,44), 226 (4,27), 298 (4,08), 310 (S, 4,02)

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,5 Fumarat;
Fp.: 151–154°C, Umkrist.: Aceton
Ausbeute: 27,6% d. Th.
C: ber.: 53,05, gef.: 53,0
H: ber.: 5,70, gef.: 5,9
Cl: ber.: 6,26, gef.: 5,8
N: ber.: 12,37, gef.: 12,2
O: ber.: 22,61, gef.: 23,1
UV: Solvens: 0,1 N HCl,
204 (4,51), 226 (S, 4,22), 300 (4,47)

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(3-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl;
Fp.: 161–169°C, chromatographisch gereinigt
Ausbeute: 31,5% d. Th.
C: ber.: 47,96, gef.: 47,9
H: ber.: 5,80, gef.: 5,9
Cl: ber.: 23,59, gef.: 23,5
Cl⁻: ber.: 15,73, gef.: 15,5
N: ber.: 15,54, gef.: 15,5
O: ber.: 7,10, gef.: 7,2
UV: Solvens: Ethanol,
214 (4,48), 248 (S, 4,06), 304 (4,18), 312 (S, 4,1)

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-benzyloxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl; Solvat: 1,0 H₂O
Fp.: 126–139°C,
Ausbeute: 51,5% d. Th. (roh), 19% d. Th. (rein)

C: ber.: 53,20, gef.: 53,4
H: ber.: 5,39, gef.: 5,7
Cl: ber.: 19,63, gef.: 19,2
Cl⁻: ber.: 13,09, gef.: 12,8
N: ber.: 12,92, gef.: 12,7
O: ber.: 8,89, gef.: 9,0
UV: Solvens: 1 N HCl,
210 (4,58), 234 (S, 4,18), 300 (4,08), 311 (S, 3,99)

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,0 HBr; Solvat: 1,5 H₂O
Fp.: 208–213°C,
Ausbeute: 17,6% d. Th.
C: ber.: 37,06, gef.: 36,9
H: ber.: 4,94, gef.: 4,5
Cl: ber.: 6,44, gef.: 6,0
N: ber.: 12,71, gef.: 12,6
O: ber.: 10,16, gef.: 10,6
Br: ber.: 29,01, gef.: 29,4
UV: Solvens: 1 N HCl,
206 (4,55), 230 (S, 4,17), 235 (S, 4,10), 300 (4,10), 311 (S, 4,02)

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 1,0 Fumarat; Solvat: 0,5 H₂O
Fp.: 185–187°C, Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 23,5% d. Th.
C: ber.: 54,26, gef.: 53,9
H: ber.: 6,00, gef.: 6,0
Cl: ber.: 7,28, gef.: 7,7
N: ber.: 14,38, gef.: 14,3
O: ber.: 18,07, gef.: 18,1
UV: Solvens: 0,1 N HCl,
208 (4,43), 230 (4,20), 300 (4,10), 312 (S, 4,00)

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 1,15 HCl; Solvat: 0,5 H₂O
Fp.: 175–197°C, Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 26,8% d. Th.
C: ber.: 46,32, gef.: 46,7
H: ber.: 5,00, gef.: 5,0
Cl: ber.: 16,33, gef.: 16,5
Cl⁻: ber.: 8,73, gef.: 8,5
N: ber.: 15,00, gef.: 15,1
O: ber.: 5,14, gef.: 5,1
F: ber.: 12,21, gef.: 11,6
UV: Solvens: Ethanol,
208 (4,49), 219 (S, 4,37), 238 (4,06), 256 (4,16), 304 (4,17)

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(4-chlor-3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,2 H₂O
Fp.: 185–188°C, Umfällg.: Ethanol, Diethyl-ether
Ausbeute: 25,6% d. Th. (roh), 22,1% d. Th. (rein)
C: ber.: 41,04, gef.: 41,6
H: ber.: 4,29, gef.: 4,3
Cl: ber.: 26,92, gef.: 26,8
Cl⁻: ber.: 13,50, gef.: 13,5
N: ber.: 13,29, gef.: 13,3
O: ber.: 3,64, gef.: 3,7
F: ber.: 10,82, gef.: 10,3

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(3-chlorphenyl)piperazinyl)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,15 H₂O
Fp.: 195°C (Sbl), chromatographisch gereinigt
Ausbeute: 32,9% d. Th.

C: ber.: 44,59, gef.: 44,7
H: ber.: 5,13, gef.: 5,2
Cl: ber.: 30,97, gef.: 30,6
Cl⁻: ber.: 15,48, gef.: 15,4
N: ber.: 15,29, gef.: 15,5
O: ber.: 5,15, gef.: 5,1
UV: Solvens: Ethanol,
210 (4,39), 216 (4,40), 235 (S, 4,04), 258 (4,13), 304 (4,15)

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(3,5-dichlorphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 1,0 HCl;

Fp.: 191–201°C, Umfällg.: Ethanol, Diethyl-ether

Ausbeute: 42,6% d. Th.

C: ber.: 45,05, gef.: 45,3
H: ber.: 4,67, gef.: 4,7
Cl: ber.: 31,29, gef.: 31,0
Cl⁻: ber.: 7,82, gef.: 7,8
N: ber.: 15,45, gef.: 15,3
O: ber.: 3,53, gef.: 3,2

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-fluorphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 1,0 HBr;

Fp.: 210–214°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 34,1% d. Th.

C: ber.: 45,70, gef.: 45,9
H: ber.: 4,96, gef.: 4,8
Cl: ber.: 7,94, gef.: 8,1
N: ber.: 15,68, gef.: 15,5
O: ber.: 3,58, gef.: 3,6
F: ber.: 4,25, gef.: 3,9
Br⁻: ber.: 17,89, gef.: 18,2
UV: Solvens: 0,1N HCl,
208 (4,24), 230 (4,28), 300 (4,08), 312 (S, 3,98)

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(4-fluorphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,2 H₂O

Fp.: 189–195°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 15,8% d. Th.

C: ber.: 46,16, gef.: 46,6
H: ber.: 5,33, gef.: 5,3
Cl: ber.: 24,04, gef.: 24,0
Cl⁻: ber.: 16,03, gef.: 16,2
N: ber.: 15,83, gef.: 15,8
O: ber.: 4,34, gef.: 4,6
F: ber.: 4,29, gef.: 4,6
UV: Solvens: Ethanol,
206 (4,32), 240 (4,27), 304 (4,12), 312 (S, 4,08)

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(4-nitrophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 0,9 HCl;

Fp.: 237–240°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 17,9% d. Th.

C: ber.: 47,97, gef.: 48,2
H: ber.: 5,19, gef.: 5,2
Cl: ber.: 15,82, gef.: 16,0
Cl⁻: ber.: 7,50, gef.: 7,6
N: ber.: 19,74, gef.: 19,8
O: ber.: 11,28, gef.: 10,8
UV: Solvens: Ethanol,
204 (4,34), 232 (4,18), 304 (4,09), 312 (S, 4,06), 382 (4,20)

2-t-Butyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 1,5 Fumarat;

Fp.: 162–165°C, Umfällg.: MeOH, Aceton

Ausbeute: 14% d.Th.

C: ber.: 54,59, gef.: 54,5

H: ber.: 6,11, gef.: 6,3

Cl: ber.: 5,97, gef.: 6,1

N: ber.: 11,79, gef.: 11,7

O: ber.: 21,55, gef.: 21,3

UV: Solvens: 0,1 N HCl

208 (4,65), 282 (S, 3,94), 300 (4,01)

2-(2-Dimethylaminoethyl)-5-chlor-4-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,95 HBr; Solvat: 3,0 H₂O

Fp.: 168–178°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 26,1% d.Th.

C: ber.: 34,65, gef.: 34,8

H: ber.: 5,53, gef.: 5,3

N: ber.: 11,55, gef.: 11,5

O: ber.: 10,99, gef.: 10,9

Br⁻: ber.: 32,39, gef.: 32,5

UV: Solvens: 0,1 N HCl,

206 (4,42), 230 (4,12), 285 (3,79), 302 (4,04), 312 (3,86)

2-Hydroxyethyl-5-chlor-4-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,45 H₂O

Fp.: 171–181°C, Umkrist.: Aceton

Ausbeute: 25,6% d.Th.

C: ber.: 46,68, gef.: 46,4

H: ber.: 5,96, gef.: 5,8

Cl: ber.: 21,75, gef.: 21,7

Cl⁻: ber.: 14,50, gef.: 14,5

N: ber.: 14,32, gef.: 14,1

O: ber.: 11,29, gef.: 11,0

UV: Solvens: 0,1 N HCl,

208 (4,52), 232 (S, 4,14), 304 (4,10)

2-(2-Hydroxyethyl)-5-chlor-4-(2-(4-(3-trifluormethyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,85 H₂O

Fp.: 113–120°C, Umkrist.: Aceton

Ausbeute: 6,9% d.Th.

C: ber.: 42,73, gef.: 43,3

H: ber.: 5,04, gef.: 5,0

Cl: ber.: 19,91, gef.: 19,4

Cl⁻: ber.: 13,28, gef.: 12,9

N: ber.: 13,11, gef.: 13,1

O: ber.: 8,39, gef.: 8,5

F: ber.: 10,67, gef.: 10,7

UV: Solvens: Ethanol,

206 (4,41), 240 (4,09), 258 (4,17), 304 (4,18), 312 (S, 4,11)

2-Methyl-5-chlor-4-(2-(4-(pyridyl-2)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,45 H₂O

Fp.: 200–210°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 19,5% d.Th.

C: ber.: 44,71, gef.: 44,6

H: ber.: 5,60, gef.: 5,5

Cl: ber.: 24,74, gef.: 24,9

Cl⁻: ber.: 16,49, gef.: 16,7

N: ber.: 19,55, gef.: 19,6

O: ber.: 5,40, gef.: 5,4

2-Methyl-5-chlor-4-(methyl-(3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 1,0 Fumarat; Solvat: 1,0 H₂O;

Fp.: 159–165°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 40,8% d.Th.

C: ber.: 52,98, gef.: 52,8
H: ber.: 7,04, gef.: 6,4
Cl: ber.: 6,52, gef.: 6,4
N: ber.: 12,87, gef.: 13,0
O: ber.: 20,58, gef.: 21,5

2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-hydroxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,0 Fumarat;
Fp.: 193–197°C, Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 34,3% d.Th.
C: ber.: 54,38, gef.: 54,5
H: ber.: 5,95, gef.: 6,1
Cl: ber.: 7,00, gef.: 7,2
N: ber.: 13,79, gef.: 13,7
O: ber.: 18,90, gef.: 18,5

2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-ethoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl;
Fp.: 220–223°C,
Ausbeute: 39% d.Th.
H: ber.: 6,54, gef.: 6,5
Cl: ber.: 21,58, gef.: 21,4
Cl⁻: ber.: 14,39, gef.: 14,4
N: ber.: 14,21, gef.: 14,4
O: ber.: 6,49, gef.: 6,9
UV: Solvens: 0,1 N HCl,
206 (4,45), 226 (S, 4,16), 302 (4,10), 312 (S, 4,02),

2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,0 Fumarat;
Fp.: 184–186°C,
Ausbeute: 30% d.Th.
C: ber.: 56,15, gef.: 55,6
H: ber.: 6,15, gef.: 6,2
Cl: ber.: 7,21, gef.: 7,3
N: ber.: 14,24, gef.: 14,2
O: ber.: 16,26, gef.: 16,5
UV: Solvens: 0,1 N HCl,
206 (4,42), 230 (4,14), 302 (4,08), 312 (S, 3,99)

2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-fluorphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,0 Fumarat;
Fp.: 161–163°C, Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 28,3% d.Th.
C: ber.: 53,28, gef.: 53,3
H: ber.: 5,49, gef.: 5,5
Cl: ber.: 7,15, gef.: 7,1
N: ber.: 14,12, gef.: 13,8
O: ber.: 16,13, gef.: 16,6
F: ber.: 3,83, gef.: 3,7
UV: Solvens: 0,1 N HCl,
204 (4,4), 230 (4,24), 302 (4,11), 313 (S, 4,17)

2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(4-fluorphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl; Solvat: 3,0 H₂O
Fp.: 216°C (Sh!), Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 22,5% d.Th.
C: ber.: 42,66, gef.: 42,2
H: ber.: 6,17, gef.: 6,0
Cl: ber.: 20,98, gef.: 21,3
Cl⁻: ber.: 13,99, gef.: 14,0
N: ber.: 13,82, gef.: 14,2
O: ber.: 12,63, gef.: 12,8
F: ber.: 3,75, gef.: 3,5

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(pyridyl-2)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3-(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,15 H₂O
Fp.: 219–226°C, Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 14,4% d.Th.

C: ber.: 46,57, gef.: 46,5
H: ber.: 5,87, gef.: 5,8
Cl: ber.: 24,26, gef.: 24,3
Cl⁻: ber.: 16,17, gef.: 16,2
N: ber.: 19,17, gef.: 19,2
O: ber.: 4,20, gef.: 4,2
UV: Solvens: Ethanol,
206 (4,24), 250 (4,26), 304 (4,24)

4-Chlor-5-((2-(4-(3-trifluormethyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl; Solvat: 2,0 H₂O
Fp.: 173–176°C, Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 60,3% d. Th.
C: ber.: 39,98, gef.: 40,3
H: ber.: 4,93, gef.: 4,2
Cl: ber.: 20,82, gef.: 21,0
Cl⁻: ber.: 13,88, gef.: 14,1
N: ber.: 13,71, gef.: 13,9
O: ber.: 9,40, gef.: 9,5
F: ber.: 11,16, gef.: 11,1

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-phenylpiperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,85 HCl; Solvat: 0,7 H₂O
Fp.: 171–180°C, Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 39% d. Th.
C: ber.: 47,72, gef.: 48,2
H: ber.: 6,00, gef.: 6,3
Cl: ber.: 23,61, gef.: 23,2
Cl⁻: ber.: 15,33, gef.: 15,0
N: ber.: 16,37, gef.: 16,1
O: ber.: 6,36, gef.: 6,2
UV: Solvens: 0,1 N HCl,
206 (4,41), 230 (4,57), 288 (3,92)

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,75 Fumarat;
Fp.: 103–105°C, Umkrist.: Aceton
Ausbeute: 37,6% d. Th.
C: ber.: 52,48, gef.: 52,3
H: ber.: 5,59, gef.: 6,1
Cl: ber.: 5,96, gef.: 5,9
N: ber.: 11,77, gef.: 12,0
O: ber.: 24,20, gef.: 23,7
UV: Solvens: 0,1 N HCl,
210 (4,49), 228 (4,57), 282 (3,99), 304 (S, 3,81)

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,25 Fumarat;
Fp.: 80–83°C, Umkrist.: Aceton
Ausbeute: 27,3% d. Th.
C: ber.: 53,68, gef.: 53,6
H: ber.: 5,82, gef.: 6,3
Cl: ber.: 6,60, gef.: 6,8
N: ber.: 13,04, gef.: 13,4
O: ber.: 20,85, gef.: 20,1
UV: Solvens: 0,1 N HCl,
212 (4,52), 228 (4,58), 286 (4,03), 304 (S, 3,80)

2-Methyl-4-chlor-5-(ethyl-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl;
Fp.: 178–183°C, Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 31,9% d. Th. (roh), 22,5% d. Th. (rein)
C: ber.: 50,17, gef.: 50,4
H: ber.: 6,32, gef.: 6,3
Cl: ber.: 22,21, gef.: 22,0
Cl⁻: ber.: 14,81, gef.: 14,7
N: ber.: 14,63, gef.: 14,8
O: ber.: 6,68, gef.: 6,5

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(3-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,2 H₂O

Fp.: 170-174°C, Umfällg.: Ethanol, Diethyl-ether

Ausbeute: 47% d. Th.

C: ber.: 47,58, gef.: 47,6

H: ber.: 5,86, gef.: 6,1

Cl: ber.: 23,41, gef.: 22,9

Cl⁻: ber.: 15,60, gef.: 15,1

N: ber.: 15,41, gef.: 15,2

O: ber.: 7,75, gef.: 7,6

UV: Solvens: Ethanol,

214 (4,6), 232 (4,56), 250 (S, 4,09), 290 (3,97), 304 (S, 3,89)

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-ethoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,0 Fumarat;

Fp.: 197-199°C, Umkrist.: Aceton

Ausbeute: 35,2% d. Th.

C: ber.: 54,38, gef.: 54,2

H: ber.: 5,95, gef.: 6,0

Cl: ber.: 6,98, gef.: 6,9

N: ber.: 13,79, gef.: 13,6

O: ber.: 18,90, gef.: 19,3

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,25 HBr; Solvat: 1,33 H₂O

Fp.: 191-195°C,

Ausbeute: 22,6% d. Th.

C: ber.: 35,82, gef.: 35,9

H: ber.: 4,76, gef.: 4,6

Cl: ber.: 6,22, gef.: 6,1

N: ber.: 12,29, gef.: 11,8

O: ber.: 9,36, gef.: 11,6

Br⁻: ber.: 31,54, gef.: 30,0

UV: Solvens: 1N HCl,

208 (4,54), 230 (4,53), 282 (3,96), 302 (S, 3,8)

2-Methyl-4-chlor-5-((4-(2-hydroxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,75 HCl; Solvat: 3,25 H₂O

Fp.: 157-167°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 78,9% d. Th.

C: ber.: 40,28, gef.: 40,8

H: ber.: 6,24, gef.: 5,9

Cl: ber.: 24,77, gef.: 24,5

Cl⁻: ber.: 18,17, gef.: 17,9

N: ber.: 13,05, gef.: 12,8

O: ber.: 15,65, gef.: 16,0

UV: Solvens: Ethanol,

214 (4,80), 230 (4,88), 286 (4,30), 305 (S, 4,09)

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-benzyloxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,8 HCl; Solvat: 1,5 H₂O

Fp.: 154-159°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 49,1% d. Th. (roh), 25,2% d. Th. (rein)

C: ber.: 46,22, gef.: 46,2

H: ber.: 4,82, gef.: 5,3

Cl: ber.: 5,68, gef.: 5,1

N: ber.: 11,23, gef.: 10,6

O: ber.: 8,98, gef.: 8,9

Br⁻: ber.: 23,06, gef.: 23,9

UV: Solvens: 0,1N HCl,

208 (4,67), 230 (4,54), 284 (3,96), 304 (S, 3,82)

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 Fumarat; Solvat: 2,75 H₂O

Fp.: 149-155°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 46,3% d. Th.

C: ber.: 48,52, gef.: 48,7

H: ber.: 5,87, gef.: 5,6

Cl: ber.: 5,51, gef.: 5,6

N: ber.: 10,88, gef.: 10,7
 O: ber.: 29,21, gef.: 29,4
 UV: Solvens: 0,1N HCl,
 200 (4,29), 210 (4,45), 230 (4,53), 286 (3,89), 302 (S, 3,59)

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino-3(2H)-pyridazinon
 Salz: 3,0 HCl; Solvat: 2,25 H₂O
 Fp.: 120–126°C, Umfällg: Ethanol, Diethyl-ether
 Ausbeute: 38,4 % d. Th.
 C: ber.: 38,33, gef.: 38,7
 H: ber.: 5,05, gef.: 4,6
 Cl: ber.: 25,15, gef.: 25,4
 Cl⁻: ber.: 18,89, gef.: 19,1
 N: ber.: 12,42, gef.: 12,4
 O: ber.: 8,93, gef.: 9,3
 F: ber.: 10,07, gef.: 9,6
 UV: Solvens: Ethanol,
 208 (4,44), 232 (4,51), 256 (4,20), 294 (3,95), 304 (S, 3,91)

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(3,5-dichlorphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino-3(2H)-pyridazinon
 Salz: 0,75 HCl; Solvat: 0,35 H₂O
 Fp.: 208–221°C, Umfällg.: Ethanol, Diethyl-ether
 Ausbeute: 50,3 % d. Th.
 C: ber.: 45,34, gef.: 45,2
 H: ber.: 4,80, gef.: 4,7
 Cl: ber.: 29,52, gef.: 30,0
 Cl⁻: ber.: 5,90, gef.: 6,3
 N: ber.: 15,55, gef.: 15,3
 O: ber.: 4,80, gef.: 4,7

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(3-chlorphenyl)piperazinyl)ethyl)amino-3(2H)-pyridazinon
 Salz: 1,25 HCl; Solvat: 0,4 H₂O
 Fp.: 211–219°C, chromatographisch gereinigt
 Ausbeute: 32,9 % d. Th.
 C: ber.: 46,93, gef.: 47,2
 H: ber.: 5,23, gef.: 5,3
 Cl: ber.: 26,48, gef.: 26,0
 Cl⁻: ber.: 10,19, gef.: 10,1
 N: ber.: 16,10, gef.: 16,3
 O: ber.: 10,19, gef.: 10,1

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-fluorphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino-3(2H)-pyridazinon
 Salz: 1,0 HBr; Solvat: 0,65 H₂O
 Fp.: 240–243°C, Umkrist.: Ethanol
 Ausbeute: 42,4 % d. Th.
 C: ber.: 44,54, gef.: 44,6
 H: ber.: 5,12, gef.: 5,2
 Cl: ber.: 7,73, gef.: 7,5
 N: ber.: 15,28, gef.: 15,0
 O: ber.: 5,76, gef.: 5,6
 F: ber.: 4,14, gef.: 3,6
 Br⁻: ber.: 17,43, gef.: 17,5
 UV: Solvens: 0,1N HCl,
 212 (S, 4,30), 230 (4,56), 288 (3,89), 304 (S, 3,78)

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(4-fluorphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino-3(2H)-pyridazinon
 Salz: 2,0 HCl; Solvat: 2,25 H₂O
 Fp.: 155–161°C, Umkrist.: Ethanol
 Ausbeute: 18,7 % d. Th.
 C: ber.: 42,60, gef.: 42,9
 H: ber.: 5,78, gef.: 5,3
 Cl: ber.: 22,19, gef.: 22,4
 Cl⁻: ber.: 14,79, gef.: 14,7
 N: ber.: 14,61, gef.: 14,8
 O: ber.: 10,85, gef.: 11,0
 F: ber.: 3,96, gef.: 3,6
 UV: Solvens: Ethanol,
 204 (4,34), 208 (4,34), 232 (4,54), 292 (3,93), 304 (S, 3,89)

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(4-nitrophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 0,7 HCl; Solvat: 0,1 H₂O

Fp.: 242–251°C; Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 10,7 % d. Th.

C: ber.: 48,60, gef.: 48,8

H: ber.: 5,25, gef.: 5,4

Cl: ber.: 14,34, gef.: 14,3

Cl⁻: ber.: 5,91, gef.: 5,5

N: ber.: 20,00, gef.: 19,8

O: ber.: 11,80, gef.: 11,7

UV: Solvens: Ethanol,

208 (4,28), 232 (4,47), 296 (3,81), 312 (3,83), 382 (4,13)

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(pyridyl-2)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,35 H₂O

Fp.: 222–229°C, Umkrist: Ethanol

Ausbeute: 36,6 % d. Th.

C: ber.: 44,89, gef.: 45,1

H: ber.: 5,58, gef.: 5,5

Cl: ber.: 24,85, gef.: 24,8

Cl⁻: ber.: 16,56, gef.: 16,7

N: ber.: 19,63, gef.: 19,6

O: ber.: 5,05, gef.: 5,0

2-t-Butyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,5 Fumarat; Solvat: 1,2 H₂O

Fp.: 220–224°C,

Ausbeute: 66,5 % d. Th.

C: ber.: 52,67, gef.: 52,5

H: ber.: 6,29, gef.: 6,3

Cl: ber.: 5,76, gef.: 5,9

N: ber.: 11,38, gef.: 11,4

O: ber.: 23,91, gef.: 23,9

UV: Solvens: 0,1N HCl,

212 (4,68), 230 (4,64), 282 (4,02), 312 (S, 3,68)

2-(Dimethylaminoethyl)-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 Fumarat; Solvat: 2,5 H₂O

Fp.: 110–115°C,

Ausbeute: 52,2 % d. Th.

C: ber.: 48,91, gef.: 49,1

H: ber.: 6,23, gef.: 5,9

Cl: ber.: 4,88, gef.: 5,0

N: ber.: 11,80, gef.: 11,8

O: ber.: 28,08, gef.: 28,2

UV: Solvens: 0,1N HCl,

210 (4,49), 232 (4,57), 282 (3,95), 309 (S, 3,81)

2-Hydroxyethyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,9 HCl; Solvat: 2,7 H₂O

Fp.: 130–141°C, Umkrist.: Aceton

Ausbeute: 47,3 % d. Th.

C: ber.: 40,17, gef.: 40,6

H: ber.: 6,09, gef.: 5,8

Cl: ber.: 24,34, gef.: 24,4

Cl⁻: ber.: 18,10, gef.: 18,3

N: ber.: 12,33, gef.: 12,6

O: ber.: 16,05, gef.: 16,4

UV: Solvens: Ethanol,

212 (4,58), 232 (4,54), 285 (4,00), 304 (S, 3,95)

2-Hydroxyethyl-4-chlor-5-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,75 HCl; Solvat: 2,0 H₂O

Fp.: 117–121°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 29,1 % d. Th.

C: ber.: 39,20, gef.: 39,2

H: ber.: 5,15, gef.: 4,5

Cl: ber.: 22,84, gef.: 23,2

Cl⁻: ber.: 16,75, gef.: 16,6

N: ber.: 12,03, gef.: 12,0
O: ber.: 10,99, gef.: 11,3
F: ber.: 9,79, gef.: 9,8
UV: Solvens: Ethanol,
206 (4,41), 234 (4,48), 256 (4,19), 294 (3,99), 304 (S, 3,95)

2-Phenyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,0 HBr; Solvat: 0,5 Ethanol, 1,0 H₂O

Fp.: 140–147°C, Umkrist: Ethanol

Ausbeute: 33,5% d. Th.

C: ber.: 51,30, gef.: 51,7
H: ber.: 5,74, gef.: 5,8
Cl: ber.: 6,31, gef.: 6,2
N: ber.: 12,46, gef.: 12,2
O: ber.: 9,97, gef.: 10,1
Br⁻: ber.: 14,22, gef.: 14,0

2-Methyl-4-chlor-5-(methyl-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,0 Fumarat; Solvat: 0,5 H₂O

Fp.: 169–173°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 6,1% d. Th.

C: ber.: 54,28, gef.: 54,0
H: ber.: 6,26, gef.: 6,2
Cl: ber.: 6,68, gef.: 6,6
N: ber.: 13,19, gef.: 13,5
O: ber.: 19,58, gef.: 19,3

2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-hydroxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,0 Fumarat; Solvat: 0,5 H₂O

Fp.: 175–181°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 69,1% d. Th.

C: ber.: 53,44, gef.: 52,7
H: ber.: 6,04, gef.: 6,3
Cl: ber.: 6,86, gef.: 6,9
N: ber.: 13,55, gef.: 13,7
O: ber.: 20,12, gef.: 20,4

2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-ethoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,4 HCl; Solvat: 2,2 H₂O

Fp.: 196–203°C,

Ausbeute: 48,1% d. Th.

C: ber.: 46,1, gef.: 45,8
H: ber.: 6,78, gef.: 6,5
Cl: ber.: 22,03, gef.: 22,5
Cl⁻: ber.: 15,55, gef.: 15,3
N: ber.: 12,80, gef.: 12,9
O: ber.: 12,28, gef.: 12,3

2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,0 Fumarat; Solvat: 0,5 H₂O

Fp.: 176–184°C,

Ausbeute: 40,0% d. Th.

C: ber.: 55,14, gef.: 54,7
H: ber.: 6,24, gef.: 6,2
Cl: ber.: 7,08, gef.: 7,3
N: ber.: 13,98, gef.: 14,1
O: ber.: 17,56, gef.: 17,7

UV: Solvens: 0,1N HCl,

208 (4,47), 232 (4,56), 290 (3,88), 302 (S, 3,84)

2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,0 Fumarat; Solvat: 1,0 H₂O

Fp.: 176–179°C, Umfällg.: Ethanol, Aceton

Ausbeute: 42,1% d. Th.

C: ber.: 51,41, gef.: 51,2
H: ber.: 5,69, gef.: 5,4
Cl: ber.: 6,90, gef.: 7,1
N: ber.: 13,63, gef.: 13,7

O: ber.: 18,68, gef.: 18,8
 F: ber.: 3,70, gef.: 3,8
 UV: Solvens: 0,1N HCl,
 204 (4,39), 232 (4,59), 290 (3,89), 305 (S, 3,86)

2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(4-fluorphenyl))piperazinyl-1)propyl)amino-3(2H)-pyridazinon

Salz: 3,0 HCl; Solvat: 1,5 H₂O
 Fp.: 132–139°C, Umkrist.: Aceton
 Ausbeute: 34,7 % d. Th.
 C: ber.: 41,88, gef.: 42,2
 H: ber.: 5,47, gef.: 5,6
 Cl: ber.: 27,47, gef.: 27,2
 Cl⁻: ber.: 20,60, gef.: 20,8
 N: ber.: 13,57, gef.: 13,7
 O: ber.: 7,75, gef.: 7,9
 F: ber.: 3,68, gef.: 3,4

2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-pyridyl-2))piperazinyl-1)propyl)amino-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,35 H₂O
 Fp.: 200–214°C, Umkrist.: Ethanol
 Ausbeute: 42,1 % d. Th.
 C: ber.: 46,19, gef.: 45,9
 H: ber.: 5,86, gef.: 5,7
 Cl: ber.: 24,06, gef.: 24,4
 Cl⁻: ber.: 16,04, gef.: 16,3
 N: ber.: 19,01, gef.: 19,1
 O: ber.: 4,89, gef.: 4,9

2-Methyl-4-chlor-5-((6-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)hexyl)amino-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl; Solvat: 1,5 H₂O
 Fp.: 160–175°C, Umkrist.: Ethanol
 Ausbeute: 38,0 % d. Th.
 C: ber.: 49,4, gef.: 50,3
 H: ber.: 7,16, gef.: 6,8
 Cl: ber.: 19,88, gef.: 19,4
 Cl⁻: ber.: 13,25, gef.: 13,1
 N: ber.: 13,09, gef.: 13,2
 O: ber.: 10,47, gef.: 10,3
 UV: Solvens: Ethanol,
 212 (4,46), 216 (S, 4,45), 234 (4,50), 286 (3,96), 304 (S, 3,87)

Beispiel 8

2-Methyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino-3(2H)-pyridazinon
 3,0g (0,00794 mol) 4-Chlor-2-methyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino-3(2H)-pyridazinon löst man in 10 ml absolutem Ethanol, gibt 1,38g (0,01 mol) Kaliumcarbonat und 0,3g Pd/C (10%ig) zu und hydriert bei Raumtemperatur bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und des anorganischen Materials engt man im Vakuum ein und erhält 2,5g 2-Methyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino-3(2H)-pyridazinon (91,7% d. Th.) als farblosen, kristallinen Rückstand, der in Isopropanol heiß gelöst und mit etherischer Salzsäure versetzt wird. Es fallen 2,0g (66,3% d. Th.) Hydrochlorid vom Fp. 237–245°C an; C 55,6%, H 7,0%, Cl (ges) 9,3%, Cl⁻ 9,3%, N 18,3%, O 9,8%.

Beispiel 9

4-((2-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino-3(2H)-pyridazinon
 1,66g (0,00312 mol) 6-Chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-pyridazinon werden in 100 ml Ethanol mit 0,0046 Mol NaOH und 100 mg 10%iger Palladium-Kohle bei 60°C 1 Stunde bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert; man filtriert vom Katalysator ab, engt ein und zieht mit heißem absolutem Alkohol aus, der sodann mit alkoholischer Salzsäure angesäuert wird. Es fallen 1,28g 2-Methyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino-3(2H)-pyridazinon (81,5% d. Th.) als farblos-kristallines Hydrochlorid vom Fp. 235–244°C (unter Zersetzung) an; C 40,3%, H 6,4%, Cl⁻ 24,3%, N 13,9%, O 15,0%.

In analoger Weise werden hergestellt:

4-((2-(4-(2-Hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,0 HBr;
 Fp.: 253–260°C, Umkrist.: Ethanol
 Ausbeute: 73,3 % d. Th.
 C: ber.: 48,49, gef.: 48,5
 H: ber.: 5,60, gef.: 5,8
 N: ber.: 17,67, gef.: 17,5
 O: ber.: 8,07, gef.: 8,4
 Br: ber.: 20,16, gef.: 20,1

2-Methyl-4-((2-(4-phenylpiperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinonSalz: 3,2 HCl; Solvat: 2,6 H₂O

Fp.: 225–230°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 59,7 % d. Th.

C: ber.: 42,81, gef.: 43,1

H: ber.: 6,64, gef.: 5,7

Cl⁻: ber.: 23,79, gef.: 24,0

N: ber.: 14,68, gef.: 14,9

O: ber.: 12,08, gef.: 12,3

UV: Solvens: Ethanol,

206 (4,33), 252 (4,08), 298 (4,16), 310 (S, 3,97)

2-Methyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl;

Fp.: 130–139°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 66 % d. Th.

C: ber.: 51,93, gef.: 51,7

H: ber.: 6,54, gef.: 6,6

Cl⁻: ber.: 17,03, gef.: 17,1

N: ber.: 16,82, gef.: 16,7

O: ber.: 7,69, gef.: 7,9

UV: Solvens: 1N HCl,

200 (3,81), 204 (3,88), 220 (4,14), 282 (S, 4,05), 296 (4,12)

2-Methyl-4-(ethyl-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinonSalz: 1,0 Fumarat; Solvat: 0,33 H₂O

Fp.: 140–144°C, Umfällg.: Ethanol, Diethyl-ether

Ausbeute: 46,3 % d. Th.

C: ber.: 58,41, gef.: 58,3

H: ber.: 6,86, gef.: 7,0

N: ber.: 14,19, gef.: 14,1

O: ber.: 20,53, gef.: 20,5

2-Methyl-4-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl;

Fp.: 235°C (Sbl), Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 49,4 % d. Th.

C: ber.: 52,58, gef.: 52,2

H: ber.: 6,83, gef.: 7,2

Cl⁻: ber.: 16,34, gef.: 16,6

N: ber.: 16,14, gef.: 16,0

O: ber.: 8,11, gef.: 8,0

UV: Solvens: 0,1N HCl,

214 (4,57), 224 (S, 4,55), 282 (4,03)

2-Methyl-4-((2-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinonSalz: 1,25 Fumarat; Solvat: 2 H₂O

Fp.: 161–164°C, Umkrist.: Aceton

Ausbeute: 70,1 % d. Th.

C: ber.: 53,52, gef.: 53,7

H: ber.: 6,74, gef.: 6,5

N: ber.: 13,00, gef.: 13,0

O: ber.: 26,73, gef.: 26,8

UV: Solvens: 0,1N HCl,

206 (4,35), 210 (4,34), 290 (4,15)

2-Methyl-4-((6-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl)hexyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 3,0 HCl;

Fp.: 225–228°C, Umfällg.: Ethanol, Diethyl-ether

Ausbeute: 32,3 % d. Th.

C: ber.: 47,75, gef.: 47,8

H: ber.: 6,23, gef.: 6,2

Cl⁻: ber.: 23,49, gef.: 23,1

N: ber.: 14,47, gef.: 15,5

O: ber.: 7,07, gef.: 7,4

2-Methyl-4-((2-(4-(2-ethoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl;

Fp.: 196–204°C,

Ausbeute: 66,4 % d. Th.
C: ber.: 53,03, gef.: 52,5
H: ber.: 6,79, gef.: 6,9
Cl⁻: ber.: 16,48, gef.: 16,3
N: ber.: 16,27, gef.: 16,2
O: ber.: 7,45, gef.: 8,0
UV: Solvens: 0,1N HCl,
208 (4,28), 227 (S, 4,02), 288 (4,05)

2-Methyl-4-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,25 HBr; Solvat: 3,2 H₂O
Fp.: 188–196°C,
Ausbeute: 32,3 % d. Th.
C: ber.: 35,88, gef.: 36,1
H: ber.: 5,61, gef.: 5,1
N: ber.: 12,31, gef.: 12,3
O: ber.: 14,62, gef.: 14,6
Br⁻: ber.: 31,59, gef.: 31,9
UV: Solvens: 1N HCl,
208 (4,46), 225 (S, 4,11), 288 (4,15), 304 (S, 4,01)

2-Methyl-4-((2-(4-(2,6-dimethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,6 H₂O
Fp.: 235–240°C, Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 47,7 % d. Th.
C: ber.: 53,67, gef.: 53,7
H: ber.: 7,16, gef.: 7,3
Cl⁻: ber.: 16,69, gef.: 16,4
N: ber.: 16,47, gef.: 16,5
O: ber.: 6,02, gef.: 6,0

2-Methyl-4-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,0 HCl; Solvat: 3,4 H₂O
Fp.: 124–133°C, Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 59,8 % d. Th.
C: ber.: 41,35, gef.: 41,8
H: ber.: 5,97, gef.: 5,9
Cl⁻: ber.: 14,92, gef.: 15,5
N: ber.: 13,40, gef.: 13,4
O: ber.: 13,46, gef.: 14,0
F: ber.: 10,90, gef.: 10,4
UV: Solvens: Ethanol,
204 (4,4), 258 (4,20), 300 (4,20), 312 (S, 4,05)

2-Methyl-4-((2-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 1,2 HCl;
Fp.: 240–248°C,
Ausbeute: 95,5 % d. Th.
C: ber.: 54,43, gef.: 54,4
H: ber.: 6,23, gef.: 6,4
Cl⁻: ber.: 11,34, gef.: 11,0
N: ber.: 18,67, gef.: 18,5
O: ber.: 4,27, gef.: 4,4
F: ber.: 5,06, gef.: 5,1

2-Methyl-4-((2-(4-(4-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,6 HCl; Solvat: 2,6 H₂O
Fp. 236–240°C, Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 81,7 % d. Th.
C: ber.: 43,17, gef.: 43,6
H: ber.: 6,35, gef.: 5,7
Cl⁻: ber.: 19,49, gef.: 19,9
N: ber.: 14,81, gef.: 15,1
O: ber.: 12,18, gef.: 12,3
F: ber.: 4,02, gef.: 3,4
UV: Solvens: Ethanol,
206 (4,28), 234 (4,03), 244 (4,03), 300 (4,18), 312 (S, 4,06)

2-t-Butyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HBr; Solvat: 0,1 H₂O

Fp.: 238–242°C, Umkrist.:

Ausbeute: 86,5 % d. Th.

C: ber.: 45,93, gef.: 46,1

H: ber.: 6,09, gef.: 6,2

N: ber.: 12,75, gef.: 12,5

O: ber.: 6,12, gef.: 6,4

Br⁻: ber.: 29,47, gef.: 28,8

UV: Solvens: 0,1N HCl,

206 (4,51), 225 (S, 4,24), 290 (4,20), 312 (S, 3,76)

2-t-Butyl-4-((2-(4-(3-trifluormethyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl;

Fp.: 194–198°C; Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 48,8 % d. Th.

C: ber.: 50,81, gef.: 50,9

H: ber.: 6,09, gef.: 6,2

Cl⁻: ber.: 14,28, gef.: 14,1

N: ber.: 14,11, gef.: 14,1

O: ber.: 3,22, gef.: 3,2

F: ber.: 11,48, gef.: 11,4

UV: Solvens: Ethanol,

206 (3,79), 260 (4,13), 298 (4,10)

2-(2-Dimethylaminoethyl)-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 3,0 HBr; Solvat: 1,5 H₂O

Fp.: 231–237°C, Umfällg.: Ethanol, Diethyl-ether

Ausbeute: 41,7 % d. Th. (roh), 34,8 % d. Th. (rein)

C: ber.: 37,63, gef.: 37,8

H: ber.: 5,71, gef.: 5,6

N: ber.: 12,54, gef.: 12,4

O: ber.: 8,35, gef.: 8,4

Br⁻: ber.: 35,76, gef.: 35,8

UV: Solvens: 0,1N HCl,

208 (4,43), 229 (S, 4,17), 285 (S, 4,26), 296 (4,28), 312 (S, 4,12)

2-Hydroxyethyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 3,15 HCl; Solvat: 3,4 H₂O

Fp.: 181–190°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 34,1 % d. Th.

C: ber.: 41,53, gef.: 41,6

H: ber.: 6,78, gef.: 6,5

Cl⁻: ber.: 20,32, gef.: 20,4

N: ber.: 12,74, gef.: 12,8

O: ber.: 18,63, gef.: 18,7

UV: Solvens: Ethanol,

210 (4,44), 300 (4,15), 312 (S, 3,95)

2-(2-Hydroxyethyl)-4-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,4 HCl; Solvat: 1,35 H₂O

Fp.: 121–129°C; Umkrist.: Aceton

Ausbeute: 84,1 % d. Th.

C: ber.: 43,61, gef.: 44,0

H: ber.: 5,41, gef.: 5,3

Cl⁻: ber.: 16,26, gef.: 16,3

N: ber.: 13,38, gef.: 13,6

O: ber.: 10,24, gef.: 10,4

F: ber.: 10,90, gef.: 10,4

UV: Solvens: Ethanol,

206 (4,34), 211 (S, 4,27), 260 (4,21), 300 (4,21), 312 (S, 4,06)

2-Methyl-4-((2-(4-(pyridyl-2)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,4 HCl; Solvat: 0,65 H₂O

Fp.: 235–237°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 89 % d. Th.

C: ber.: 46,67, gef.: 46,7

H: ber.: 6,29, gef.: 6,2

Cl⁻: ber.: 20,66, gef.: 20,6

N: ber.: 20,41, gef.: 20,1
O: ber.: 6,41, gef.: 6,4
UV: Solvens: Ethanol,
204 (4,10), 252 (4,26), 300 (4,26)

4-((3-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,1 H₂O
Fp.: 245–256°C,
Ausbeute: 81,9% d. Th.
C: ber.: 51,61, gef.: 51,4
H: ber.: 6,55, gef.: 6,6
Cl⁻: ber.: 17,10, gef.: 17,1
N: ber.: 16,72, gef.: 16,7
O: ber.: 8,02, gef.: 8,0

4-((3-(4-(2-Ethoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,1 HCl;
Fp.: 258–269°C,
Ausbeute: 20,3% d. Th.
C: ber.: 50,99, gef.: 50,9
H: ber.: 6,89, gef.: 6,7
Cl⁻: ber.: 16,64, gef.: 17,0
N: ber.: 15,65, gef.: 15,7
O: ber.: 9,83, gef.: 9,9

2-Methyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,85 HCl;
Fp.: 238–246°C, Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 86,2% d. Th.
C: ber.: 47,87, gef.: 47,5
H: ber.: 6,67, gef.: 6,8
Cl⁻: ber.: 21,20, gef.: 21,1
N: ber.: 14,69, gef.: 14,7
O: ber.: 9,57, gef.: 9,8

2-Methyl-4-((3-(4-(2-hydroxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 1,0 Fumarat;
Fp.: 176–180°C, Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 21,9% d. Th.
C: ber.: 57,25, gef.: 57,7
H: ber.: 6,48, gef.: 6,8
N: ber.: 14,51, gef.: 14,2
O: ber.: 21,55, gef.: 21,0

2-Methyl-4-((3-(4-(2-ethoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,8 HCl; Solvat: 1,75 H₂O
Fp.: 202–205°C
Ausbeute: 97,3% d. Th.
C: ber.: 48,59, gef.: 48,5
H: ber.: 7,24, gef.: 7,1
Cl⁻: ber.: 19,12, gef.: 19,4
N: ber.: 13,49, gef.: 13,5
UV: Solvens, 0,1N HCl,
206 (4,35), 296 (4,15), 312 (S, 3,92)

2-Methyl-4-((3-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 1,1 HCl;
Fp.: 232–238°C,
Ausbeute: 97,2% d. Th.
C: ber.: 56,08, gef.: 56,1
H: ber.: 6,56, gef.: 6,7
Cl⁻: ber.: 10,12, gef.: 10,2
N: ber.: 18,17, gef.: 18,1
O: ber.: 4,15, gef.: 4,2
F: ber.: 4,93, gef.: 4,7

2-Methyl-4-((3-(4-(4-fluorophenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,45 H₂O
Fp.: 210–212°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 84,4 % d. Th.
C: ber.: 50,70, gef.: 50,9
H: ber.: 6,36, gef.: 6,4
Cl: ber.: 16,63, gef.: 16,9
Cl⁻: ber.: 16,63, gef.: 16,9
N: ber.: 16,42, gef.: 16,9
O: ber.: 5,44, gef.: 5,6
F: ber.: 4,46, gef.: 4,3

2-Methyl-4-((3-(4-(pyridyl-2)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,6 H₂O

Fp.: 214–219°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 97,1 % d. Th.

C: ber.: 49,54, gef.: 50,1
H: ber.: 6,65, gef.: 7,0
Cl: ber.: 17,20, gef.: 16,6
Cl⁻: ber.: 17,20, gef.: 16,6
N: ber.: 20,39, gef.: 19,9
O: ber.: 6,21, gef.: 6,4

4-((4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 3,0 HCl; Solvat: 0,38 H₂O

Fp.: 170–182°C,

Ausbeute: 79,6 % d. Th.

C: ber.: 48,21, gef.: 48,2
H: ber.: 6,54, gef.: 6,4
Cl: ber.: 22,39, gef.: 22,3
Cl⁻: ber.: 22,39, gef.: 22,3
N: ber.: 14,79, gef.: 14,7
O: ber.: 8,04, gef.: 8,0

2-Methyl-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,25 H₂O

Fp.: 193–202°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 76,7 % d. Th.

C: ber.: 53,51, gef.: 53,2
H: ber.: 7,07, gef.: 7,3
Cl⁻: ber.: 15,80, gef.: 15,8
N: ber.: 15,60, gef.: 15,3
O: ber.: 8,02, gef.: 7,8

5-((2-(4-(3-Trifluorphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 3,0 HCl; Solvat: 0,3 H₂O

Fp.: 197–205°C; Umkrist.: Aceton

Ausbeute: 66,9 % d. Th.

C: ber.: 42,35, gef.: 42,7
H: ber.: 4,93, gef.: 4,9
Cl: ber.: 22,06, gef.: 21,5
Cl⁻: ber.: 22,06, gef.: 21,5
N: ber.: 14,53, gef.: 14,8
O: ber.: 4,31, gef.: 4,5
F: ber.: 11,82, gef.: 11,6

2-Methyl-5-((2-(4-phenylpiperazinyl)-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 3,25 HCl; Solvat: 1,15 H₂O

Fp.: 251–256°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 76,2 % d. Th.

C: ber.: 45,11, gef.: 44,9
H: ber.: 6,36, gef.: 5,8
Cl: ber.: 25,46, gef.: 25,9
Cl⁻: ber.: 25,46, gef.: 25,9
N: ber.: 15,47, gef.: 15,7
O: ber.: 7,60, gef.: 7,7

UV: Solvens: Ethanol,

204 (S, 4,59), 208 (4,62), 230 (4,66), 252 (S, 4,23), 284 (4,23)

2-Methyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl)-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,0 HCl; Solvat: 0,4 H₂O

Fp.: 237–245°C,

Ausbeute: 91,7 % d. Th.

C: ber.: 55,85, gef.: 55,6
H: ber.: 6,98, gef.: 7,0
Cl: ber.: 9,16, gef.: 9,3
Cl⁻: ber.: 9,16, gef.: 9,3
N: ber.: 18,09, gef.: 18,3
O: ber.: 9,92, gef.: 9,8

2-Methyl-5-((2-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 1,5 Fumarat; Solvat: 0,5 H₂O

Fp.: 176–178°C, Umkrist.: Aceton

Ausbeute: 84,1 % d. Th.

C: ber.: 55,55, gef.: 55,6
H: ber.: 6,34, gef.: 6,5
N: ber.: 12,96, gef.: 12,8
O: ber.: 25,16, gef.: 25,1

UV: Solvens: 0,1N HCl,
198 (4,34), 212 (4,53), 224 (4,53), 280 (4,01)

2-Methyl-5-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 1,0 Fumarat

Fp.: 183–185°C, Umkrist.: Aceton

Ausbeute: 76,8 % d. Th.

C: ber.: 58,34, gef.: 58,0
H: ber.: 6,60, gef.: 6,8
N: ber.: 14,79, gef.: 14,7
O: ber.: 20,27, gef.: 20,5

UV: Solvens: 0,1N HCl,
210 (4,5), 288 (4,02), 304 (S, 3,83)

2-Methyl-5-(ethyl-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 3,0 HCl; Solvat: 3,0 H₂O

Fp.: 125–130°C, Umfällg.: Isopropanol, Diethyl-ether

Ausbeute: 62,3% d. Th.

C: ber.: 44,91, gef.: 44,8
H: ber.: 7,16, gef.: 6,8
Cl: ber.: 19,88, gef.: 19,6
Cl⁻: ber.: 19,88, gef.: 19,7
N: ber.: 13,09, gef.: 13,1
O: ber.: 14,96, gef.: 15,7

2-Methyl-5-((2-(4-(2-ethoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 1,0 Fumarat; Solvat: 0,6 H₂O

Fp.: 175–178°C,

Ausbeute: 64,8 % d. Th.

C: ber.: 57,04, gef.: 56,8
H: ber.: 6,70, gef.: 6,7
N: ber.: 14,46, gef.: 14,5
O: ber.: 21,80, gef.: 22,0

UV: Solvens: 1N HCl,
208 (4,51), 224 (4,51), 276 (4,02)

2-Methyl-5-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 3,15 HBr; Solvat: 1,3 H₂O

Fp.: 190–198°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 44,2 % d. Th.

C: ber.: 33,60, gef.: 33,7
H: ber.: 4,77, gef.: 4,8
N: ber.: 11,52, gef.: 11,5
O: ber.: 8,69, gef.: 8,7
Br⁻: ber.: 41,42, gef.: 41,3

UV: Solvens: 1N HCl,
210 (4,63), 224 (4,53), 280 (4,03)

2-Methyl-4-((2-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 1,5 Fumarat;

Fp.: 178–182°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 93,0 % d. Th.

C: ber.: 57,48, gef.: 57,8
H: ber.: 6,23, gef.: 6,2
N: ber.: 13,96, gef.: 13,9
O: ber.: 22,33, gef.: 22,4

2-Methyl-5-((2-(4-(2,6-dimethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl; Solvat: 2,1 H₂O

Fp.: 260°C (Sbl); Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 73,7% d. Th.

C: ber.: 50,46, gef.: 51,0
H: ber.: 7,40, gef.: 7,4
Cl⁻: ber.: 15,69, gef.: 15,2
N: ber.: 15,49, gef.: 15,1
O: ber.: 10,97, gef.: 11,3

UV: Solvens: Ethanol

206 (4,26), 214 (4,35), 224 (4,38), 232 (4,38), 280 (3,88)

2-Methyl-4-((2-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,5 Fumarat

Fp.: 167–169°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 92% d. Th.

C: ber.: 54,65, gef.: 54,5
H: ber.: 5,58, gef.: 5,8
N: ber.: 13,85, gef.: 13,9
O: ber.: 22,16, gef.: 22,4
F: ber.: 3,76, gef.: 3,3

2-Methyl-5-((2-(4-(4-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 3,0 HCl; Solvat: 0,7 H₂O

Fp.: 162–168°C; Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 73,5% d. Th.

C: ber.: 45,05, gef.: 45,5
H: ber.: 5,87, gef.: 5,7
Cl⁻: ber.: 23,46, gef.: 22,9
N: ber.: 15,45, gef.: 15,6
O: ber.: 6,00, gef.: 6,3
F: ber.: 4,19, gef.: 4,0

UV: Solvens: Ethanol

208 (4,40), 218 (4,39), 230 (4,50), 286 (3,94)

2-Methyl-5-((2-(4-(pyridyl-2)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 3,0 HCl; Solvat: 0,5 H₂O

Fp.: 260°C (Sbl); Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 80,9% d. Th.

C: ber.: 44,40, gef.: 44,4
H: ber.: 6,06, gef.: 6,1
Cl: ber.: 24,58, gef.: 24,4
N: ber.: 19,42, gef.: 19,5
O: ber.: 5,55, gef.: 5,6

2-t-Butyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-2(2H)-pyridazinon

Salz: 1,5 Fumarat;

Fp.: 173–177°C

Ausbeute: 79,2% d. Th.

C: ber.: 57,95, gef.: 57,6
H: ber.: 6,66, gef.: 6,7
N: ber.: 12,51, gef.: 12,4
O: ber.: 22,87, gef.: 23,3

UV: Solvens: 0,1 N HCl

210 (4,48), 226 (4,50), 276 (4,05)

2-t-Butyl-5-((2-(4-(3-trifluormethyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 3,0 HCl; Solvat: 0,25 H₂O

Fp.: 228–230°C; Umkrist.: Aceton

Ausbeute: 77,2% d. Th.

C: ber.: 46,94, gef.: 47,0
H: ber.: 5,91, gef.: 5,9

Cl⁻: ber.: 19,79, gef.: 19,7
N: ber.: 13,03, gef.: 13,2
O: ber.: 3,72, gef.: 3,8
F: ber.: 10,61, gef.: 10,4
UV: Solvens: Ethanol
210 (S, 4,43), 222 (S, 4,50), 230 (4,53), 258 (4,23), 278 (S, 4,05)

2-(2-Dimethylaminoethyl)-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,1 HBr; Solvat: 0,1 H₂O
Fp.: 236–246°C, Umkrist.: Isopropanol
Ausbeute: 42,4% d. Th.
C: ber.: 44,08, gef.: 44,1
H: ber.: 6,04, gef.: 6,4
N: ber.: 14,69, gef.: 14,5
O: ber.: 5,87, gef.: 5,9
Br⁻: ber.: 29,32, gef.: 29,1

2-Hydroxyethyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 3,0 HCl; Solvat: 0,6 H₂O
Fp.: 190–200°C, Umkrist.: Ethanol
Ausbeute: 70,2% d. Th.
C: ber.: 46,23, gef.: 46,4
H: ber.: 6,37, gef.: 6,2
Cl: ber.: 21,55, gef.: 21,2
N: ber.: 14,19, gef.: 14,0
O: ber.: 11,67, gef.: 11,5

2-(2-Hydroxyethyl)-5-((2-(4-(3-trifluormethyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 2,15 HCl; Solvat: 1,05 H₂O
Fp.: 190–194°C, Umkrist.: Aceton
Ausbeute: 88,2% d. Th.
C: ber.: 44,86, gef.: 44,9
H: ber.: 5,60, gef.: 5,3
Cl⁻: ber.: 14,98, gef.: 15,3
N: ber.: 13,77, gef.: 14,0
O: ber.: 9,59, gef.: 9,8
F: ber.: 11,20, gef.: 10,7
UV: Solvens: Ethanol
212 (4,33), 218 (4,31), 232 (4,35), 258 (4,14), 294 (3,91)

2-Phenyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 1,0 HBr; Solvat: 0,1 H₂O
Fp.: 272–276°C,
Ausbeute: 85,4% d. Th.
C: ber.: 56,58, gef.: 56,8
H: ber.: 5,60, gef.: 5,9
N: ber.: 14,34, gef.: 14,3
O: ber.: 6,88, gef.: 7,3
Br⁻: ber.: 16,37, gef.: 16,4

2-Methyl-5-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 3,0 HCl; Solvat: 1,45 H₂O
Fp.: 241–248°C, Umfällig.: Ethanol, Aceton
Ausbeute: 61,7% d. Th.
C: ber.: 46,29, gef.: 46,1
H: ber.: 6,52, gef.: 6,8
Cl⁻: ber.: 21,58, gef.: 21,6
N: ber.: 14,21, gef.: 14,3
O: ber.: 11,20, gef.: 11,2
UV: Solvens: Ethanol
212 (4,56), 218 (S, 4,51), 230 (4,51), 264 (4,01)

1-Methyl-5-((3-(4-(2-ethoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Salz: 3,25 HCl; Solvat: 3,1 H₂O
Fp.: 218–227°C
Ausbeute: 65,4% d. Th.
C: ber.: 45,05, gef.: 44,9
H: ber.: 7,28, gef.: 7,1

Cl⁻: ber.: 20,58, gef.: 20,6
N: ber.: 12,51, gef.: 12,6
O: ber.: 14,57, gef.: 14,8
UV: Solvens: 0,1N HCl
212 (4,49), 228 (4,46), 280 (3,98)

2-Methyl-4-((3-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,0 Fumarat

Fp.: 194–197°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 94,6% d. Th.

C: ber.: 60,38, gef.: 60,4
H: ber.: 6,83, gef.: 7,0
N: ber.: 15,31, gef.: 15,1
O: ber.: 17,49, gef.: 17,2

2-Methyl-5-((3-(4-(4-fluorphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 3,0 HCl; Solvat: 0,9 H₂O

Fp.: 176–181°C; Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 76,8% d. Th.

C: ber.: 45,90, gef.: 46,1
H: ber.: 5,97, gef.: 6,3
Cl⁻: ber.: 22,59, gef.: 22,4
N: ber.: 14,87, gef.: 15,1
O: ber.: 6,03, gef.: 6,6
F: ber.: 4,03, gef.: 3,5

2-Methyl-5-((3-(4-(pyridyl-2)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 3,0 HCl;

Fp.: 232–239°C; Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 70,6% d. Th.

C: ber.: 46,64, gef.: 46,8
H: ber.: 6,22, gef.: 6,3
Cl: ber.: 24,29, gef.: 23,9
Cl⁻: ber.: 24,29, gef.: 23,9
N: ber.: 19,20, gef.: 19,4
O: ber.: 3,65, gef.: 3,6

2-Methyl-5-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 3,0 HCl; Solvat: 1,0 H₂O

Fp.: 168–176°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 66,8% d. Th.

C: ber.: 48,15, gef.: 47,6
H: ber.: 6,87, gef.: 6,8
Cl⁻: ber.: 21,32, gef.: 14,0
O: ber.: 9,62, gef.: 9,4

2-Methyl-5-((6-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl)hexyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 3,0 HCl; Solvat: 0,15 H₂O

Fp.: 174–185°C, Umfällg.: Ethanol, Diethyl-ether

Ausbeute: 79,2% d. Th.

C: ber.: 51,65, gef.: 51,7
H: ber.: 7,15, gef.: 7,2
Cl⁻: ber.: 20,79, gef.: 20,4
N: ber.: 13,69, gef.: 13,6
O: ber.: 6,72, gef.: 6,7

Beispiel 10

5-Methoxy-2-methyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

4,2 g (0,011 mol) 5-Chlor-2-methyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon werden in Methanol, in dem 0,010 mol Natriummethylat gelöst sind, 50 Stunden unter Rückfluß erhitzt, sodann im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen, wobei 1,6 g 5-Methoxy-2-methyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon (38,9% d. Th.) ausfallen. Man saugt ab, trocknet, löst in Aceton und überführt durch Zugabe von Fumarsäure bei Rückflußtemperatur in 1,50 g (24,5% d. Th.) Fumaratsalz, Fp.: 144–148°C; C 54,0%, H 6,1%, N 12,5%, O 27,4%; UV in 0,1 N HCl: 208 (4,42), 226 (S, 4,22), 300 (4,47).

Beispiel 11

5-Chlor-4-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

4,25 g (0,0093 mol) 2-t-Butyl-5-chlor-4-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon rührt man mit 50 ml konzentrierter wässriger Salzsäure bei Raumtemperatur 72 Stunden lang, stellt basisch und extrahiert 3mal mit Chloroform, engt die organische Phase ein, trocknet mit Natriumsulfat und reibt den Rückstand mit Aceton an. Die kristalline

Fällung von 5-Chlor-4-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon wiegt 2,40 g (47,7% d. Th.). Man überführt durch Auflösen in 100 ml heißem absoluten Alkohol und Zugabe von etherischer Salzsäure in 2,20 g (46,7% d. Th.) Dihydrochlorid vom Fp. 220–223°C; C 40,6%, H 4,2%, Cl(ges) 21,1%, Cl⁻ 14,2%, F 11,5%, N 13,9%, O 8,7%, UV in 0,1 N HCl: 208 (4,42), 226 (S, 4,22), 300 (4,47).

Die folgende Substanz wird in analoger Weise hergestellt:

4-Chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,5 Fumarat; Solvat: 2,0 H₂O

Fp.: 211–213°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 58,5% d. Th.

C: ber.: 48,13, gef.: 48,3

H: ber.: 5,62, gef.: 5,4

Cl: ber.: 6,18, gef.: 5,6

N: ber.: 12,20, gef.: 12,4

O: ber.: 27,87, gef.: 28,3

UV: Solvens: 0,1 N HCl

210 (4,38), 228 (4,42), 280 (3,81), 304 (3,72)

Beispiel 12

2-Methyl-6-chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

6,0 g (0,0159 mol) feinverriebenes 6-Chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon werden in 100 ml 2 n NaOH suspendiert und bei 60°C mit 1,51 ml Dimethylsulfat (0,0159 mol) 2 Stunden gerührt und dann abgekühlt; man extrahiert mehrmals mit Chloroform, trocknet die organische Phase und engt ein. Aus dem öligen Rückstand kristallisieren über Nacht 3,50 g (56,2% d. Th.) unreines 2-Methyl-6-chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, das durch präparative Chromatographie an Kieselgel (Waters PrepPak) gereinigt wird. Die Reifraktion wird in Isopropanol gelöst und mit etherischer Salzsäure versetzt und gibt 0,85 g (11,2% d. Th.) weißes, kristallines Dihydrochlorid, Fp. 218–229°C; C 40,6%, H 4,2%, Cl(ges) 21,1%, Cl⁻ 14,2%, F 11,5%, N 13,9%, O 8,7%.

Beispiel 13

6-Chlor-2-ethyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

1,80 g (0,00474 mol) feinverriebenes 6-Chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon suspendiert man in 80 ml 2 n NaOH, fügt 1,8 ml (0,014 mol) Ethyljodid zu und rührt bei Raumtemperatur 90 Minuten; danach fügt man erneut 1,8 ml Ethyljodid zu und rührt weitere 2 Stunden. Man dampft das Lösungsmittel ab, nimmt in Wasser auf und extrahiert mit Chloroform. Aus der getrockneten organischen Phase bleibt beim Einengen ein braunes Öl zurück, das beim Lösen in Ethanol und Versetzen mit ethanolischer Salzsäure 0,70 g (30,6% d. Th.) reines Dihydrochlorid von 6-Chlor-2-ethyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, Fp. 202–207°C, als weiße kristalline Substanz ergibt; C 49,4%, H 6,4%, Cl(ges) 21,8%, Cl⁻ 14,6%, N 14,3%, O 7,7%.

Beispiel 14

6-Chlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

4,00 g (0,00985 mol) 6-Chlor-3-methoxy-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-pyridazin werden in 40 ml Eisessig gelöst und mit 40 ml 63%iger HBr versetzt. Man kocht 2 Stunden unter Rückfluß, versetzt mit 200 ml Wasser, neutralisiert mit 30%iger KOH auf pH 6 und saugt die ausgefallene Substanz ab und wäscht gut mit Wasser. Man erhält 3,85 g (99,7% d. Th.) 6-Chlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, reinigt durch Umkristallisieren aus Ethanol unter Zugabe von Kohle, fügt sogleich zur Lösung ethanolische Salzsäure zu und erhält 3,26 g (68,7% d. Th.) reines Dihydrochlorid, Fp. 247–252°C; C 47,2%, H 6,0%, Cl(ges) 21,9%, Cl⁻ 14,6%, N 14,4%, O 10,0%.

Die zur Durchführung des angeführten Beispiels erforderlichen Ausgangsverbindungen werden wie nachstehend angeführt hergestellt:

6-Chlor-3-methoxy-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)pyridazin

3,28 g (0,008 mol) 3,6-Dichlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl)butyl)amino)pyridazin und 0,32 g (0,008 mol) Natriummethylat werden in 150 ml Methanol 144 Std. bei 50°C gerührt. Anschließend engt man im Vakuum ein, löst den Rückstand in Chloroform und schüttelt mit Wasser aus. Man dampft das Lösungsmittel ab, löst in Ether, filtriert klar und fällt mit etherischer HCl das Hydrochlorid von 6-Chlor-3-methoxy-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)pyridazin, 3,14 Äqu. HCl) vom Fp.: 139–150°C, Ausbeute: 91,1% d. Th.

3,6-Dichlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)pyridazin
9,25 g (0,050 mol) 3,4,6-Trichlorpyridazin werden mit 6,90 g (0,050 mol) wasserfreiem gepulvertem Kaliumcarbonat und 13,15 g (0,050 mol) 1-(4-Aminobutyl)-4-(2-methoxyphenyl)piperazin in 1350 ml trockenem Acetonitril 96 Stunden, bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Den Rückstand nimmt man in Ethanol auf und fällt mit etherischer HCl das Trihydrochlorid von 3,6-Dichlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)pyridazin vom Fp.: 115–170°C; Ausbeute: 54,2% d. Th.

Die nachfolgenden Verbindungen werden in analoger Weise hergestellt:

6-Chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,1 HCl; Solvat: 1,16 H₂O

Fp.: 241–247°C

Ausbeute: 86,8% d. Th.

C: ber.: 44,26, gef.: 44,6

H: ber.: 5,77, gef.: 5,3

Cl: ber.: 23,82, gef.: 23,7

Cl⁻: ber.: 16,14, gef.: 16,1

N: ber.: 15,18, gef.: 15,1

O: ber.: 10,96, gef.: 10,9

2-Methyl-6-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,05 H₂O

Fp.: 232–237°C;

Ausbeute: 63,0% d. Th.

C: ber.: 47,79, gef.: 47,8

H: ber.: 5,82, gef.: 5,8

Cl: ber.: 23,67, gef.: 23,5

Cl⁻: ber.: 15,83, gef.: 15,8

N: ber.: 15,48, gef.: 15,4

O: ber.: 7,24, gef.: 7,2

6-Chlor-4-((2-(4-(2-iso-propoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1,0 HBr; Solvat: 0,3 H₂O

Fp.: 280–295°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 12,7% d. Th.

C: ber.: 47,12, gef.: 48,1

H: ber.: 5,82, gef.: 6,0

Cl: ber.: 7,41, gef.: 6,6

N: ber.: 14,64, gef.: 14,6

O: ber.: 7,70, gef.: 8,0

Br⁻: ber.: 16,71, gef.: 16,7

UV: Solvens: 1 N HCl

210 (4,48), 234 (S, 4,08), 246 (S, 3,94), 288 (4,13), 309 (S, 3,82)

6-Chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,35 H₂O

Fp.: 267–275°C;

Ausbeute: 88,1% d. Th.

C: ber.: 47,30, gef.: 47,2

H: ber.: 5,89, gef.: 5,8

Cl: ber.: 23,27, gef.: 23,1

Cl⁻: ber.: 15,51, gef.: 15,5

N: ber.: 15,32, gef.: 15,3

O: ber.: 8,23, gef.: 8,2

6-Chlor-4-((3-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HBr; Solvat: 3,5 H₂O

Fp.: 191–195°C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 81,3% d. Th.

C: ber.: 37,08, gef.: 37,3

H: ber.: 5,72, gef.: 5,2

Cl: ber.: 7,75, gef.: 5,5

N: ber.: 11,35, gef.: 11,4

O: ber.: 14,27, gef.: 14,7

Br⁻: ber.: 25,91, gef.: 25,9

UV: Solvens: 1 N HCl

206 (4,6), 226 (S, 4,19), 288 (4,28), 09 (S, 4,03)

2-Methyl-6-chlor-3-(4-(4-(2-ethoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl

Fp.: 211–215°C; Ausbeute: 7,9% d. Th.

C: ber.: 50,17, gef.: 50,3

H: ber.: 6,32, gef.: 6,4

Cl: ber.: 22,21, gef.: 21,9

Cl⁻: ber.: 14,81, gef.: 14,6

N: ber.: 14,63, gef.: 14,5

O: ber.: 6,68, gef.: 7,1

6-Chlor-2-methyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl

Fp.: 218–229°C

Ausbeute: 14,5% d. Th.

C: ber.: 47,62, gef.: 47,1

H: ber.: 6,23, gef.: 6,0

Cl: ber.: 22,19, gef.: 22,7

Cl⁻: ber.: 14,80, gef.: 15,0

N: ber.: 14,61, gef.: 14,7

O: ber.: 9,35, gef.: 9,5

6-Chlor-2-ethyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl; Solvat: 0,35 H₂O

Fp.: 202–207°C

Ausbeute: 30,6% d. Th.

C: ber.: 49,51, gef.: 49,4

H: ber.: 6,38, gef.: 6,4

Cl: ber.: 21,92, gef.: 21,8

Cl⁻: ber.: 14,62, gef.: 14,6

N: ber.: 14,44, gef.: 14,3

O: ber.: 7,75, gef.: 7,7

6-Chlor-2-hydroxyethyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2,0 HCl; Solvat: 1,0 H₂O

Fp.: 168–175°C

Ausbeute: 25,8% d. Th.

C: ber.: 46,84, gef.: 47,5

H: ber.: 6,29, gef.: 5,8

Cl: ber.: 20,74, gef.: 20,5

Cl⁻: ber.: 13,83, gef.: 13,9

N: ber.: 13,66, gef.: 13,5

Beispiel A

Bestimmung der Affinität von Verbindungen der Formel I zu Alpha₁-Adrenozeptoren.

Die Affinität von Verbindungen der allgemeinen Formel I zu Alpha₁-Adrenozeptoren wurde nach der von R. S. Williams, D. F. Dukes und R. F. Lefkowitz im J. Cardiovasc. Pharmacol 3, 522–531 (1981) beschriebenen Methode festgestellt. Nach dieser Methode mißt man die kompetitive Verdrängung von tritiiertem Prazosin (2-(4-(2-Furoyl)-1-piperazinyl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin) an Rattenherzmembranen durch die Testsubstanzen und ermittelt als IC₅₀ (50% inhibition concentration) diejenige Konzentration, welche eine 50%ige Hemmung der spezifischen Bindung des tritiierten Prazosins an die Alpha₁-Adrenozeptoren in Rattenherzmembranen bewirkt.

Aus den IC₅₀-Werten wurden die konzentrationsunabhängigen Inhibitorkonstanten K_i-Alpha₁ entsprechend den Angaben von Y. Cheng und H. W. Prusoff in Biochem. Pharmacol. 22, 3099–3108 (1973) ermittelt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Inhibitionskonstanten am Alpha-1-Adrenoceptor:

2-Methyl-5-brom-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 1,33

2-Methyl-4-brom-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 5,88

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 1,51

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 7,57

2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 32,2

2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 3,48

2-Methyl-4-chlor-5-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 6,05

2-Methyl-5-chlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 2,15

5-Chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 2,95

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-phenylpiperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 86,7

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 6,01

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 22,4

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-benzyloxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 2,54

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 2,55

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 1,21

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 47,3

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

K_i = 2,51

2-t-Butyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 42,2
 2-(2-Dimethylaminoethyl)-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 15,8
 2-Hydroxyethyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 2,42
 2-Methyl-5-chlor-4-(methyl-(3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 12,9
 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-hydroxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 5,34
 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-ethoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 4,99
 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 4,45
 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 4,89
 4-Chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 5,43
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-phenylpiperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 4,05
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 31,4
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 6,98
 2-Methyl-4-chlor-5-(ethyl-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 37,1
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-ethoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 7,59
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 15,4
 2-Methyl-4-chlor-5-((4-(2-hydroxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 20,8
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-benzyloxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 2,0
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 6,27
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 94,2
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 28,2
 2-t-Butyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 12,8
 2-(Dimethylaminoethyl)-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 17,3
 2-Hydroxyethyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 10,8
 2-Phenyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 4,48
 2-Methyl-4-chlor-5-(methyl-(3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 3,55
 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-hydroxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 4,33
 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-ethoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 3,78
 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 31,4
 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 32,8
 2-Methyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 190,0
 4-((2-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 42,2
 4-((2-(4-(2-Hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 84,0
 2-Methyl-4-((2-(4-phenylpiperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 90,3
 2-Methyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 15,7

2-Methyl-4-(ethyl-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 68,0
 2-Methyl-4-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 73,6
 2-Methyl-4-((2-(4-(2-ethoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 13,6
 2-Methyl-4-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 65,5
 2-Methyl-4-((2-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 21,4
 2-t-Butyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 60,8
 2-Hydroxyethyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 17,7
 4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 26,1
 4-((3-(4-(2-Ethoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 13,0
 2-Methyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 24,7
 2-Methyl-4-((3-(4-(2-Hydroxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 20,9
 2-Methyl-4-((3-(4-(2-ethoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 13,6
 2-Methyl-4-((3-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 30,2
 4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 4,64
 2-Methyl-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 11,8
 2-Methyl-5-((2-(4-phenylpiperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 157,0
 2-Methyl-5-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 82,6
 2-Methyl-5-(ethyl-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 20,6
 2-Methyl-5-((2-(4-(2-ethoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 103,0
 2-Methyl-5-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 65,8
 2-Methyl-5-((2-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 48,4
 2-Methyl-4-((2-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 89,4
 2-t-Butyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 6,03
 2-Hydroxyethyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 128,0
 2-Phenyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 61,6
 2-Methyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 40,5
 2-Methyl-5-((3-(4-(2-ethoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 23,3
 2-Methyl-4-((3-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 49,3
 2-Methyl-5-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 5,38
 2-Methyl-5-methoxy-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 7,83
 4-Chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 5,43
 6-Chlor-2-methyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 11,0
 6-Chlor-2-ethyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 18,0
 6-Chlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 3,34

6-Chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 12,8
 2-Methyl-6-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 5,63
 6-Chlor-4-((2-(4-(2-iso-propoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 10,0
 6-Chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 11,0
 6-Chlor-4-((3-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 7,49
 2-Methyl-6-chlor-3-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 6,5
 6-Chlor-2-hydroxyethyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 9,6
 Vergleichssubstanz:
 6-(3-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-1,3-di-methyluracil (URAPIDIL)
 Ki = 110,0

Beispiel B

Bestimmung der Affinität von Verbindungen der Formel I zu 5-HT-1A-Rezeptoren.

Die Affinität von Verbindungen der allgemeinen Formel I zu 5-HT-1A-Rezeptoren wurde nach der von H. Gozlan, S. Elmestikawy, L. Pichat, J. Glowinski und M. Hamon in *Nature* 305, 140-142 (1983) beschriebenen Methode bestimmt. Nach dieser Methode mißt man die kompetitive Verdrängung von tritiiertem 8-OH-DPAT (8-Hydroxy-(di-n-propylamino)tetralin) an Rattenhirnmembranen durch die Testsubstanzen und ermittelt als IC₅₀ (50% inhibition concentration) diejenige Konzentration, welche eine 50%ige Hemmung der spezifischen Bindung des tritiierten 8-OH-DPAT an 5-HT-1A-Rezeptoren in Rattenhirnmembranen bewirkt.

Aus den IC₅₀-Werten wurden die konzentrationsunabhängigen Inhibitorkonstanten K_i-Alpha₁ und K_i-5HT-1A entsprechend den Angaben von Y. Cheng und H. W. Prusoff in *Biochem. Pharmacol.* 22, 3099-3108 (1973) ermittelt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle II

Inhibitionskonstanten am 5-HT-1A-Rezeptor:

2-Methyl-5-brom-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 16,2
 2-Methyl-4-brom-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 33,6
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 16,6
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 63,2
 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 50,7
 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 1,40
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 85,1
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 126,0
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 8,31
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 80,8
 2-t-Butyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 9,45
 2-Hydroxyethyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 25,6
 4-Chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 27,0
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-phenylpiperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 106,0
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-phenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 36,8
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 28,5
 2-t-Butyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 39,4
 2-(Dimethylaminoethyl)-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
 Ki = 118

2-Hydroxyethyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 86,3

2-Phenyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 75,8

2-Methyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 43,6

2-Methyl-4-(ethyl-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 40,7

2-Methyl-4-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 186,0

2-Methyl-4-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 36,5

2-Methyl-4-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 4,56

2-Hydroxyethyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 18,2

2-Methyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 15,9

2-Methyl-5-(ethyl-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 24,2

2-t-Butyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 65,8

2-Hydroxyethyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 55,8

2-Methyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 55,3

2-Methyl-5-methoxy-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 90,8

4-Chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 27,0

6-Chlor-2-methyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 46,6

2-Methyl-6-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
Ki = 28,4

Vergleichssubstanz:

6-(3-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-1,3-di-methyluracil (URAPIDIL)
Ki = 93,1