

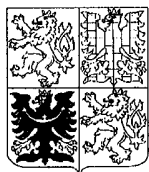
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2010

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.05.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.06.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9901239**

(33) Země priority: **ES**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.01.2001**
(Věstník č. 1/2001)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 403/06

A 61 K 31/50

A 61 P 25/18

/(C 07 D 403/06, C 07 D 237:02, C 07 D 295:04)

(71) Přihlašovatel:

FAES, FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS
QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S. A., Lejona, ES;

(72) Původce:

Orjales Venero Aurelio, Neguri, ES;
Garcia-Dominguez Neftalí, Getxo, ES;

(74) Zástupce:

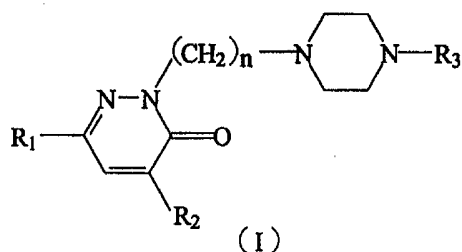
Jirotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové arylpiperazinyllalkyl-3(2H)-pyridazinony

(57) Anotace:

Jsou popisovány nové arylpiperazinyllalkyl-3(2H)-pyridazinony obecného vzorce (I), jejich příprava a jejich soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami, kde R_1 je methylskupina nebo fenylskupina, R_2 je vodíkový atom nebo methylskupina, n nabývá hodnot mezi 2 a 4 a R_3 je naftylový nebo fenylový zbytek, který může být substituován skupinou jako je methoxyl, trifluormethyl a chlor.



Nové arylpiperazinyalkyl-3(2H)-pyridazinony

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká přípravy nových arylpiperazinyalkyl-3(2H)-pyridazinonů a jejich adičních solí. Nové sloučeniny vykazují serotonergickou a centrální dopaminergickou aktivitu, která je činí využitelné jako antipsychotika.

Dosavadní stav techniky

Nejrozšířeněji přijímaná teorie objasňující biochemické základy schizofrenie má za to, že je dopaminergická aktivita v mezolimbickém systému mozku zvýšena a v souhlase s tím se farmakologická síla klasických antipsychotik koreluje s jejich afinitou k D_2 receptorům (Science **1976**, 1982, 481 - 483). Dále bylo navrženo (J. Pharm. Exp. Ther. **1989**, 251, 238-246), že vysoká afinita k $5HT_2$ receptorům je zodpovědná za blahodárné účinky farmakologického profilu atypických antipsychotik. Navíc bylo zjištěno (J. Neurol. Transm. **1983**, 57, 255), že antagonisté $5HT_{1A}$ jsou schopni invertovat haloperidolem indukovanou katalepsii. Proto tedy bylo v poslední době popsáno mnoho sloučenin s kombinovanou afinitou k $5HT_{1A}$, $5HT_2$ a D_2 receptorům nárokováných jako atypická antipsychotika (Advances in Med. Chem. **3**, **1995**, 1 - 55).

Až dosud popsané antipsychotické sloučeniny patří k několika typům chemických látek, které jsou jen někdy ve vzájemném vztahu, se strukturami lišícími se podstatně od 3(2H)-pyridazinonů, předmětu tohoto vynálezu.

Evropský patent EP 0329168 popisuje řadu 1,4-disubstituovaných piperazinů s psychotropní účinností, ve kterých substituent v poloze 1 je bicyklickým heterocyklem s amidovou nebo imidovou funkcí a substituent v poloze 4 je jiným heterocyklem, který se liší od těch, které jsou popisovány zde, kde alkyl-3(2H)-pyridazinonový fragment je substituentem v poloze 1 a substituent v poloze 4 je cyklickým systémem, který heterocyklickým není.

J. Med. Chem. **1994**, 37, 1060 - 1062 popisuje řadu fenylpiperazinů majících vysokou afinitu k D_2 , D_3 , $5HT_{1A}$ a α_{1A} receptorům, která jim propůjčuje zajímavé antipsychotické vlastnosti a kromě toho vykazují nízký potenciál způsobující

extrapyramidové efekty. Tyto fenylpiperaziny se ve fragmentu vázaném na piperazin zřetelně odlišují od těch, které jsou popisovány zde.

Patent WO 93/16073 nárokuje arylpiperidiny a arylpiperaziny s vlastnostmi antagonisty D_2 a $5HT_2$ receptoru, užitečné při léčbě psychosy, jenže řečené sloučeniny jsou charakterisovány tím, že mají heterocyklický systém ve 4-poloze piperazinu nebo piperidinu, což je zřetelně odlišuje od sloučenin, které jsou popisovány v předkládaném vynálezu.

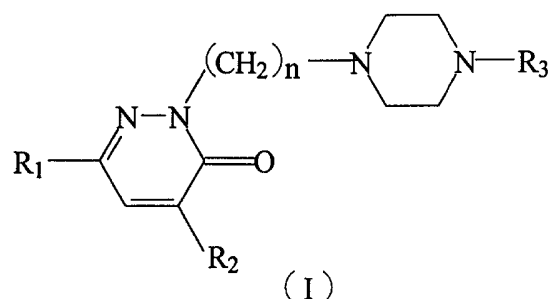
Patent ES 9700812 (C. A.: 129:343506) konečně popisuje řadu naftylpiperazinů vykazujících vysokou afinitu k $5HT_{1A}$, $5HT_2$ a D_2 receptorům, potenciálně užitečných jako antipsychotika, obsahujících ve své struktuře zbytek ftalazinonu, který je charakterisuje co do jejich struktury a odlišuje od těch, které jsou popisovány zde.

V existujících referenčních pracech může být rovněž nalezena řada 1-aminoalkyl-3(2H)-pyridazinonů nesoucích [1,4]-benzodioxanylmethylaminovou nebo fenoxymethylaminovou skupinu, jak je to obsaženo v Eur. J. Med. Chem. **1992**, 27, 107-114, i když jsou popisovány jako blokující α -adrenoreceptory a mající antihypertenzivní aktivitu, což je farmakologicky odlišuje od těch, které jsou popisovány zde, jelikož ty, jež jsou nárokovány v předkládaném vynálezu, mají vzhledem k centrálnímu nervovému systému afinitu k receptorům dopaminu a serotoninu. Kromě toho jsou tyto pyridazinony strukturně rozdílné od popisovaných v předkládaném vynálezu kvůli přítomnosti benzodioxanylmethylaminového nebo fenoxymethylaminového fragmentu, zatímco ty, které jsou popisovány zde, nesou rozličně substituovaný arylpiperazinoalkylový fragment.

Sloučeniny popisované v předkládaném vynálezu jsou podstatně odlišné od všech těch, které jsou uváděny ve shora zmiňovaných publikacích, vzhledem k přítomnosti 3(2H)-pyridazinonového seskupení, které je farmakologicky charakterisuje a obdařuje je velikou afinitou k serotoninovým $5HT_{1A}$ a $5HT_2$ receptorům, právě tak jako dopaminovým D_2 receptorům, a proto jsou užitečné jako atypická antipsychotika.

Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká přípravy nových arylpiperazinyalkyl-3(H)-pyridazinonů vzorce (I) a jejich adičních solí s farmaceuticky přijatelnými kyselinami,



kde R_1 je methylskupina nebo fenylskupina,

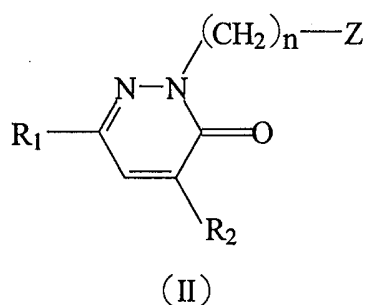
R_2 je vodíkový atom nebo methylskupina,

n nabývá hodnot mezi 2 a 4

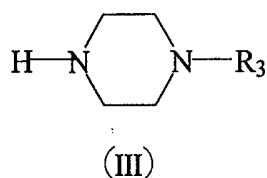
a R_3 je naftylový nebo fenylový zbytek, který může být substituován skupinou jako je methoxyl, chlor, trifluormethyl.

Příprava sloučenin vzorce (I) může být provedena různými syntetickými cestami za použití obvyklých metod:

kondensací sloučeniny vzorce (II),



ve kterém R_1 , R_2 a n mají význam specifikovaný pro vzorec (I) a Z je chlor nebo brom, s piperazinem vzorce (III)

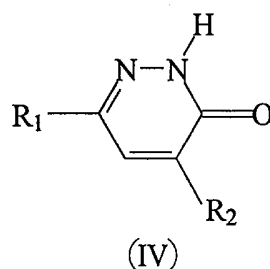


Reakce se provádí v inertním rozpouštědle za přítomnosti base při teplotě v rozmezí mezi 20 °C a bodem varu reakční směsi. Použitým rozpouštědlem je dichlormethan, chloroform, acetonitril, dimethylformamid nebo tetrahydrofuran. Použitou basí může být alkalický karbonát nebo bikarbonát jako K_2CO_3 , $KHCO_3$,

Na_2CO_3 , NaHCO_3 nebo terciární amin jako pyridin nebo triethylamin. Reakční rychlost může být zvýšena přidáním katalytických množství alkalického jodidu jako KI do reakční směsi.

Piperaziny vzorce (III) jsou komerčně dostupné, když je R_3 fenyl nebo substituovaný fenyl, a jsou připravovány reakcí bis-(2-chlorethyl)aminu s vhodně substituovaným naftylaminem, když je R_3 naftyl nebo substituovaný naftyl.

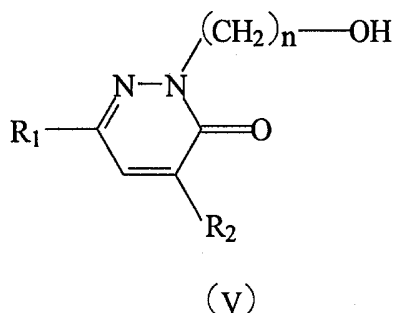
Sloučeniny obecného vzorce (II), které se používají v předchozím kondenzačním stupni, se připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce (IV),



ve kterém R_1 a R_2 byly definovány dříve, s alkyldihalogenidem v přítomnosti silné base jako NaH v aprotickém rozpouštědle jako je dimethylformamid nebo tetrahydrofuran, anebo tuhý hydroxid draselný v dimethylformamidu, při teplotě v rozmezí mezi teplotou místnosti a 100°C .

Sloučeniny obecného vzorce (IV) jsou komerčně dostupné nebo se připravují reakcí vhodných kyselin 2-benzoylpropionových s hydrazinhydrátem.

Sloučeniny obecného vzorce (II) mohou být alternativně připraveny pomocí substituce hydroxylové skupiny chlorem nebo bromem ve sloučenině vzorce (V), získané podle způsobu popsaného v *Chimie Thérapeutique* **1967**, 2, 250 - 253.



Substituční reakce může být provedena tak, že se na (V) působí chlorovodíkem, bromovodíkem, organickými nebo anorganickými halogenidy kyselin jako oxalylchloridem nebo thionylchloridem v inertním rozpouštědle jako chloroformu,

dichlormethanu nebo toluenu, anebo za použití chloridu kyseliny jako rozpouštědla při teplotě v rozmezí mezi 0 °C a bodem varu reakční směsi.

Farmakologické studie

Jak zde bylo dříve poznamenáno, nové sloučeniny obecného vzorce (I) v soulase s předkládaným vynálezem vykazují SNC účinnost, přesněji na úrovni 5HT_{1A}, 5HT₂ a D₂ receptorů.

Vazebné studie sloučenin popsaných v předkládaném vynálezu byly provedeny pro zjištění afinity sloučenin k 5HT_{1A}, 5HT₂ a D₂ receptorům.

5HT_{1A} receptor

Cerebrální kortex pocházející jak ze samců tak ze samic krys Wistar byl homogenisován v sacharosovém pufru 0,32 M (1 : 10 g/ml) a při 900 g centrifugován (10 min, 4 °C). Kapalný podíl byl sebrán a centrifugován při 48000 g (25 min, 4 °C). Takto získaný sediment byl suspendován znovu ve studeném TRIS pufru 50 mM (pH 7,5, 1 : 10 g/ml), homogenisován, 15 minut inkubován při 37 °C a znovu při 48000 g (25 min, 4 °C) centrifugován. Finální sediment byl opět suspendován ve studeném SNAYDER pufru (1 : 4, g/ml), homogenisován a při -70 °C uchováván v 5 ml nádobkách.

Pro pokus substituce bylo používáno 100 µl radiačně značeného ligandu (konečná koncentrace 2 nM), 100 µl různých testovaných koncentrací substituujícího produktu a 750 µl 1 : 32 suspense membrán ve SNAYDER pufru s pargilinem. Objem byl na 1 ml doplněn 50 µl SNAYDER pufru. Pro určení nespecifické vazby bylo použito 10 µM serotoninu (5HT).

5HT_{2A} receptor

Prefrontální kortex pocházející jak ze samců tak ze samic krys Wistar byl homogenisován v sacharosovém pufru 0,25 M (1 : 10 g/ml) a při 1080 g centrifugován (10 min, 4 °C). Kapalný podíl byl dán stranou a sbalek byl suspendován znovu v témž pufru (1 : 5, g/ml) a opět za stejných podmínek centrifugován. Směs obou kapalných podílů byla do 1 : 40 (g/ml) doplněna TRIS pufrem 50 mM (pH 7,7) a centrifugována při 35000 g (10 min, 4 °C). Takto získaný sediment byl suspendován znovu ve studeném TRIS pufru (1 : 40, g/ml) a znovu při

35000 g (10 min, 4 °C) centrifugován. Finální sediment byl opět suspendován ve studeném TRIS pufru (1 : 10, g/ml), homogenisován a při -70 °C uchováván v 5 ml nádobkách.

Pro pokus substituce bylo používáno 100 µl radiačně značeného ligandu (konečná koncentrace 0,5-1 nM), 100 µl různých testovaných koncentrací substituujícího produktu a 750 µl 1 : 50 (0,54 mg/ml, 15 mg čerstvé tkáně) suspense membrán v TRIS pufru. Objem byl na 1 ml doplněn 50 µl TRIS pufru /10% ethanolu. Pro určení nespecifické vazby bylo použito 1 µM Metisergide. Látka pro substituci, roztoky radiačně značeného ligandu a Metisergide byly všechny připraveny pomocí TRIS pufru s 10 % ethanolu (obj./obj).

D₂ receptor

Corpus striatum pocházející jak ze samců tak ze samic krys Wistar byl homogenisován v TRIS pufru 50 mM (pH 7,7, 1 : 50 g/ml) a při 47800 g centrifugován (10 min, 4 °C). Kapalný podíl byl odstraněn a sbalek byl suspendován znovu v témž pufru (1 : 50, g/ml), 10 min inkubován při 37 °C a opět za stejných podmínek centrifugován. Konečný sediment, který byl takto získán, byl suspendován znovu ve studeném TRIS pufru (pH 7,4, 1 : 10, g/ml) obsahujícím 120 mM NaCl + 5 mM KCl + 2 mM CaCl₂ + 1 mM MgCl₂ + 0,01 % g/ml kyseliny askorbové a uchováván v 2,5 ml alikvotních podílech při -70 °C. Potom bylo provedeno naředění membrán (1:100 - 1:300) a množství proteinů bylo stanoveno Lowry-ho metodou.

Pro test substituce bylo používáno 100 µl radiačně značeného ligandu (konečná koncentrace 1-2 nM), 100 µl různých testovaných koncentrací substituovaného produktu a 750 µl suspense membrán 1 : 150 (0,39-0,43 mg/ml proteinu) v předešlém (solanka) TRIS + 10 µM pargilinu. Objem byl na 1 ml doplněn 50 µl předešlého TRIS pufru. Pro určení nespecifické vazby bylo použito 1 µM Butachlamolu, který byl přidán (100 µl) ke slepé sérii. Látka pro substituci, roztoky radiačně značeného ligandu a Butachlamolu byly všechny připraveny pomocí TRIS (solanka) pufru + pargilinu. Vzorky byly 60 min inkubovány při 25 °C.

Všechny produkty popisované v předkládaném vynálezu vykazovaly vysokou (nanomolekulární úroveň) afinitu ke třem testovaným receptorům, která je činí potenciálně použitelnými jako antipsychotika. Následující příklady provedení poskytují další podrobnosti vynálezu, který není jakkoli na tyto příklady omezen.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

2-(4-Brombutyl)-6-methyl-3(2H)-pyridazinon

Malé dávky (0,83 g, 20 mmol) disperse 60% NaH v minerálním oleji byly přidávány do roztoku 6-methyl-3(2H)-pyridazinonu (1,3 g, 12 mmol) v dimethylformamidu (30 ml), ochlazeného na 0 °C. Reakční směs byla ponechána, aby dosáhla teploty místnosti a udržována 1 hodinu za míchání. Potom byla ochlazená lázní s ledem a pak byl najednou přidán 1,4-dibrombutan (4,8 ml, 40 mmol) a reakční směs byla 16 hodin míchána při teplotě místnosti. Potom byla reakční směs nalita na drcený led, extrahována ethyletherem (dvakrát), organický extrakt byl sušen nad bezvodým Na₂SO₄ a zkoncentrován do sucha. Přebytek dibrombutanu byl odstraněn destilací, získaný zbytek byl čistěn rychlou chromatografií (CH₂Cl₂) a poskytl olej (2,3 g, výtěžek 78 %), který byl na základě spektroskopických dat identifikován jako titulní produkt.

Příklad 2

2-[4-(4-Naftylpiperazin-1-yl)-butyl]-6-methyl-3(2H)-pyridazinon

Směs 2-(4-brombutyl)-6-methyl-3(2H)-pyridazinonu (2,3 g, 9,5 mmol), 1-naftylpiperazinu (1,7 g, 8 mmol), K₂CO₃ (1,12 g, 8 mmol) a KI (10 mg) v acetonitrilu (50 ml) byla 48 hodin míchána při teplotě místnosti. Na to bylo za sníženého tlaku odstraněno rozpouštědlo, zbytek byl roztřepán mezi dichlormethan a vodu a vodná fáze byla extrahována dichlormethanem (dvakrát). Organické extrakty byly shromážděny, vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄ a zkoncentrovány do sucha. Získaný zbytek byl čistěn rychlou chromatografií (CH₂Cl₂ / MeOH 96:4) a poskytl 2-[4-(4-naftylpiperazin-1-yl)-butyl]-6-methyl-3(2H)-pyridazinon (2,4 g). Produkt byl rozpuštěn v ethanolu a po přidání koncentrované chlorovodíkové kyseliny až do pH = 1 poskytl bílou tuhou látku, která byla rekrystalisována z methanolu za vzniku hydrochloridu titulní sloučeniny, vykazujícího b.t. vyšší než 260 °C.

Příklad 3

2-(2-Hydroxyethyl)-6-fenyl-3(2H)-pyridazinon

Směs draselné soli 6-fenyl-3(2H)-pyridazinonu (10 mmol), připravené z 6-fenyl-3(2H)-pyridazinonu (1,72 g, 10 mmol) a KOH v methanolu (0,56 g, 10 mmol) s 2-bromethanolem (12 mmol), TBAB (1,19 g, 4 mmol) a rozpráškovaným KOH (11 mmol) v toluenu (60 ml) byla míchána 6 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs byla sfiltrována, filtrát byl postupně promyt 5% roztokem NaOH, 10% roztokem HCl a nakonec vodou. Organické extrakty byly vysušeny nad bezvodým Na_2SO_4 a zkoncentrovány do sucha. Získaný zbytek byl čistěn rychlou chromatografií (CH_2Cl_2 / MeOH 98:2) a poskytl titulní produkt (1,9 g).

Příklad 4

2-(2-Chlorethyl)-6-fenyl-3(2H)-pyridazinon

K roztoku 2-(2-hydroxyethyl)-6-fenyl-3(2H)-pyridazinonu (2,2 g, 10 mmol) v chloroformu (50 ml) byl přidán thionylchlorid (15 mmol) a směs byla při teplotě místnosti udržována za míchání přes noc. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku, získaný zbytek byl rozmíchán s hexanem, zkoncentrován do sucha (dvakrát) a vyčistěn rychlou chromatografií (CH_2Cl_2) za vzniku 2-(2-chlorethyl)-6-fenyl-3(2H)-pyridazinonu jako oleje (1,9 g, výtěžek 75,6 %).

Příklad 5

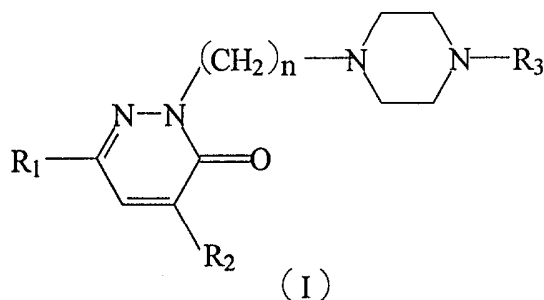
2-[2-(4-Naftylpiperazin-1-yl)-ethyl]-6-fenyl-3(2H)-pyridazinon

Směs 2-(2-chlorethyl)-6-fenyl-3(2H)-pyridazinonu (1,9 g, 7,5 mmol), 1-naftylpiperazinu (1,7 g, 8 mmol), K_2CO_3 (1,12 g, 8 mmol) a KI (10 mg) v acetonitrilu (50 ml) bylo 7 hodin zahříváno k varu. Po skončení zahřívání bylo za sníženého tlaku odstraněno rozpouštědlo, zbytek byl roztřepán mezi dichlormethan a vodu a vodná fáze byla extrahována dichlormethanem (dvakrát). Organické extrakty byly shromážděny, vysušeny nad bezvodým Na_2SO_4 a zkoncentrovány do sucha. Získaný zbytek byl čistěn rychlou chromatografií (CH_2Cl_2 / MeOH 97:3) a poskytl 2-[2-(4-naftylpiperazin-1-yl)-ethyl]-6-fenyl-3(2H)-pyridazinon (2,1 g). Produkt byl rozpuštěn

v ethanolu a po přidání koncentrované chlorovodíkové kyseliny až do pH = 1 poskytl bílou tuhou látku, která byla rekrystalisována z methanolu za vzniku hydrochloridu titulní sloučeniny, vykazujícího b.t. vyšší než 260 °C.

Sloučeniny uvedené v Tabulce 1 byly připraveny analogicky.

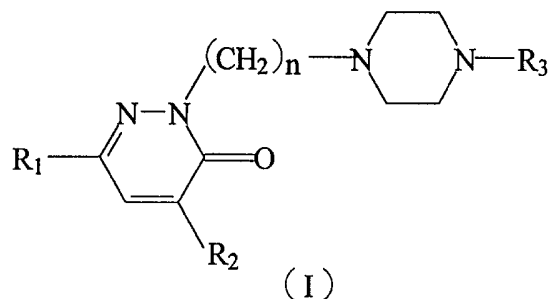
Tabulka 1



Slouče- nina	R ₁	R ₂	R ₃	n	B.t. °C (HCl)
1	fenyl	H	1-naftyl	4	202-204
2	fenyl	H	1-naftyl	3	239-224
3	methyl	H	1-naftyl	4	236-238
4	methyl	H	1-naftyl	3	>240
5	methyl	H	1-naftyl	2	219-221
6	methyl	H	6-methoxy-1-naftyl	4	190 (rozkl.)
7	fenyl	H	o-methoxyfenyl	4	213-215
8	fenyl	H	m-chlorfenyl	4	186-188
9	fenyl	H	m-chlorfenyl	3	202-204
10	fenyl	H	m-chlorfenyl	2	>250
11	fenyl	H	m-trifluormethylfenyl	4	181-183
12	fenyl	H	m-trifluormethylfenyl	3	206-209
13	fenyl	H	m-trifluormethylfenyl	2	225 (rozkl.)
14	methyl	H	o-methoxyfenyl	4	205-207
15	methyl	H	o-methoxyfenyl	2	220 (rozkl.)
16	methyl	H	m-chlorfenyl	4	170-172
17	methyl	H	m-chlorfenyl	3	187-189
18	methyl	H	m-trifluormethylfenyl	4	190-192
19	methyl	H	m-trifluormethylfenyl	3	195-199
20	methyl	H	m-trifluormethylfenyl	2	>250
21	fenyl	methyl	o-methoxyfenyl	4	202-205
22	fenyl	methyl	m-chlorfenyl	4	207-210
23	fenyl	methyl	m-chlorfenyl	3	213-213
24	fenyl	methyl	m-trifluormethylfenyl	4	177-180

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny obecného vzorce (I) a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami,



kde R_1 je methylskupina nebo fenylskupina,

R_2 je vodíkový atom nebo methylskupina,

n nabývá hodnot mezi 2 a 4

a R_3 je naftylový nebo fenylový zbytek, který může být substituován skupinou jako je methoxyl, trifluormethyl a chlor.

2. Sloučeniny podle nároku 1, izolované jako base a jako soli, vybrané ze skupiny zahrnující:

- 6-fenyl-2-[4-(4-naftylpiperazin-1-yl)butyl]-3(2H)-pyridazinon,
- 6-fenyl-2-[3-(4-naftylpiperazin-1-yl)propyl]-3(2H)-pyridazinon,
- 6-methyl-2-[4-(4-naftylpiperazin-1-yl)butyl]-3(2H)-pyridazinon,
- 6-methyl-2-[3-(4-naftylpiperazin-1-yl)propyl]-3(2H)-pyridazinon,
- 6-methyl-2-[2-(4-naftylpiperazin-1-yl)ethyl]-3(2H)-pyridazinon,
- 6-methyl-2-[4-[4-(6-methoxy-1-naftyl)piperazin-1-yl]butyl]-3(2H)-pyridazinon,
- 6-fenyl-2-[4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]butyl]-3(2H)-pyridazinon,
- 6-fenyl-2-[4-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]butyl]-3(2H)-pyridazinon,
- 6-fenyl-2-[3-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]propyl]-3(2H)-pyridazinon,
- 6-fenyl-2-[2-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]ethyl]-3(2H)-pyridazinon,
- 6-fenyl-2-[4-[4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl]butyl]-3(2H)-pyridazinon,
- 6-fenyl-2-[3-[4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl]propyl]-3(2H)-pyridazinon,
- 6-fenyl-2-[2-[4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl]ethyl]-3(2H)-pyridazinon,
- 6-methyl-2-[4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]butyl]-3(2H)-pyridazinon,
- 6-methyl-2-[2-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]ethyl]-3(2H)-pyridazinon,
- 6-methyl-2-[4-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]butyl]-3(2H)-pyridazinon,

6-methyl-2-{3-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]propyl}-3(2H)-pyridazinon,
6-methyl-2-{4-[4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl]butyl}-3(2H)-pyridazinon,
6-methyl-2-{3-[4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl]propyl}-3(2H)-pyridazinon,
6-methyl-2-{2-[4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl]ethyl}-3(2H)-pyridazinon,
6-fenyl-4-methyl-2-{4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]butyl}-3(2H)-
pyridazinon,
6-fenyl-4-methyl-2-{4-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]butyl}-3(2H)-pyridazinon,
6-fenyl-4-methyl-2-{3-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]propyl}-3(2H)-pyridazinon,
6-fenyl-4-methyl-2-{4-[4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl]butyl}-3(2H)-pyrid-
azinon.

3. Lécivo pro léčení psychosy **v y z n a č e n é t í m, ž e** obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce (I) podle předchozích nároků, smísené s farmaceuticky přijatelnými excipienty, pro orální a parenterální podávání.