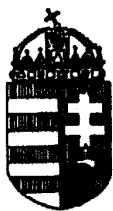


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

203 748 B

(21) A bejelentés száma: 6432/89
(22) A bejelentés napja: 1989.12.05.
(30) Elsőbbségi adatok:
A 2991/88 1988.12.06. AT

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 403/12

C 07 D 401/14

C 07 D 237/22

C 07 D 401/12

A 61 K 31/50

(40) A közzététel napja: 1990.06.28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.09.30. SZKV 91/09

(72) Feltalálók:

dr. Blaschke, Heinz, Linz (AT)
dr. Stroissnig, Heimo, Bécs (AT)
dr. Fellier, Harald, Puchenau (AT)
dr. Enzenhofer, Rita, Ottensheim (AT)

(73) Szabadalmas:

Hafslund Nycomed Pharma Ag., Linz (AT)

(54) **Eljárás új piperazinil-alkil-amino-3[2H]-piridazinon-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új piperazinil-alkil-amino-3(2H)-piridazinon-származékok valamint gyógyszerészetiileg alkalmazható sóik előállítására, a képletben

R₁ hidrogénatom, fenilcsoport, helyettesítetlen vagy hidroxilcsoporttal vagy -NR₄R₅ általános képletű csoporttal -- amelyben R₄ és R₅ jelentése azonos vagy eltérő, és metil- vagy etilcsoportot képvisel -- egyszeresen helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport,

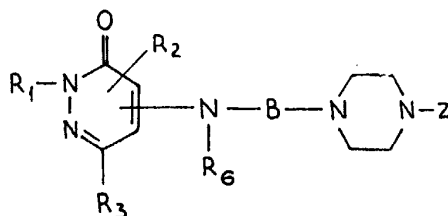
R₂ és R₃ hidrogénatom, halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkoxycsoport, mimellett az R₂ és R₃

szubsztituensek legalább egyike hidrogénatomot jelent,

R₆ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

B 1-7 szénatomos alkilencsoport,

Z piridilcsoport vagy helyettesítetlen vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxycsoporttal, benziloxycsoporttal, hidroxilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal vagy nitrocsoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoport.



(I)

A leírás terjedelme: 25 oldal, (1 ábra)

HU 203 748 B

A találmány új, (I) általános képletű piperazinil-alkil-amino-4(2H)-piridazinon-származékok előállítására vonatkozik.

A találmány kiterjed e vegyületek gyógyszerészeti-
leg alkalmazható sóinak, valamint e vegyületeket vagy
sóikat hatóanyagként tartalmazó vérnyomáscsökkentő
hatású gyógyszerkészítmények előállítására is.

Ismeretes, hogy @a#-receptor-blokkolók vérnyomáscsökkentő szereként alkalmazhatók. Így például az 1 942 405. számú NSZK-beli szabadalmi leírásban arilcsoporttal helyettesített piperazinil-propilén-amino-uracilokat ismertettek, amelyek vérnyomáscsökkentő hatásúak, és az adrenalin és noradrenalin által a gerincoszloptól megszabadított patkányon előidézett vérnyomásnövelő hatást blokkolják.

Az (I) általános képletben

R_1 hidrogénatom, fenilcsoport, helyettesíthetetlen vagy hidroxilcsoporttal vagy $-NR_4R_5$ általános képletű csoporttal — amelyben R_4 és R_5 jelentése azonos vagy eltérő, és metil- vagy etilcsoportot képvisel — egyszerűen helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R_2 és R_3 hidrogénatom, halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkoxycsoport, mimellett az R_2 és R_3 szubsztituensek legalább egyike hidrogénatomot jelent,

R_6 hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

B 1-7 szénatomos alkilénecsopott,

Z piridilcsoport vagy helyettesíthetetlen vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxycsoporttal, benziloxycsoporttal, hidroxilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal vagy nitrocsopotttal egyszerűen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoport.

Az (I) általános képletű új piperazinil-alkil-3(2H)-piridazinon-származékokat és gyógyszerészetileg elfogadható sóikat úgy állítjuk elő, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet, amelyben R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fenti, és M egy kilépő csoport, egy (III) általános képletű vegyülettel, amelyben R_6 , B és Z jelentése a fentiekkel egyezik, reagáltatunk, vagy/és

b) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_2 és R_3 hidrogénatomot jelent, egy olyan (I)

általános képletű vegyületben, amelyben az R_2 vagy R_3 szubsztituens halogénatomot képvisel, és a többi helyettesítő jelentése a fent megadott, az R_2 vagy R_3 halogénatomot hidrogénező halogéneltávolítással hidrogénatommal helyettesítjük, vagy

c) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_2 vagy R_3 1-6 szénatomos alkoxycsoportot jelent, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben az R_2 vagy R_3 szubsztituens halogénatomot képvisel, és a többi helyettesítő jelentése a fentiekkel egyezik, valamely alkálifém-(1-6 szénatomos)-alkohollal reagáltatunk, és/vagy

d) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 hidrogénatomot jelent, egy

olyan (I) általános képletű — illetve annak megfelelő — vegyületben, amelyben R_1 jelentése izopropil-, szek-butil-, terc-butil- vagy benzilcsoport, és a többi helyettesítő a fentiekben megadott jelentésű, az R_1 szubsztituens savval lehasítjuk, vagy

e) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 hidrogénatomot jelent és R_2 az 5-ös képletben van, valamely (IV) általános képletű piridazint, amelyben R_2 , R_3 , R_6 , B és Z jelentése a fenti, és R_7 valamely 1-6 szénatomos alkilcsoport, savval kezelünk, vagy/és

f) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 egy, adott esetben hidroxilcsoporttal vagy $-NR_4R_5$ általános képletű csoporttal, ahol R_4 és R_5 jelentése azonos vagy eltérő és metil- vagy etilcsoportot képvisel, egyszerűen szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, és R_2 és R_3 halogénatom, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_1 hidrogénatom és az R_2 vagy R_3 szubsztituens halogénatomot képvisel, a többi helyettesítő pedig a fent megadott jelentésű, valamely fenti R_1 csoportot tartalmazó alkilező reagenssel a piridazingyűrű 2-es helyzetében alkilezünk, és

kívánt esetben az a)-f) eljárások bármelyikével előállított (I) általános képletű vegyületet gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

Az 1-6 szénatomos alkilcsoport megnevezés magában foglal minden egyenes és egyszerűen vagy többszörösen elágazó, telített 1-6 szénatomos szénhidrogénecsopottot, így például a metil-, izopropil-, terc-butil-, neopentil-, hexil- vagy hasonló csoportokat.

Az 1-6 szénatomos alkoxycsoportban az alkilrész a fenti jelentésű.

Az 1-7 szénatomos alkilénecsopott megjelölés kétértékű, egyenes láncú vagy egyszerűen vagy többszörösen elágazó, telített 1-7 szénatomos szénhidrogénecsopottot jelent.

Halogénatomon fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értünk.

Előnyösek az (I) általános képletű vegyületek közül azok, amelyekben

R_1 hidrogénatom, metil-, etil-, terc-butil-, 2-hidroxi-etil- vagy 2-dimetil-amino-metil-csoport,

R_2 és R_3 hidrogénatom, klór- vagy brómatom, vagy metoxycsoport, mimellett az R_2 vagy R_3 csoportok egyike hidrogénatomot jelent,

R_6 hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport,

B egyenes láncú 2-6 szénatomos alkilénecsopott és

Z helyettesíthetetlen vagy metil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, trifluor-metil-csoporttal, fluor- vagy klóratommal vagy nitrocsopotttal egyszerűen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoport vagy helyettesíthetetlen piridil-2-csoport.

Különösen előnyös vegyület a 2-metil-4-klór-5-[(2-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il)-etil-/amino]-3(2H)-piridazinon.

Az (I) általános képletű vegyületek abban az esetben, ha R_1 hidrogénatom, akkor részben vagy egészben tautomer formában létezhetnek. Ezek a tautomer formák szintén a találmány körébe tartoznak.

Az a) eljárásnál említett M lehasítható csoport minden szokásosan alkalmazott lehasítható csoport lehet, így például halogénatom, p-toluol-szulfonil-, metán-szulfonil- vagy a trifluor-metán-szulfonil-csoport és hasonló csoportok. Előnyösen olyan (II) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben M jelentése klór- vagy brómatom.

Az a) eljárás szerinti reakciót oly módon hajtjuk végre, hogy a (II) képletű vegyületet vagy annak valamely tautomerjét a (III) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk valamely közömbös hígítószerben körülbelül 20 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten vagy oldószer nélkül olvadékban. Hígítószerként például a DMF, DMSO, acetonitril, benzol, toluol, aceto, dietilketon, etil-acetát, amil-acetát, etilén-glikol-dimetil-éter, dietilén-glikol-dimetil-éter, tetralin vagy alkoholok, így a metanol, etanol, hexanol, dekanol, gyűrűs éterek, így dioxán vagy tetrahidrofurán jönnek számításba. A reakció körülbelül 2 óra és 200 óra között mozog, mimellett magasabb reakcióhőmérséklet esetén rövidebb reakcióidőre van szükség és megfordítva. Előnyös reakciókörülmények azok, amelyeknél a reakciópartner reakciója acetonitrilben 5-50 óra alatt legalább egy molakula kálium-hidrogén-karbonátnak, mint savmegkötő szernek a hozzáadása mellett visszafolytatási hőmérsékleten megy végbe. Valamely (II) általános képletű vegyületnek egy (III) általános képletnek megfelelő vegyülettel történő reakciójánál helyzeti izomerek keletkezhetnek, ha R₂ halogénatom, és így lehasadó csoportként viselkedik.

A helyzeti izomerek szétválasztását a kémiában szokásosan alkalmazott módszerekkel végezzük, amelyek közül előnyös az átkristályosítás és az oszlopkromatográfia.

A b) eljárás szerint az R₂ vagy R₃ halogénatomot valamely hidrogénező halogéneltávolító szer segítségével hidrogénatomra cseréljük ki. A reakciót előnyösen oldatban nemesfém- vagy Raney-nikkel-katalizátor hozzáadása mellett vitelezzük ki. Különösen bevált a szénre felvitt palládiumnak katalizátorként való használata. Oldószerként alkoholok, így metanol-, etanol-, hexanol és hasonló, észterek, így metil-acetát, etil-acetát és hasonló, jégcet vagy vizes sósav vagy vizes nátrium-hidroxid-oldat jönnek számításba. A katalitikus hidrogénezést szokásosan nyomás alatt végezzük, előnyösen normálynomás és 5 bar nyomás között dolgozunk. A hőmérséklet az alkalmazott vegyülettől és a nyomástól függően körülbelül 0 °C és 120 °C között lehet, előnyösen 20-70 °C hőmérséklet-tartományban dolgozunk. A hidrogénezést számított sztöchiometrikus hidrogénfelvételig végezzük, mimellett csekély hidrogénfelesleg a legtöbb esetben nem hátrányos.

A c) eljárás szerint a reakciót az alkálifém-alkoholláttal, előnyösen nátrium-metiláttal, poláros hígítószerben, így DMF-ben, DMSO-ban, ciklusos éterekben, így dioxánban vagy tetrahidrofuránban, dietil-éterben, dietilén-glikol-dimetil-éterben vagy alkoholokban, különösen olyan alkohol alkalmazása mellett, amely az alkoholát alapjául szolgál, végezhetjük el-

őnyösen. A reakciót körülbelül 80-200 °C hőmérséklet-tartományban hajtjuk végre és kívánt esetben nyomásálló edényben körülbelül 2-10 bar nyomás alkalmazása mellett dolgozunk. A reakció időtartama a kiindulási vegyületek és a reakciókörülmények függvényében, különösen pedig a nyomástól és a hőmérséklettől függően 6-120 óra. A reakciót előnyösen metanolos oldatban nyomás nélkül visszafolytatási hőmérsékleten 30-60 óra alatt vitelezzük ki.

A d) eljárás szerint az R₁ lehasítását szervesen vagy szerves savak segítségével végezhetjük. Szervesen savak erre a célra a HCl és a HBr, mimellett ezeket a savakat mind vizes oldatban, mind jégcetben alkalmazhatjuk. Szerves savakként például a trifluor-ecetsav, a trifluor-metán-szulfonsav és a metánszulfonsav jönnek számításba. A lehasítást melegítés közbe az említett savakban körülbelül 50 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen visszafolytatási hőmérsékleten végezzük. A reakcióidő a kiindulási vegyületek és a reakcióparaméterek milyenségétől függően körülbelül 0,5 órától 12 óráig változhat.

Az e) eljárás szerint valamely (IV) általános képletnek megfelelő piridazinnak éterhasítás útján (I) általános képletű 3(2H)-piridazinonná való átalakítását a d) eljárásnál említett savak felhasználása útján végezzük. Előnyösen olyan (IV) általános képletnek megfelelő vegyületeket alkalmazunk, amelyekben R₇ metilcsoportot képvisel. A reakciót a kiindulási vegyületek fajtajától és a meglévő reakciókörülményektől függően 5 perctől 6 óráig terjedő idő alatt, körülbelül 50-120 °C hőmérsékleten, különösen az alkalmazott sav visszafolytatási hőmérsékleten hajtjuk végre.

Olyan (I) általános képletű vegyületnek az átalakítását, amelyben R₁ hidrogénatomot jelent, az f) eljárás szerint alkilező reagenssel végezzük vizes-alkalikus oldatban, mimellett segédoldószerként alkoholoikat, így metanol, vagy etanol, ciklusos étereket, így például THF-et, dioxánt, DMF-et vagy DMSO-t alkalmazhatunk. A reakciót körülbelül 20 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 20-70 °C hőmérséklet-tartományban vitelezzük ki. A reakcióidő a kiindulási vegyületektől a reakciókörülményektől függően 1 óra és 12 óra között változik, előnyösen 1-4 óra hosszat tart.

Az a)-f) eljárás szerint előállított vegyületek feldolgozását szokásos módon végezzük, így a reakcióelegyet bepároljuk, a terméket vízzel kicsapjuk, mégpedig sóként, átkristályosítjuk vagy preparatív oszlopkromatográfiával tisztítjuk. Ez utóbbi módszernek különösen akkor van jelentősége, ha az a) eljárás szerint az R₂ szubsztituens az adott körülmények között lehasítható csoportként viselkedik és ezáltal végtermék-ként helyzeti izomerek keletkeznek.

Az a)-f) eljárásokkal előállított (I) általános képletű vegyületek bázisok és szokásos módon szervesen vagy szerves savakkal gyógyszerészetileg alkalmazható sóikká alakíthatók. A sóképzést például úgy végezhetjük, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet megfelelő oldószerben, így például vízben, acetonban vagy acetonitrilben, alkoholokban, így metanolban,

etanolban, hexanolban, dekanolban vagy ilyen alkoholloknak éterekkel, előnyösen dietil-éterrel alkotott elegyeiben, oldunk, az oldathoz hozzáteszünk legalább egyenértéknyi mennyiségű kivánt savat, alaposan összekeverjük vele, és a sóképzés befejezése után a kivált sót szűrővel elkülönítjük vagy az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Adott esetben a sókat elkülönítés után átkristályosíthatjuk.

Gyógyszerészetileg alkalmazható sók például a szerves savakkal, például sósavval, hidrogénbromiddal, kénsavval, foszforsavval vagy salétromsavval, vagy szerves savakkal, így citromsavval, borkósavval, maleinsavval, fumársavval, borostyánkósavval, almasavval, metán-szulfonsavval, aminoszulfonsavval, ecetsavval, benzoosavval és hasonló savakkal, képzett sók.

A kiindulási anyagokként alkalmazott piridazinok ismertek vagy ismert módszerekkel előállíthatók. Így kapunk 4,5-diklór-3(2H)-piridazinont és 4,5-diklór-2-metil-3(2H)-piridazinont oly módon, hogy mukoklórsvavat hidrazinnal vagy metil-hidrazinnal kondenzálunk F. Reichenbacher és K. Drury módszere szerint, amelyet az 1 086 238. számú NSZK-beli szabadalmi leírásban ismertetnek, továbbá 4,5-diklór-2-hidroxi-etil-3(2H)-piridazinont és 4,5-diklór-2-dietil-aminoetil-3(2H)-piridazinont, mint analóg vegyületet a 4,5-diklór-2-dimetil-aminoetil-3(2H)-piridazinon mellett, analóg reakcióban R. Schoenbeck és E. Klotenstein által a Monatsh. Chem. 99, 15 (1968) irodalomban megadott módon.

A kiindulási anyagokként használt piperazinil-alkil-származékok ismertek vagy az ismert analóg módszerekkel előállíthatók. Így 4-aril- és 4-heteroaril-piperazin-származékokat, amelyek 1-es helyzetben ciánalkilcsoportot hordanak, katalitikus hidrogénezéssel a kivánt aminoalkil-piperazin-származékokká redukálhatunk. A felhasználható preparatív módszerek például a következő irodalmi helyeken vannak leírva:

Houben-Weyl, „Methoden der organischen Chemie”, Bd. XI, 24–108. oldal és 272–289. oldal, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1957), továbbá a 82 42 679. számú japán, a 3 398 151. számú USA-beli és a 2 261 756. számú francia szabadalmi leírások és a 2 334 009. számú NSZK-beli nyilvánosságra hozatali irat.

A (IV) általános képletnek megfelelő piridazin vegyületeket a 14. példában leírt módon állítjuk elő.

A 3,4,6-triklór-piridazint R. H. Mazzoni és P. E. Spoerri szerzők által a J. Am. Chem. Soc. 76, 2201 (1954) irodalomban megadott módon állítjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik in vitro modellkísérleteknél a perifériás alfa-receptorok (alfa₁-adrenoreceptorok) kitérő gátlását mutatják. Ezenkívül számos vizsgált vegyület jó hatással van a központi 5HT-1A-receptorokra.

Az említett farmakológiai tulajdonságaik alapján az (I) általános képletnek megfelelő új vegyületek egymagukban vagy más hatóanyagokkal együtt szokásos galenusi készítmények formájában a magas vérnyo-

más csökkentésére és szívbetegségek gyógyítására alkalmas gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként használhatók.

Az (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények humánbetegek számára készülnek és szokásos módon adhatók be, így például orálisan vagy parenterálisan. A gyógyszerkészítmények előnyösen orálisan adhatók be és a napi adag 0,015–15 mg/kg testtömeg, előnyösen 0,15–1,5 mg/kg testtömeg. Intravénás beadásnál a napi adag körülbelül 1,5–1500 mcg/kg testtömeg, előnyösen körülbelül 15–20 mcg/kg testtömeg. A kezelőorvos azonban a betegek általános állapotától és a korától, az (I) általános képletnek megfelelő hatóanyagtól, a betegség fajtájától, a gyógyszerformától függően az említett mennyiségeknél nagyobb vagy kisebb adagokat írhat elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket egymagukban vagy más gyógyszerészetileg hatásos anyagokkal gyógyszerképpé készített formában adhatjuk be. Ezek a gyógyszerkészítmények körülbelül 0,1–99% hatóanyagot tartalmaznak. A gyógyszerkészítmények a hatóanyagok mellett alkalmas közömbös segédanyagokat és/vagy vivőanyagokat vagy hígítószerkeket tartalmaznak a keverékben, így például gyógyszerészetileg elfogadható oldószereket, zselatint, arabgumit, tejcukrot, keményítőt, magnézium-sztearátot, talkumot, növényi olajokat, polialkilén-glikolt, vazelint és hasonlókat.

A gyógyszerkészítmények szilárd formában, például tabletták, dragsék, kúpok, kapszulák és hasonló alakjában, félszilárd formában, például kenőcsként, vagy folyékony formában, például oldatokként, szuszpenziókként vagy emulziókként létezhetnek. A gyógyszerkészítmények adott esetben sterilizálva lehetnek és segédanyagokat, így tartósítót, stabilizáló vagy emulgeáló szereket, sókat az ozmózis nyomás megváltoztatásához és hasonlókat tartalmazhatnak. Ezekkel az anyagokkal az (I) általános képletű hatóanyagokat, továbbá a fent megadott segédanyagok és/vagy vivőanyagok vagy hígítószerke hozzáadása mellett, kombinációs készítményekké formáljuk.

A következő példákban megadott vegyületek főként sóik és/vagy szolvátjaik formájában vannak jelen, mivel mellett a számmegjelölések a mindenkori sztöchiometrikus viszonyokat jelentik. Az UV-spektrumban az első szám a frekvenciát, a zárójelben lévő szám (második szám) pedig az extinkciót mutatja.

Az alkalmazott rövidítések a következők:

Op.= olvadáspont
% = tömegszázalék
S= váll (az UV-spektrumban)
Sbl= szublimál

1. példa

2-Metil-5-bróm-4-[[2-(4/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinon és

2-metil-4-bróm-5-[[2-(4/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinon

3 g (0,0112 mól) 2-metil-4,5-dibróm-3(2H)-pirida-

zinont, 2,64 g (0,0112 mól) 1-(2-amino-etil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazint és 1,2 g (0,0112 mól) finoman porított kálium-hidrogén-karbonátot 100 ml dimetil-formamidban melegítünk alapos keverés közben 20 óra hosszat 80 °C-on. Ezután az elegyet leszívással elkülönítjük a szerves részről és vízgőzsugárszivattyúval létesített vákuumban besűrítjük a szűrletet. A visszamaradó barna színű olajat feloldjuk 0,5 normál HCl-oldatban, dietil-éterrel háromszor extraháljuk, a vizes fázist meglúgosítjuk és megosztjuk víz és kloroform között. A kloroformos fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. Így 4,74 g barna színű olaj marad vissza, amelyet szilikagélen (Matrex Silica Si60, 0,020–0,045 mm) preparatív oszlopkromatográfiával 40:1,5 arányú metilénklorid/metanol-elegy segítségével szétválasztunk. Első frakcióként 0,67 g 2-metil-5-bróm-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinon jelenik meg, amely az elméleti hozam 14,2%-a, amelyhez egyenértéknyi mennyiségű fumarátot adunk etanolban oldva és így a fumarátot kapjuk szintelen kristályos anyag alakjában.

Op.: 185–186 °C.

C: 49,5, H: 5,3, Br: 15,3, N: 12,6, O: 17,3%;

UV: 0,1 normál HCl-ben: 208 (4,63); 226 (S, 4,40); 286 (S, 3,95); 302 (4,07).

További eluálással 2. frakcióként 2,07 g 2-metil-4-bróm-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinont kapunk, amelyet abszolút etanolban oldunk, és fumarátot adunk az oldathoz. Ílymódon szintelen kristályos fumarátot kapunk (2,3 egyenértéknyi).

Op.: 125–129 °C.

Kitermelés: 43,8%-a az elméletinek.

C: 46,3, H: 5,0, Br: 11,9, N: 9,9, O: 26,9%;

UV: 0,1 normál HCl-ben: 212 (4,63); 226 (S, 4,40); 282 (S, 3,83); 302 (S, 3,71).

2. példa

2-Metil-5-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinon és

2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinon

10,0 g (0,0559 mól) 2-metil-4,5-diklór-3(2H)-piridazinont, 13,2 g (0,0559 mól) 1-(2-amino-etil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazint és 5,6 g (0,0559 mól) kálium-hidrogénkarbonátot 200 ml acetonitrilben keverünk, az elegyet 20 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük, utána leszívátjuk a szerves részekről és lehűtjük. Eközben 7,7 g 2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinont kapunk, amely az elméleti hozam 36,5%-a, szintelen, kristályos csapadékként, amelyet tanolból átkristályosítunk. Ílymódon 6,8 g tiszta bázishoz jutunk, amely 32,2%-nak felel meg. A terméket dietil-éteres HCl-lel kezeljük etanolban, így a dihidrokloridot kapjuk.

Op.: 210–220 °C.

C: 45,9, H: 5,7, Cl(összes): 23,6%, Cl⁻: 16,0%.

Szintelen kristályos anyag.

UV: 0,1 normál HCl-ben: 210 (4,55); 230 (4,30); 300 (4,17).

Az acetonitriles anyalúgot lehűtjük és így fehér színű kristályos anyagot kapunk csapadékként 4,5 g mennyiségben, amely 2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinon, amely az elméleti hozam 21,3%-a. A terméket izopropanolban oldjuk, az oldathoz dietil-éteres sósavat adunk és dihidrokloriddá alakítjuk.

Op.: 218–225 °C.

A terméket izopropanolból átkristályosítjuk és így tiszta vegyületet kapunk.

Op.: 223–227 °C, szintelen kristályos anyag.

Kitermelés az elméleti hozam 14,3%-a.

C: 48,0, H: 5,7, Cl(összes): 23,5%, Cl⁻: 15,7%, N: 15,0%, O: 7,8%.

UV etanolban: 210 (4,5); 230 (4,57); 2,86 (4,00); 304 (S, 3,81).

3. példa

2-Terc-butil-4-klór-5-[[2-(4-/3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinon és

2-terc-butil-5-klór-4-[[2-(4-/3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinon

15,0 g (0,055 mól) 1-(2-aminoetil)-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazint és 15,2 g (0,069 mól) 2-terc-butil-4,5-diklór-3(2H)-piridazinont 6,9 g (0,069 mól) finoman porított kálium-hidrogénkarbonáttal összekeverünk 100 ml acetonitrilben, és az elegyet nedveség kizárása mellett 96 óra hosszat visszafolyatás közben alapos keverés mellett forrásig hevítjük. Ezután a szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk, és a szűrletet vákuumban betöményítjük, majd megosztjuk dietil-éter és 1 normál HCl-oldat között, a savas fázist még

kétszer extraháljuk dietil-éterrel, utána nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk és ismét extraháljuk, ezúttal kloroformmal, háromszor. A kloroformos szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk és lepároljuk az oldószert, ílymódon 30,1 g maradékot kapunk, amelyet preparatív oszlopkromatográfiával szilikagélen (Matrex Silica Si60, 0,020–0,045 mm) kezelünk, és az eluálást 40:1 arányú metilén-klorid/metanol-eleggyel véggezzük. Ílymódon 18,8 g 2-terc-butil-4-klór-5-[[2-(4-/3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3

(2H)-piridazinont kapunk 1. frakcióként, amely az elméleti hozam 74,6%-a. A kapott mennyiségből 3,80 g-ot feloldunk 50 ml acetonban és dietil-éteres sósavval átalakítjuk könnyen vízzoldható, szintelen kristályos hidrokloriddá. A keletkezett hidroklorid 3,55 g

(2,8 HCl-egyenérték).

Op.: 124–127 °C.

Kitermelés az elméleti hozam 54,0%-a.

C: 42,4, H: 6,0, Cl(összes): 23,0, Cl⁻: 16,7, F: 9,2, N: 11,9, O: 7,5%;

UV etanolban: 206 (4,39); 210 (4,4); 216 (4,37); 258 (4,08); 304 (4,12).

Második frakcióként eluálunk 8,3 g izomer 2-terc-butil-5-klór-4-[[2-(4-/3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinont, amely az elméleti hozam 32,9%-a. Ebből a frakcióból 1,50 g-ot

5

feloldunk 50 ml abszolút etanolban, és a feleslegben lévő dietil-éteres sósavval kicsapunk 1,20 g dihidrokloridot vízben könnyen oldható, színtelen kristályos anyagként, amely az elméleti hozam 22,6%-a.

Op.: 187–190 °C.

C: 47,4, H: 5,5, Cl(összes): 20,0, Cl⁻: 13,2, F: 10,3, N: 13,2, O: 3,6%.

UV etanolban: 212 (S, 4,39); 232 (4,52); 256 (4,19); 290 (3,97); 304 (S, 3,86).

4. példa

2-Metil-4-klór-5-[[3-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-propil]-amino-3(2H)-piridazinon és

2-metil-5-klór-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-propil]-amino-3(2H)-piridazinon

10 g (0,040 mól) 1-(3-amino-propil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazint és 7,9 g (0,044 mól) 2-metil-4,5-diklór-3(2H)-piridazinont 4,4 g (0,044 mól) kálium-hidrogénkarbonáttal együtt 100 ml frissen desztillált dióxánban 10 óra hosszat melegítünk 80 °C-on, és utána az elegyet 3 napig keverjük szobahőmérsékleten. A szerves anyagot szűréssel eltávolítjuk, és a szűrletet vákuumban besűrítjük, a maradékot vizes sósavoldatban oldjuk és dietil-éterrel többször extraháljuk. A vizes fázist nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, 3-szor kirázzuk kloroformmal, a kloroformos fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepárooljuk. Ílymódon 15,7 g izomerelegyet kapunk, amelyet preparatív oszlopkromatográfiás módszerrel kovagélén (Marex Silica Si60, 0,020–0,045 mm) szétválasztunk, mivellet mozgó fázisként 40:5 arányú dietil-éter/metanol-elegyet használunk. Első frakcióként 7,43 g 2-metil-4-klór-5-[[3-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-propil]-amino-3(2H)-piridazinont kapunk, amely az elméleti hozam 47,5%-a. Ebből a mennyiségből 5,0 g-ot feloldunk abszolút etanolban, az oldathoz hozzáadunk etanos sósavat és így 5,6 g dihidrokloridot kapunk.

Op.: 205–220 °C.

C: 48,7, H: 6,5, Cl(összes): 22,8, Cl⁻: 15,3, N: 14,0, O: 7,0%.

UV: 0,1 normál HCl-ben: 210 (4,49); 230 (4,54); 2,82 (3,93); 302 (S, 3,85).

További eluálásnál második frakcióként elkülönítünk 5,95 g 2-metil-5-klór-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-propil]-amino-3(2H)-piridazinont, amely az elméleti hozam 38,1%-a. A kapott vegyület 4 g-ját feloldjuk abszolút etanolban és etanos sósavat adunk az oldathoz. Ílymódon 3,9 g dihidrokloridot kapunk.

Op.: 226–228 °C.

Kitermelés az elméleti hozam 37,1%-a.

C: 49,0, H: 6,5, Cl(összes): 22,9, Cl⁻: 15,3, N: 14,8 és O: 6,8%.

UV: 0,1 normál HCl-ben: 204 (4,48); 230 (S, 4,54); 286 (S, 3,95); 302 (3,85); 312 (S, 4,04).

5. példa

2-Metil-4-klór-5-[[6-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-hexil]-amino-3(2H)-piridazinon és

2-metil-5-klór-4-[[6-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-hexil]-amino-3(2H)-piridazinon

5,8 g (0,020 mól) 1-(6-amino-hexil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazint és 4,45 g 2-metil-4,5-diklór-3(2H)-piridazinont 2,50 g (0,025 mól) finomra porított kálium-hidrogénkarbonáttal 100 ml abszolút etanolban nedvesség kizárása mellett 48 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazása mellett erőteljes keverés közben forrásig melegítünk. Ezután a szerves anyagot szűréssel eltávolítjuk, a szűrletet vákuumban betöményítjük, 1 normál HCl-oldattal megsavanyítjuk és a savas-vizes fázist 3-szor extraháljuk dietil-éterrel, utána nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk és 3-szor extraháljuk kloroformmal, a szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A 10,0 g maradékot preparatív oszlopkromatográfiás úton kovasavgélen (Waters Prep-Pak) tisztítjuk és az eluálást 40:1,5:0,1 arányú metilén-klorid/metanol/konc. ammónium-hidroxid eleggyel végzük. Először 3,70 g 2-metil-4-klór-5-[[6-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-hexil]-amino-3(2H)-piridazinont eluálunk 1. frakcióként, amely az elméleti hozam 42,6%-a. Ebből a termékből 2,00 g-ot feloldunk pro anal. (p.A.) etanolban, és az oldathoz hozzáadunk dietil-éteres sósavat. Ílymódon 2,20 g vízdoldható, színtelen dihidrokloridot kapunk, amely az elméleti hozam 38,0%-a.

Op.: 160–175 °C.

C: 50,3, H: 6,8, Cl(összes): 19,4, Cl⁻: 13,1, N: 13,2, O: 10,3%.

UV etanolban: 212 (4,46); 216 (4,45, S); 234 (4,50); 286 (3,96); 304 (3,87, S).

Második frakcióként 4,1 g izomer 2-metil-5-klór-4-[[6-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-hexil]-amino-3(2H)-piridazinont kapunk, amely az elméleti hozam 47,2%-a. Ebből a frakcióból 2,00 g-ot feloldunk 50 ml pro anal. etanolban és dietil-éteres sósavat adunk az oldathoz. Így 1,50 g vízdoldható, színtelen kristályos dihidrokloridot kapunk, amely az elméleti hozam 19,7%-a.

Op.: 153–165 °C.

C: 52,3, H: 6,8, Cl(összes): 20,6, Cl⁻: 13,8, N: 13,9 és O: 6,4%.

UV etanolban: 212 (4,47); 216 (4,44); 240 (4,29); 302 (4,14); 3,12 (3,89, S).

6. példa

2-Metil-4-klór-5-[[4-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-butil]-amino-3(2H)-piridazinon és

2-metil-5-klór-4-[[4-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-butil]-amino-3(2H)-piridazinon

10,0 g (0,038 mól) 1-(4-amino-butil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazint 4,75 g (0,048 g) kálium-hidrogénkarbonáttal együtt feloldunk 70 ml vízmentes dimetil-szulfoxidban, és 15 óra hosszat 80 °C-on tartjuk az oldatot, majd 200 ml vízzel hígítjuk, és kloroformmal többször kivonatoljuk. A szerves fázist vízzel 3-szor utánamoszuk és 1 normál HCl-oldattal extraháljuk. A vizes fázist meglúgosítjuk, kloroformmal kirázzuk, a kloroformos fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, és

vákuumban bepároljuk, így 16,9 g termékelegyet kapunk. A további szétválasztást preparatív oszlopkromatográfiával végezzük kovasavgélen (Matrex Silica Si60, 0,020–0,045 mm) és az eluálást 40:5 arányú dietil-éter/metanol eleggyel, mint mozgó fázissal végezzük. Első frakcióként 5,50 g 2-metil-5-klór-4-[[4-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-butil]-amino-3(2H)-piridazinont különítettünk el, amely az elméleti hozam 35,7%-a. A vegyületet abszolút etanolban oldjuk, az oldathoz etanosósavat adunk és így a dihidrokloridot kapjuk, amely az elméleti hozam 30,1%-a.

Op.: 205–207 °C.

C: 50,1, H: 6,5, Cl(összes): 21,5, Cl⁻: 14,5, N: 14,4 és O: 7,0%.

UV etanolban: 206 (4,43); 210 (4,50); 244 (4,15); 296 (4,12); 312 (4,09).

További eluálás után 8,40 g 2-metil-4-klór-5-[[4-(4-/2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-butil]-amino-3(2H)-piridazinont kapunk, amely az elméleti hozam 54,6%-a. A vegyületet feloldjuk abszolút etanolban és hozzáadunk etanosósavat, amikoris szintelen, kristályos dihidrokloridot kapunk, amely az elméleti hozam 50,10%-a.

Op.: 183–192 °C.

C: 50,10, H: 6,1, Cl(összes): 21,8, Cl⁻: 14,9, N: 14,9 és O: 7,0%.

UV etanolban: 210 (4,41); 218 (4,42); 232 (4,46); 236 (4,45); 286 (3,96).

7. példa

2-Metil-4-klór-5-[[2-(4-/2,6-dimetil-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinon és

2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/2,6-dimetil-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinon

9,2 g (0,039 mól) 1-(2-amino-etil)-4-(2,6-dimetil-fenil)-piperazin és 8,8 g (0,049 mól) 2-metil-4,5-diklór-3(2H)-piridazinont elegyítünk 4,9 g (0,049 mól) finoman porított kálium-hidrogén-karbonáttal 100 ml toluolban nedvesség kizárása mellett, és az elegyet 20 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazása mellett alapos keverés közben forrásig melegítjük. Ezután a szerves anyagot szűrővel elkülönítjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük, a maradékot feloldjuk 1 normál HCl-oldatban, dietil-éterrel háromszor extraháljuk, a vizes fázist ezután meglúgosítjuk, ismét extraháljuk 3-szor kloroformmal, a kloroformos szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. A 15,7 g maradékot preparatív oszlopkromatográfiásan kezeljük kovasavgélen (Waters Prep Pak) és az eluálást 40:1 arányú metilén-klorid/metanol-eleggyel végezzük. Ílymódon 5,70 g 2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/2,6-dimetil-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinont kapunk, amely az elméleti hozam 38,9%-a, 1. frakcióként. Ebből az anyagból 3,80 g-ot feloldunk 50 ml abszolút etanolban, dietil-éteres sósavat adunk az oldathoz, és így 3,00 g könnyen vízzoldható, szintelen, kristályos dihidrokloridot kapunk, amely az elméleti hozam 25,7%-a.

Op.: 235–242 °C.

C: 50,7, H: 6,3, Cl(összes): 23,2, Cl⁻: 15,4, N: 15,6 és

O: 4,2%.

UV etanolban: 220 (4,40); 232 (4,49); 290 (3,85); 311 (3,81).

Az oszlopról 2. frakcióként 7,40 g 2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/2,6-dimetil-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinont kapunk, amely az elméleti hozam 50,5%-a. Ebből a vegyületből 4,0 g-ot feloldunk 50 ml abszolút etanolban, feleslegben lévő éteres sósavat adunk az oldathoz és így 2,40 g könnyen vízzoldható, szintelen, kristályos hidrokloridot csapunk ki, amely az elméleti hozam 27,6%-a.

Op.: 225–232 °C.

C: 55,5, H: 6,8, Cl(összes): 17,3, Cl⁻: 6,6, N: 17,2 és O: 3,2%.

UV etanolban: 212 (4,35); 216 (4,34); 233 (4,11); 304 (4,09); 3,12 (4,03).

Az 1–7. példákban leírt módon állítjuk elő a következő vegyületeket is:

5-klór-4-[[2-(4-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinon

só: 2,74 HCl; szolvát: 1,25 H₂O,

Op.: 251–256 °C,

Átkristályosítás: etanolból.

Kitermelés: az elméleti hozam 76,2%-a.

C: számított: 41,95 talált: 41,8%,

H: számított: 5,64 talált: 5,2%,

Cl: számított: 27,32 talált: 26,6%,

Cl⁻: számított: 20,03 talált: 19,9%,

N: számított: 14,39 talált: 14,2%,

O: számított: 9,68 talált: 9,0%.

UV: oldószert: etanol, 214 (4,39); 302 (3,91); 312 (3,85).

2-metil-5-klór-4-[[2-(4-fenil-piperazinil-1)-etil]-amino-3(2H)-piridazinon

só: 1,6 HCl; szolvát: 0,1 H₂O,

op.: 218–220 °C, átkristályosítás: etanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 23,35%-a,

C: számított: 50,5, talált: 50,0%,

H: számított: 5,88, talált: 6,1%,

Cl: számított: 22,59, talált: 22,5%,

Cl⁻: számított: 17,17, talált: 17,2%,

O: számított: 4,31, talált: 4,2%.

UV: oldószert: 0,1 normál HCl, 204 (4,48); 232 (4,24); 300 (4,11).

2-metil-5-klór-4-[[metil-2-(2-metoxi-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinon

só: 2,0 HCl; szolvát: 0,5 H₂O,

op.: 224–231 °C, átkristályosítás: etanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 41,1%-a,

C: számított: 48,16, talált: 48,6%,

H: számított: 6,17, talált: 6,1%,

Cl: számított: 22,45, talált: 22,3%,

Cl⁻: számított: 14,96, talált: 15,1%,

N: számított: 14,78, talált: 14,6%,

O: számított: 8,44, talált: 8,4%.

UV: oldószert: 0,1 normál HCl, 210 (4,36); 2,18 (4,36); 236 (4,37); 280 (S, 3,95); 300 (4,03).

2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-5-metil-fenil)-piperazinil-1]-etil]-amino-3(2H)-piridazinon,

só: 1,5 fumarát,

- op.: 140–144 °C, átkristályosítás: acetontól,
kitermelés: az elméleti hozam 25,5%-a,
C: számított: 53,05, talált: 53,5%,
H: számított: 5,70, talált: 6,0%,
Cl: számított: 6,26, talált: 6,5%,
N: számított: 12,37, talált: 12,6%,
O: számított: 22,67, talált: 22,4%.
UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 206 (4,44); 226 (4,27); 298 (4,08); 310 (S, 4,02).
- 2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,5 fumarát,
op.: 151–154 °C, átkristályosítás acetontól
kitermelés: az elméleti hozam 27,6%-a,
C: számított: 53,05, talált: 53,0%,
H: számított: 5,70, talált: 5,9%,
Cl: számított: 6,26, talált: 5,8%
N: számított: 12,37, talált: 12,2%,
O: számított: 22,61, talált: 23,1%.
UV: oldószer 0,1 normál HCl, 204 (4,51); 226 (S, 4,22); 300 (4,47).
- 2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/3-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]3(2H)-piridazinon
só: 2,0 HCl,
op.: 161–169 °C, kromatográfiásan tisztítva,
kitermelés: az elméleti hozam 31,5%-a,
C: számított: 47,96, talált: 47,9%,
H: számított: 5,80, talált: 5,9%,
Cl: számított: 23,59, talált: 23,5%,
Cl⁻: számított: 15,73, talált: 15,5%,
N: számított: 15,54, talált: 15,5%,
O: számított: 7,10, talált: 7,2%.
UV: oldószer: etanol, 214 (4,48); 248 (S, 4,06); 304 (4,18); 312 (S, 4,1).
- 2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/2-benziloxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,0 HCl, szolvát: 1,0 H₂O,
op.: 126–139 °C,
kitermelés: az elméleti hozam 51,5%-a (nyers), 19,0%-a (tisztta),
C: számított: 53,20, talált: 53,4%,
H: számított: 5,39, talált: 5,7%,
Cl: számított: 19,63, talált: 19,2%,
Cl⁻: számított: 13,09, talált: 12,8%,
N: számított: 12,92, talált: 12,7%,
O: számított: 8,89, talált: 9,0%.
UV: oldószer: 1 normál HCl, 210 (4,58); 234 (S, 4,18); 300 (4,08); 311 (S, 3,99).
- 2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/2-hidroxi-fenil/-piridazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2 HBr; szolvát: 1,5 H₂O,
op.: 208–213 °C,
kitermelés: az elméleti hozam 17,6%-a,
C: számított: 37,06, talált: 36,9%,
H: számított: 4,94, talált: 4,5%,
Cl: számított: 6,44, talált: 6,0%,
N: számított: 12,71, talált: 10,6%,
O: számított: 10,16, talált: 10,6%,
Br⁻: számított: 29,01, talált: 29,4%.
UV: oldószer: 1 normál HCl, 206 (4,55); 230 (S, 4,17); 235 (S, 4,10); 300 (4,10); 311 (S, 4,02).
- 2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/2-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,0 fumarát; szolvát: 0,5 H₂O,
op.: 185–187 °C, átkristályosítás: etanoltól,
kitermelés: az elméleti hozam 23,5%-a,
C: számított: 54,26, talált: 53,9%,
H: számított: 6,00, talált: 6,0%,
Cl: számított: 7,28, talált: 7,7%,
N: számított: 14,38, talált: 14,3%,
O: számított: 18,07, talált: 18,1%.
UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 208 (4,43); 230 (4,20); 300 (4,10); 312 (S, 4,00).
- 2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/3-trifluor-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,15 HCl; szolvát: 0,5 H₂O;
op.: 175–197 °C, átkristályosítás: etanoltól,
kitermelés: az elméleti hozam 26,8%-a,
C: számított: 46,32, talált: 46,7%,
H: számított: 5,00, talált: 5,0%,
Cl: számított: 16,33, talált: 16,5%,
Cl⁻: számított: 8,73, talált: 8,5%,
N: számított: 15,00, talált: 15,1%,
O: számított: 5,14, talált: 5,1%,
F: számított: 12,21, talált: 11,6%.
UV: oldószer: etanol, 208 (4,49); 2,9 (S, 4,37), 238 (4,06); 256 (4,16); 304 (4,17).
- 2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/4-klór-3-trifluor-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,0 HCl; szolvát: 0,2 H₂O,
op.: 185–188 °C, átkristályosítva: etanol/dietil-éter-elegyből,
kitermelés: az elméleti hozam 25,6%-a (nyers), 22,1%-a (tisztta),
C: számított: 41,04, talált: 41,6%,
H: számított: 4,29, talált: 4,3%,
Cl: számított: 26,92, talált: 26,8%,
Cl⁻: számított: 13,50, talált: 13,5%,
N: számított: 13,29, talált: 13,3%,
O: számított: 3,64, talált: 3,7%,
F: számított: 10,82, talált: 10,3%.
2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/3-klór-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,0 HCl; szolvát: 0,15 H₂O,
op.: 195 °C (Sbl), kromatográfiásan tisztítva,
kitermelés: az elméleti hozam 32,9%-a,
C: számított: 44,59, talált: 44,7%,
H: számított: 5,13, talált: 5,2%,
Cl: számított: 30,97, talált: 30,6%,
Cl⁻: számított: 15,48, talált: 15,4%,
N: számított: 15,29, talált: 15,5%,
O: számított: 5,15, talált: 5,1%.
UV: oldószer: etanol 210 (4,39); 216 (4,40); 235 (S, 4,04); 258 (4,13); 304 (4,15).
- 2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/3,5-diklór-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,0 HCl,
op.: 191–201 °C, átcsapva: etanol/dietil-éter-elegyből,
kitermelés: az elméleti hozam 42,6%-a,

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

2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/2-fluor-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 1 HBr; szolvát:

op.: 210–214 °C, átkristályosítás: etanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 34,1%-a,

C: számított: 45,70, talált: 45,9%,
 H: számított: 4,96, talált: 4,8%,
 Cl: számított: 7,94, talált: 8,1%,
 N: számított: 15,68, talált: 15,5%,
 O: számított: 4,25, talált: 3,9%,
 Br⁻: számított: 17,89, talált: 18,2%.

UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 208 (4,24); 230 (4,28); 300 (4,08); 312 (3,98),

2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/4-fluor-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,0 HCl; szolvát: 0,2 H₂O,

op.: 189–195 °C, átkristályosítás: etanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 15,8%-a,

C: számított: 46,16, talált: 46,6%,
 H: számított: 5,33, talált: 5,3%,
 Cl: számított: 24,04, talált: 24,0%,
 Cl⁻: számított: 16,03, talált: 16,2%,
 N: számított: 15,83, talált: 15,8%,
 O: számított: 4,34, talált: 4,6%,
 F: számított: 4,29, talált: 4,6.

UV: oldószer: etanol, 206 (4,32); 240 (4,27); 304 (4,12); 312 (S, 4,08).

2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/4-nitro-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 0,9 HCl,

op.: 237–240 °C, átkristályosítás: etanolból

kitermelés: az elméleti hozam 17,9%-a,

C: számított: 47,97, talált: 48,2%,
 H: számított: 5,19, talált: 5,2%,
 Cl: számított: 15,82, talált: 16,0%,
 Cl⁻: számított: 7,50, talált: 7,6%,
 N: számított: 19,74, talált: 19,8%,
 O: számított: 11,28, talált: 10,8%.

UV: oldószer: etanol, 204 (4,34); 232 (4,18); 304 (4,09); 312 (S, 4,06); 382 (4,20).

2-terc-butil-5-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]amino]3(2H)-piridazinon

só: 1,5 fumarát,

op.: 162–165 °C, átkristályosítás: MeOH/acetonelegyből,

kitermelés: az elméleti hozam 14%-a,

C: számított: 54,59, talált: 54,5%,
 H: számított: 6,11, talált: 6,3%,
 Cl: számított: 5,97, talált: 6,1%,
 N: számított: 11,79, talált: 11,7%,
 O: számított: 21,55, talált: 21,3%.

UV: oldószer: 0,1 normál HCl: 208 (4,65); 282 (S, 3,94); 300 (4,01).

2-/2-(dimetil-amino)-etil/-5-klór-4-[[2-[4-/2-meto

xi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]3(2H)-piridazinon

só: 2,95 HBr; szolvát: 3,0 H₂O,

op.: 168–178 °C, átkristályosítás: etanolból,

5 kitermelés: az elméleti hozam 26,1%-a,

C: számított: 34,65, talált: 34,8%,
 H: számított: 5,53, talált: 5,3%,
 N: számított: 11,55, talált: 11,5%,
 O: számított: 10,99, talált: 10,9%,
 Br⁻: számított: 32,39, talált: 32,5%.

UV: oldószer: etanol 206 (4,42); 230 (4,12); 2,85 (3,79); 302 (4,04); 3,12 (3,86).

2-(2-hidroxi-etil)-5-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon,

15 só: 2,0 HCl; szolvát: 0,45 H₂O,

Op.: 171–181 °C, átkristályosítás: acetoneból,

kitermelés: az elméleti hozam 25,6%-a,

C: számított: 46,68, talált: 46,4%,
 H: számított: 5,96, talált: 5,8%,
 Cl: számított: 21,75, talált: 21,7%,
 Cl⁻: számított: 14,50, talált: 14,5%,
 N: számított: 14,32, talált: 14,1%,
 O: számított: 11,29, talált: 11,0%.

UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 208 (4,52); 232 (S, 4,14); 304 (4,10).

2-/2-hidroxi-etil/-5-klór-4-[[2-(4-/3-trifluor-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,0 HCl, szolvát: 0,85 H₂O,

30 op.: 113–120 °C, átkristályosítás: acetoneból,

kitermelés: az elméleti hozam 6,9%-a,

C: számított: 42,73, talált: 43,3%,
 H: számított: 5,04, talált: 5,0%,
 Cl: számított: 19,91, talált: 19,4%,
 Cl⁻: számított: 13,28, talált: 12,9%,
 N: számított: 13,11, talált: 13,1%,
 O: számított: 8,39, talált: 8,5%,
 F: számított: 10,67, talált: 10,7%.

UV: oldószer: etanol, 306 (4,41); 240 (4,09); 258 (4,17); 304 (4,18); 312 (S, 4,11).

2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/piridil-2/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,0 HCl; szolvát: 0,45 H₂O,

op.: 200–210 °C, átkristályosítás: etanolból,

45 kitermelés: az elméleti hozam 19,5%-a,

C: számított: 44,7, talált: 44,6%,
 H: számított: 5,60, talált: 5,5%,
 Cl: számított: 24,74, talált: 24,9%,
 Cl⁻: számított: 16,49, talált: 16,7%,
 N: számított: 19,55, talált: 19,6%,
 O: számított: 5,40, talált: 5,1%.

2-metil-5-klór-4-[[metil-[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 1,0 fumarát, szolvát: 1,0 H₂O,

55 op.: 159–165 °C, átkristályosítás etanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 40,8%-a,

C: számított: 52,98, talált: 52,8%,
 H: számított: 7,04, talált: 6,4%,
 Cl: számított: 6,52, talált: 6,4%,
 N: számított: 12,87, talált: 13,0%.

- O: számított: 20,58, talált: 21,5%.
2-metil-5-klór-4-[[3-(4-/2-hidroxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,0 fumarát,
op.: 193–197 °C, átkristályosítás: etanolból,
kitermelés: az elméleti hozam 34,3%-a,
C: számított: 54,38, talált: 54,5%,
H: számított: 5,95, talált: 6,1%,
Cl: számított: 7,0, talált: 7,2%,
N: számított: 13,79, talált: 13,7%,
O: számított: 18,90, talált: 18,5%.
2-metil-5-klór-4-[[3-(4-/2-etoxi-4-metil-fenil/-piperazin-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,0 HCl,
op.: 220–223 °C,
kitermelés: az elméleti hozam 39%-a,
H: számított: 6,54, talált: 6,5%,
Cl: számított: 21,58, talált: 21,4%,
Cl⁻: számított: 14,39, talált: 14,4%,
N: számított: 14,21, talált: 14,4%,
O: számított: 6,49, talált: 6,9%.
UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 206 (4,45); 226 (S, 4,16); 302 (4,10), 312 (S, 4,02).
2-metil-5-klór-4-[[3-(4-/2-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,0 fumarát,
op.: 184–186 °C,
kitermelés: az elméleti hozam 30%-a,
C: számított: 56,15, talált: 55,6%,
H: számított: 6,15, talált: 6,2%,
Cl: számított: 7,21, talált: 7,3%,
N: számított: 14,24, talált: 14,4%,
O: számított: 16,26, talált: 16,5%.
UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 206 (4,42); 230 (4,14); 302 (4,08); 312 (S, 3,99).
2-metil-5-klór-4-[[3-(4-/2-fluor-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,0 fumarát,
op.: 161–163 °C, átkristályosítás: etanolból,
kitermelés: az elméleti hozam 28,3%-a,
C: számított: 53,28, talált: 53,3%,
H: számított: 5,49, talált: 5,5%,
Cl: számított: 7,15, talált: 7,1%,
N: számított: 14,12, talált: 13,8%,
O: számított: 16,13, talált: 16,6%,
F: számított: 3,83, talált: 3,7%.
UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 204 (4,4); 230 (4,24); 302 (4,11); 313 (S, 4,17).
2-metil-5-klór-4-[[3-(4-/4-fluor-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,0 HCl; szolvát: 3,0 H₂O,
op.: 216 °C (Sbl), átkristályosítás: etanolból,
kitermelés: az elméleti hozam 22,5%-a,
C: számított: 42,66, talált: 42,2%,
H: számított: 6,17, talált: 6,0%,
Cl: számított: 20,98, talált: 21,3%,
Cl⁻: számított: 13,99, talált: 14,0%,
N: számított: 13,82, talált: 14,2%,
O: számított: 12,63, talált: 12,8%,
F: számított: 3,75, talált: 3,5%.
- 2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/piridil-2/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,0 HCl; szolvát: 0,15 H₂O,
op.: 219–226 °C, átkristályosítás: etanolból,
kitermelés: az elméleti hozam 14,4%-a,
5 C: számított: 46,57, talált: 46,5%,
H: számított: 5,87, talált: 5,8%,
Cl: számított: 24,26, talált: 24,3%,
Cl⁻: számított: 16,17, talált: 16,2%,
10 N: számított: 19,17, talált: 19,2%,
O: számított: 4,20, talált: 4,1%.
UV: oldószer: etanol, 206 (4,24); 250 (4,26); 304 (4,24).
4-klór-5-[[2-(4-/3-trifluor-metil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,0 HCl, szolvát: 2,0 H₂O,
op.: 173–176 °C, átkristályosítás: etanolból,
kitermelés: az elméleti hozam 60,3%-a,
15 C: számított: 39,98, talált: 40,3%,
H: számított: 4,93, talált: 4,2%,
Cl: számított: 20,82, talált: 21,0%,
Cl⁻: számított: 13,88, talált: 14,1%,
N: számított: 13,71, talált: 13,9%,
O: számított: 9,40, talált: 9,5%.
25 F: számított: 11,16, talált: 11,1%.
2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,85 HCl; szolvát: 0,7 H₂O,
op.: 171–180 °C, átkristályosítás: etanolból,
kitermelés: az elméleti hozam 39%-a,
30 C: számított: 47,72, talált: 48,2%,
H: számított: 6,00, talált: 6,3%,
Cl: számított: 23,61, talált: 23,2%,
Cl⁻: számított: 15,33, talált: 15,0%,
35 N: számított: 16,37, talált: 16,1%,
O: számított: 6,36, talált: 6,2%.
UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 206 (4,41); 230 (4,57); 288 (3,92).
2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,75 fumarát,
op.: 103–105 °C, átkristályosítás: acetontól,
kitermelés: az elméleti hozam 37,6%-a,
40 C: számított: 52,48, talált: 52,3%,
H: számított: 5,59, talált: 6,1%,
Cl: számított: 5,96, talált: 5,9%,
N: számított: 11,77, talált: 12,0%,
O: számított: 24,20, talált: 23,7%.
UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 210 (4,49); 228 (4,57); 282 (3,99); 304 (S, 3,81).
2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-5-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,25 fumarát,
op.: 80–83 °C, átkristályosítás: acetontól,
kitermelés: az elméleti hozam 27,3%-a,
55 C: számított: 53,68, talált: 53,6%,
H: számított: 5,82, talált: 6,3%,
Cl: számított: 6,60, talált: 6,6%,
N: számított: 13,04, talált: 13,4%,
60 O: számított: 20,85, talált: 20,1%.

UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 212 (4,52); 228 (4,48); 286 (4,03); 304 (S, 3,80),

2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,0 HCl,

op.: 178–183 °C, átkristályosítás: etanolból,
kitermelés: az elméleti hozam 31,9%-a (nyers),

22,5%-a (tiszt),

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 50,17, | talált: 50,4%, |
| H: | számított: 6,32, | talált: 6,3%, |
| Cl: | számított: 22,21, | talált: 22,0%, |
| Cl ⁻ : | számított: 14,81, | talált: 14,7%, |
| N: | számított: 14,63, | talált: 14,8%, |
| O: | számított: 6,68, | talált: 6,5%, |

2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/3-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,0 HCl; szolvát: 0,2 H₂O,

op.: 170–174 °C, átkristályosítva: etanol/dietil-éter-elegyből,

kitermelés: az elméleti hozam 47%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 47,58, | talált: 47,6%, |
| H: | számított: 5,86, | talált: 6,1%, |
| Cl: | számított: 23,41, | talált: 22,9%, |
| Cl ⁻ : | számított: 15,60, | talált: 15,1%, |
| N: | számított: 15,41, | talált: 15,2%, |
| O: | számított: 7,75, | talált: 7,6%, |

UV: oldószer: etanol, 214 (4,6); 232 (4,56); 250 (S, 4,09); 290 (3,97); 304 (S, 3,89).

2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/2-etoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 1,0 fumarát,

op.: 197–199 °C, átkristályosítás: acetontól,

kitermelés: az elméleti hozam 35,2%-a,

| | | |
|-----|-------------------|-----------------|
| C: | számított: 54,38, | talált: 54,2%, |
| H: | számított: 5,95, | talált: 6,0%, |
| Cl: | számított: 6,98, | talált: 6,9%, |
| N: | számított: 13,79, | talált: %, 13,6 |
| O: | számított: 18,90, | talált: %, 19,3 |

2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/2-hidroxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,25 HBr; szolvát: 1,33 H₂O,

op.: 191–195 °C,

kitermelés: az elméleti hozam 22,5%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 35,82, | talált: 35,9%, |
| H: | számított: 4,76, | talált: 4,6%, |
| Cl: | számított: 6,22, | talált: 6,1%, |
| N: | számított: 12,29, | talált: 11,8%, |
| O: | számított: 9,36, | talált: 11,6%, |
| Br ⁻ : | számított: 31,54, | talált: 30,0%, |

UV: oldószer: 1 normál HCl, 208 (4,54); 2,30 (4,53); 282 (3,96); 302 (S, 3,8),

2-metil-4-klór-4-[[4-(2-hidroxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon,

só: 2,75 HCl; szolvát: 3,25 H₂O,

op.: 157–167 °C, átkristályosítás: etanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 78,9%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 40,48, | talált: 40,8%, |
| H: | számított: 6,24, | talált: 5,9%, |
| Cl: | számított: 24,77, | talált: 24,5%, |
| Cl ⁻ : | számított: 18,17, | talált: 17,9%, |

N: számított: 13,05, talált: 12,8 %

O: számított: 15,65, talált: 16,0%.

UV: oldószer: etanol, 214 (4,80); 230 (4,88); 286 (4,30); 305 (S, 4,09),

5 2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/2-benziloxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 1,8 HBr; szolvát: 1,5 H₂O,

op.: 154–159 °C,

kitermelés: az elméleti hozam 49,1%-a (nyers),

10 25,2% (tiszt),

C: számított: 46,22, talált: 46,2%,

H: számított: 4,82, talált: 5,3%,

Cl: számított: 5,68, talált: 5,1%,

N: számított: 11,23, talált: %10,6

O: számított: 8,98, talált: 8,9%,

Br⁻: számított: 23,06, talált: 23,9% (Br⁻: 1,8),

UV: oldószer: 0,01 normál HCl, 208 (4,67); 230 (4,54); 284 (3,96); 304 (S, 3,82).

20 2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/2-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,0 fumarát; szolvát: 2,75 H₂O,

op.: 149–155 °C, átkristályosítás: etanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 46,3%-a,

C: számított: 48,52, talált: 48,7%,

H: számított: 5,87, talált: 5,6%,

Cl: számított: 5,51, talált: 5,6%,

N: számított: 10,88, talált: 10,7 %

O: számított: 29,21, talált: 29,4%.

UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 200 (4,29); 210 (4,45); 230 (4,53); 2,86 (3,89); 302 (3,59).

30 2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/3-trifluor-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 3,0 HCl; szolvát: 2,25 H₂O,

op.: 120–126 °C, átkristályosítva: etanol/dietil-éter-

35 elegyből,

kitermelés: az elméleti hozam 38,4%-a,

C: számított: 38,33, talált: 38,7%,

H: számított: 5,05, talált: 4,6%,

Cl: számított: 25,15, talált: 25,4%,

Cl⁻: számított: 18,89, talált: 19,1%,

N: számított: 12,42, talált: 12,4 %

O: számított: 8,93, talált: 9,3%,

F: számított: 10,07, talált: 9,6%,

UV: oldószer: etanol, 208 (4,44); 232 (4,51); 256 (4,20); 294 (3,95); 304 (S, 3,91).

2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/3,5-diklór-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 0,75 HCl, szolvát: 0,35 H₂O,

op.: 208–221 °C, átkristályosítva: etanol/dietil-

50 éter-elegyből,

kitermelés: az elméleti hozam 50,3%-a,

C: számított: 45,34, talált: 45,2%,

H: számított: 4,80, talált: 4,7%,

Cl: számított: 29,52, talált: 30,0%,

55 Cl⁻: számított: 5,90, talált: 6,3%,

N: számított: 15,55, talált: 15,3 %

O: számított: 4,80, talált: 4,7%.

2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/3-klór-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon,

60 só: 1,25 HCl, szolvát: 0,4 H₂O,

- op.: 211–219 °C, kromatográfiásan tisztítva,
kitermelés: az elméleti hozam 32,9%-a,
C: számított: 46,93, talált: 47,2%,
H: számított: 5,23, talált: 5,3%,
Cl: számított: 26,48, talált: 26,0%,
Cl⁻: számított: 10,19, talált: 10,1%,
N: számított: 16,10, talált: 16,3 %
O: számított: 10,19, talált: 10,1%.
- 2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/2-fluor-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,0 HBr; szolvát: 0,65 H₂O,
op.: 240–243 °C, átkristályosítás: etanolból,
kitermelés: az elméleti hozam 42,4%-a,
C: számított: 44,54, talált: 44,6%,
H: számított: 5,12, talált: 5,2%,
Cl: számított: 7,73, talált: 7,5%,
N: számított: 15,28, talált: 15,0%
O: számított: 5,76, talált: 5,6%,
F: számított: 4,14, talált: 3,6%,
Br⁻: számított: 17,43, talált: 17,5%.
- UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 212 (S, 4,30), 230 (4,56); 2,88 (3,89), 304 (S, 3,78).
- 2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/4-fluor-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,0 HCl, szolvát: 2,25 H₂O,
op.: 155–161 °C, átkristályosítás: etanolból,
kitermelés: az elméleti hozam 18,7%-a,
C: számított: 42,60, talált: 42,9%,
H: számított: 5,78, talált: 5,3%,
Cl: számított: 22,19, talált: 22,4%,
Cl⁻: számított: 14,79, talált: 14,7%,
N: számított: 14,61, talált: 14,8%
O: számított: 10,85, talált: 11,0%,
F: számított: 3,96, talált: 3,6%.
- UV: oldószer: etanol, 208 (4,28); 232 (4,47); 296 (3,81); 312 (3,83); 382 (4,13).
- 2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/piridil-2/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,0 HCl, szolvát: 0,35 H₂O,
op.: 222–229 °C, átkristályosítás: etanolból,
kitermelés: az elméleti hozam 36,6%-a,
C: számított: 44,89, talált: 45,1%,
H: számított: 5,58, talált: 5,5%,
Cl: számított: 24,85, talált: 24,8%,
Cl⁻: számított: 16,56, talált: 16,7%,
N: számított: 19,63, talált: 19,6%
O: számított: 5,05, talált: 5,0%.
- 2-terc-butil-4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon,
só: 1,5 fumarát, szolvát: 1,2 H₂O,
op.: 220–224 °C,
kitermelés: az elméleti hozam 66,5%-a,
C: számított: 52,67, talált: 52,5%,
H: számított: 6,29, talált: 6,3%,
Cl: számított: 5,76, talált: 5,9%,
N: számított: 11,38, talált: 11,4 %
O: számított: 23,91, talált: 23,9%.
- UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 212 (4,68); 230 (4,64); 282 (4,02); 312 (S, 3,68).
- 2-/2-(dimetil-amino)-etil/-4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,0 fumarát; szolvát: 2,5 H₂O,
op.: 110–115 °C,
kitermelés: az elméleti hozam 52,2%-a,
C: számított: 48,91, talált: 49,1%,
H: számított: 6,23, talált: 5,9%,
Cl: számított: 4,88, talált: 5,0%,
N: számított: 11,80, talált: 11,8 %
O: számított: 28,08, talált: 28,2%.
- UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 210 (4,49); 232 (4,57); 282 (3,95); 309 (S, 3,81),
2-(2-hidroxi-etil)-4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,9 HCl; szolvát: 2,7 H₂O,
op.: 130–141 °C, átkristályosítás: acetontól,
kitermelés: az elméleti hozam 47,3%-a,
C: számított: 40,17, talált: 40,6%,
H: számított: 6,09, talált: 5,8%,
Cl: számított: 24,34, talált: 24,4%,
Cl⁻: számított: 18,10, talált: 18,3%,
N: számított: 12,33, talált: 12,6%
O: számított: 16,05, talált: 16,4%.
- UV: oldószer: etanol, 212 (4,58); 232 (4,54); 286 (4,00); 304 (S, 3,85).
- 2-(2-hidroxi-etil)-4-klór-5-[[2-(4-/3-trifluor-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,75 HCl, szolvát: 2,0 H₂O,
op.: 117–121 °C, átkristályosítás: etanolból,
kitermelés: az elméleti hozam 29,1%-a,
C: számított: 39,20, talált: 39,2%,
H: számított: 5,15, talált: 4,5%,
Cl: számított: 22,84, talált: 23,2%,
Cl⁻: számított: 16,75, talált: 16,6%,
N: számított: 12,03, talált: 12,0%
O: számított: 10,99, talált: 11,3%,
F: számított: 9,79, talált: 9,8%.
- UV: oldószer: etanol, 206 (4,41); 234 (4,48); 256 (4,19); 294 (3,99); 304 (S, 3,95).
- 2-fenil-4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,0 HBr; szolvát: 0,5 etanol.1H₂O,
op.: 140–147 °C, átkristályosítás: etanolból,
kitermelés: az elméleti hozam 33,5%-a,
C: számított: 51,30, talált: 51,7%,
H: számított: 5,74, talált: 5,8%,
Cl: számított: 6,31, talált: 6,2%,
N: számított: 12,46, talált: 12,2%,
O: számított: 9,97, talált: 10,1%,
Br⁻: számított: 14,22, talált: 14,0%.
- 2-metil-4-klór-5-[metil-[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,0 fumarát, szolvát: 0,5 H₂O,
op.: 169–173 °C, átkristályosítás: etanolból,
kitermelés: az elméleti hozam 6,1%-a,
C: számított: 54,28, talált: 54,0%,
H: számított: 6,26, talált: 6,2%,
Cl: számított: 6,68, talált: 6,6%,
N: számított: 13,19, talált: 13,5%.

- O: számított: 19,58, talált: 19,3%.
2-metil-4-klór-5-[[3-(4-/2-hidroxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,0 fumarát, szolvát: 0,5 H₂O,
op.: 175–181 °C, átkristályosítás: etanolból,
kitermelés: az elméleti hozam 69,1%-a,
C: számított: 54,44, talált: 52,7%,
H: számított: 6,04, talált: 6,3%,
Cl: számított: 6,86, talált: 6,9%,
N: számított: 13,55, talált: 13,7%,
O: számított: 20,12, talált: 20,4%.
2-metil-4-klór-5-[[3-(4-/2-etoxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,4 HCl, szolvát: 2,2 H₂O,
op.: 196–203 °C,
kitermelés: az elméleti hozam 48,1%-a,
C: számított: 46,1, talált: 45,8%,
H: számított: 6,78, talált: 6,5%,
Cl: számított: 22,03, talált: 22,5%,
Cl⁻: számított: 15,55, talált: 15,3%,
N: számított: 12,80, talált: 12,9%,
O: számított: 12,28, talált: 12,3%.
2-metil-4-klór-5-[[3-(4-/2-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,0 fumarát, szolvát: 0,5 H₂O,
op.: 174–184 °C,
kitermelés: az elméleti hozam 40%-a,
C: számított: 55,14, talált: 54,7%,
H: számított: 6,24, talált: 6,2%,
Cl: számított: 7,08, talált: 7,3%,
N: számított: 13,98, talált: 14,1%,
O: számított: 17,56, talált: 17,7%.
UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 208 (4,47); 232 (4,56); 290 (3,88); 302 (S, 3,84).
2-metil-4-klór-5-[[3-(4-/2-fluor-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,0 fumarát, szolvát: 1,0 H₂O,
op.: 176–179 °C, átkristályosítva: etanol/acetonelelegyből,
kitermelés: az elméleti hozam 42,1%-a,
C: számított: 51,41, talált: 51,2%,
H: számított: 5,69, talált: 5,4%,
Cl: számított: 6,90, talált: 7,1%,
N: számított: 13,63, talált: 13,7%,
O: számított: 18,68, talált: 18,8%,
F: számított: 3,70, talált: 3,8%,
UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 204 (4,39); 232 (4,59); 290 (3,89); 305 (S, 3,86).
2-metil-4-klór-5-[[3-(4-/4-fluor-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 3,0 HCl, szolvát: 1,5 H₂O,
op.: 132–139 °C, átkristályosítás: acetoneből,
kitermelés: az elméleti hozam 34,7%-a,
C: számított: 41,88, talált: 42,2%,
H: számított: 5,47, talált: 5,6%,
Cl: számított: 27,47, talált: 27,2%,
Cl⁻: számított: 20,6, talált: 20,8%,
N: számított: 13,57, talált: 13,7%,
O: számított: 7,75, talált: 7,9%,
F: számított: 3,68, talált: 3,4%,

- 2-metil-4-klór-5-[[3-(4-/piridil-2/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,0 HCl, szolvát: 0,35 H₂O,
op.: 200–214 °C, átkristályosítás: etanolból,
5 kitermelés: az elméleti hozam 42,1%-a,
C: számított: 46,19, talált: 45,9%,
H: számított: 5,86, talált: 5,7%,
Cl: számított: 24,6, talált: 24,4%,
Cl⁻: számított: 16,04, talált: 16,3%,
10 N: számított: 19,01, talált: 19,1%,
O: számított: 4,89, talált: 4,9%.
2-metil-4-klór-5-[[6-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-hexil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,0 HCl, szolvát: 1,5 H₂O,
15 op.: 160–175 °C, átkristályosítás: etanolból,
kitermelés: az elméleti hozam 38,0%-a,
C: számított: 49,4, talált: 50,3%,
H: számított: 7,16, talált: 6,8%,
Cl: számított: 19,88, talált: 19,4%,
20 Cl⁻: számított: 13,25, talált: 13,2%,
N: számított: 13,09, talált: 13,2%,
O: számított: 10,47, talált: 10,3%.
UV: oldószer: etanol, 212 (4,46); 216 (S, 4,45); 234 (4,50); 286 (3,96); 304 (S, 3,87).
25
8. példa
2-metil-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
3,0 g (0,00794 mól) 4-klór-2-metil-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinont feloldunk 10 ml abszolút etanolban, az oldathoz hozzáadunk 1,38 g (0,01 mól) káliu-karbonátot és 0,3 g Pd/C (10%-os) katalizátort, és az elegyet szobahőmérsékleten hidrogénezzük a hidrogénfelvétel megszűnéséig. Ezután a katalizátort és a szervesetlen anyagot szűrővel eltávolítjuk, és az oldatot vákuumban bepároljuk. Ílymódon 2,5 g 2-metil-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinont kapunk színtelen, kristályos maradékként. Kitermelés az elméleti hozam 91,7%-a. A maradékot feloldjuk forró izopropanolban és dietil-éteres sósavat adunk az oldathoz, ekkor 2,0 g hidroklorid válik ki, amely az elméleti hozam 66,3%-a.
30 Op.: 237–245 °C.
45 C: 55,6, H: 7,0, Cl(összes): 9,3, Cl⁻: 9,3, N: 18,3 és O: 9,8%.
9. példa
4-[[2-(4-/2-Metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
1,66 g (0,00312 mól) 6-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinont 100 ml etanolban 0,0046 mól NaOH és 100 mg 10%-os szénre felvitt palládium felhasználása mellett 60 °C-on 1 óra hosszat hidrogénezzük a hidrogénfelvétel megszűnéséig. Ezután a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, és a szűrőbetétet betöményítjük, a maradékot forró abszolút alkohollal kivonatoljuk, amelyet azután alkoholos sósavval megsavanyítunk. Ílymódon 1,28 g 4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3
60

(2H)-piridazinont csapunk ki színtelen kristályos hidroklorid alakjában.

Kitermelés az elméleti hozam 81,5%-a.

Op.: 235–244 °C (bomlik).

C: 40,3, H: 6,4, Cl⁻: 24,3, N: 13,9, O: 15,0%.

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket is:

4-[[2-(4-/2-hidroxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 1,0 HBr,

op.: 253–260 °C, átkristályosítás: metanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 73,3%-a,

C: számított: 48,49, talált: 48,5%,

H: számított: 5,60, talált: 48,5%,

N: számított: 17,67, talált: 17,5%,

O: számított: 8,07, talált: 8,4%,

Br⁻: számított: 20,16, talált: 20,1%.

2-metil-4-[[2-(4-fenil-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 3,2 HCl, szolvát: 2,6 H₂O,

op.: 225–230 °C, átkristályosítás: etanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 59,7%-a,

C: számított: 42,81, talált: 43,1%,

H: számított: 6,64, talált: 5,7%,

Cl⁻: számított: 23,79, talált: 24,0%,

N: számított: 14,68, talált: 14,9%,

O: számított: 12,08, talált: 12,3%.

UV: oldószer: etanol, 206 (4,33); 252 (4,08), 298 (4,16), 310 (S, 3,97).

2-metil-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,0 HCl,

op.: 130–139 °C,

kitermelés: az elméleti hozam 66%-a,

C: számított: 51,93, talált: 51,7%,

H: számított: 6,54, talált: 6,6%,

Cl⁻: számított: 17,03, talált: 17,1%,

N: számított: 16,82, talált: 16,7%,

O: számított: 7,69, talált: 7,9%.

UV: oldószer: 1 normál HCl, 200 (3,81), 204 (3,88), 220 (4,14), 282 (S, 4,05), 296 (4,12),

2-metil-4-[etil-2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 1 fumarát, szolvát: 0,33 H₂O,

op.: 140–144 °C, átcsapva: etanol/dietil-éter-elegyből,

kitermelés: az elméleti hozam 46,3%-a,

C: számított: 58,41, talált: 58,3%,

H: számított: 6,86, talált: 7,0%,

N: számított: 14,19, talált: 14,1%,

O: számított: 20,53, talált: 20,5%.

2-metil-4-[[2-(4-/2-metoxi-5-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,0 HCl,

op.: 235 °C (Sbl), átkristályosítás: etanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 49,4%-a,

C: számított: 52,58, talált: 52,2%,

H: számított: 6,83, talált: 7,2%,

Cl⁻: számított: 16,34, talált: 16,6%,

N: számított: 16,14, talált: 16,0%,

O: számított: 8,11, talált: 8,0%.

UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 214 (4,57), 224 (S, 4,55), 282 (4,03),

5 2-metil-4-[[2-(4-/2-metoxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 1,25 fumarát, szolvát: 2 H₂O,

op.: 161–164 °C, átkristályosítás: acetonból,

kitermelés: az elméleti hozam 70,1%-a,

C: számított: 53,52, talált: 53,7%,

10 H: számított: 6,74, talált: 6,5%,

N: számított: 13,00, talált: 13,0%,

O: számított: 26,73, talált: 26,8%.

UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 206 (4,35), 210 (4,34), 290 (4,15),

15 2-metil-4-[[6-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-hexil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 3,0 HCl,

op.: 225–228 °C, átkristályosítva: etanol/dietil-éter-elegyből,

20 kitermelés: az elméleti hozam 32,3%-a,

C: számított: 47,75, talált: 47,8%,

H: számított: 6,23, talált: 6,2%,

Cl⁻: számított: 23,49, talált: 23,1%,

N: számított: 14,47, talált: 15,5%,

25 O: számított: 7,07, talált: 7,4%.

2-metil-4-[[2-(4-/2-etoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,0 HCl,

op.: 196–204 °C,

30 kitermelés: az elméleti hozam 66,4%-a,

C: számított: 53,03, talált: 52,5%,

H: számított: 6,79, talált: 6,9%,

Cl⁻: számított: 16,48, talált: 16,3%,

N: számított: 16,27, talált: 16,2%,

35 O: számított: 7,45, talált: 8,0%.

UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 208 (4,28), 227 (S, 4,02), 288 (4,05),

2-metil-4-[[2-(4-/2-hidroxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,25 HBr; szolvát: 3,2 H₂O,

op.: 188–196 °C,

kitermelés: az elméleti hozam 32,3%-a,

C: számított: 35,88, talált: 36,1%,

H: számított: 5,61, talált: 5,1%,

N: számított: 12,31, talált: 12,3%,

O: számított: 14,62, talált: 14,6%

Br⁻: számított: 31,59, talált: 31,9%,

UV: oldószer: 1 normál HCl, 206 (4,46), 225 (S, 4,11), 288 (4,15), 304 (S, 4,01),

50 2-metil-4-[[2-(4-/2,6-dimetil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,0 HCl, szolvát: 0,6 H₂O,

op.: 235–240 °C, átkristályosítás: etanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 47,7%-a,

55 C: számított: 53,67, talált: 47,7%,

H: számított: 7,16, talált: 7,3%,

Cl⁻: számított: 16,69, talált: 16,4%,

N: számított: 16,47, talált: 16,5%,

O: számított: 6,02, talált: 6,02%.

60 2-metil-4-[[2-(4-/3-trifluor-metil-fenil/-piperazi-

nil-1-etil]-amino)-3(2H)-piridazinon

só: 2,2 HCl, szolvát: 3,4 H₂O,

op.: 124–133 °C, átkristályosítás: etanolból,
kitermelés: az elméleti hozam 59,8%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 41,35, | talált: 41,8%, |
| H: | számított: 5,97, | talált: 5,9%, |
| Cl ⁻ : | számított: 14,92, | talált: 15,5%, |
| N: | számított: 13,40, | talált: 13,4%, |
| O: | számított: 13,46, | talált: 14,0%, |
| F: | számított: 10,90, | talált: 10,4%. |

UV: oldószer: etanol, 204 (4,4), 258 (4,20), 300 (4,20), 312 (S, 4,05),

2-metil-4-[[2-(4-/2-fluor-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 1,2 HCl,

op.: 240–248 °C,

kitermelés: az elméleti hozam 95,5%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 54,43, | talált: 54,4%, |
| H: | számított: 6,23, | talált: 6,4%, |
| Cl ⁻ : | számított: 11,34, | talált: 11,0%, |
| N: | számított: 18,67, | talált: 18,5%, |
| O: | számított: 4,27, | talált: 4,4%, |
| F: | számított: 5,06, | talált: 5,1%, |

2-metil-4-[[2-(4-/4-fluor-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,6 HCl, szolvát: 2,6 H₂O,

op.: 236–240 °C, átkristályosítás: etanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 81,7%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 43,17, | talált: 43,6%, |
| H: | számított: 6,35, | talált: 5,7%, |
| Cl ⁻ : | számított: 19,49, | talált: 19,9%, |
| N: | számított: 14,81, | talált: 15,1%, |
| O: | számított: 12,18, | talált: 12,3%, |
| F: | számított: 4,02, | talált: 3,4%, |

UV: oldószer: etanol, 206 (4,28), 234 (4,03), 244 (4,03), 300 (4,18), 312 (S, 4,06),

2-terc-butil-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,0 HBr, szolvát: 0,1 H₂O,

op.: 238–242 °C, átkristályosítás: etanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 86,5%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 45,93, | talált: 46,1%, |
| H: | számított: 6,09, | talált: 6,2%, |
| N: | számított: 12,75, | talált: 12,5%, |
| O: | számított: 6,12, | talált: 6,4%, |
| Br ⁻ : | számított: 29,47, | talált: 38,8% |

UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 206 (4,51), 225 (S, 4,24), 290 (4,20), 312 (S, 3,76),

2-terc-butil-4-[[2-(4-/3-trifluor-metil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,0 HCl,

op.: 194–198 °C, átkristályosítás: etanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 48,8%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 50,81, | talált: 50,9%, |
| H: | számított: 6,09, | talált: 6,2%, |
| Cl ⁻ : | számított: 14,28, | talált: 14,1%, |
| N: | számított: 14,11, | talált: 14,2%, |
| O: | számított: 3,22, | talált: 3,2%, |
| F: | számított: 11,48, | talált: 11,4%, |

UV: oldószer: etanol, 206 (3,79), 260 (4,13), 298

(4,10),

2-/2-(dimetil-amino)-etil/-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 3,0 HBr, szolvát: 1,5 H₂O,

5 op.: 231–237 °C, átkristályosítva: etanol/dietil-éter-elegyből,

kitermelés: az elméleti hozam 41,7%-a (nyers), 34,8%-a (tisza),

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 37,63, | talált: 37,8%, |
| H: | számított: 5,71, | talált: 5,6%, |
| N: | számított: 12,54, | talált: 12,4%, |
| O: | számított: 8,35, | talált: 8,4%, |
| Br ⁻ : | számított: 35,76, | talált: 35,8, |

UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 208 (4,43), 229 (S, 4,17), 285 (S, 4,26), 296 (4,28), 312 (S, 4,12).

2-(2-hidroxi-etil)-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 3,15 HCl, szolvát: 3,4 H₂O,

op.: 181–190 °C, átkristályosítás: etanolból,

20 kitermelés: az elméleti hozam 34,1%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 41,53, | talált: 41,6%, |
| H: | számított: 6,78, | talált: 6,5%, |
| Cl ⁻ : | számított: 20,32, | talált: 20,4%, |
| N: | számított: 12,74, | talált: 12,8%, |
| O: | számított: 18,63, | talált: 18,7%. |

UV: oldószer: etanol, 210 (4,44), 300 (4,15), 312 (S, 3,95),

2-/2-hidroxi-etil/-4-[[2-(4-/3-trifluor-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,4 HCl, szolvát: 1,35 H₂O,

op.: 121–129 °C, átkristályosítás: acetontól,

30 kitermelés: az elméleti hozam 84,1%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 43,61, | talált: 44,0%, |
| H: | számított: 5,41, | talált: 5,3%, |
| Cl ⁻ : | számított: 16,26, | talált: 16,3%, |
| N: | számított: 13,38, | talált: 13,6%, |
| O: | számított: 10,24, | talált: 10,4%, |
| F: | számított: 10,90, | talált: 10,4%, |

UV: oldószer: etanol, 206 (4,34); 211 (S, 4,27), 2,60 (4,21), 300 (4,21), 312 (S, 4,06).

2-metil-4-[[2-(4-/piridil-2/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,4 HCl, szolvát: 0,65 H₂O,

op.: 235–237 °C, átkristályosítás: etanolból,

45 kitermelés: az elméleti hozam 89%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 46,67, | talált: 46,7%, |
| H: | számított: 6,29, | talált: 6,2%, |
| Cl ⁻ : | számított: 20,66, | talált: 20,6%, |
| N: | számított: 20,41, | talált: 20,1%, |
| O: | számított: 6,41, | talált: 6,4%. |

UV: oldószer: etanol, 204 (4,10), 252 (4,26), 300 (4,26),

4-[[3-(4-2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,0 HCl, szolvát 0,1 H₂O,

op.: 245–256 °C,

kitermelés: az elméleti hozam 81,9%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 51,61, | talált: 51,4%, |
| H: | számított: 6,55, | talált: 6,6%, |
| Cl ⁻ : | számított: 17,10, | talált: 17,1%, |

N: számított: 16,72, talált: 16,7%,
 O: számított: 8,02, talált: 8,0%.
 4-[[3-(4-/2-etoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-ami-
 no]-3(2H)-piridazinon
 só: 2,1 HCl,
 op.: 258–269 °C,
 kitermelés: az elméleti hozam 20,3%-a,
 C: számított: 50,99, talált: 50,9%,
 H: számított: 6,89, talált: 6,7%,
 Cl⁻: számított: 16,64, talált: 17,0%,
 N: számított: 15,65, talált: 15,7%,
 O: számított: 9,83, talált: 9,9%.
 2-metil-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-
 propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 só: 2,85 HCl,
 op.: 238–246 °C, átkristályosítás: etanolból,
 kitermelés: az elméleti hozam 86,2%-a,
 C: számított: 47,87, talált: 47,5%,
 H: számított: 6,67, talált: 6,8%,
 Cl⁻: számított: 21,20, talált: 21,1%,
 N: számított: 14,69, talált: 14,7%,
 O: számított: 9,57, talált: 9,8%.
 2-metil-4-[[3-(4-/2-hidroxi-4-metil-fenil/-piperazi-
 nil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 só: 1,0 fumarát,
 op.: 176–180 °C, átkristályosítás: etanolból,
 kitermelés: az elméleti hozam 21,9%-a,
 C: számított: 57,25, talált: 57,7%,
 H: számított: 6,48, talált: 6,8%,
 N: számított: 14,51, talált: 14,2%,
 O: számított: 21,55, talált: 21,0%.
 2-metil-4-[[3-(4-/2-etoxi-4-metil-fenil/-piperazi-
 nil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 só: 2,8 HCl, szolvát: 1,75 H₂O,
 op.: 202–205 °C,
 kitermelés: az elméleti hozam 97,3%-a,
 C: számított: 48,59, talált: 48,5%,
 H: számított: 7,24, talált: 7,1%,
 Cl⁻: számított: 19,12, talált: 19,4%,
 N: számított: 13,49, talált: 13,5%,
 O: számított: 11,56, talált: 11,5%.
 UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 206 (4,35), 296
 (4,15), 312 (S, 3,92),
 2-metil-4-[[3-(4-/2-fluor-fenil/-piperazinil-1)-pro-
 pil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 só: 1,1 HCl,
 op.: 232–238 °C,
 kitermelés: az elméleti hozam 97,2%-a,
 C: számított: 56,08, talált: 56,1%,
 H: számított: 6,56, talált: 6,7%,
 Cl⁻: számított: 10,12, talált: 10,2%,
 N: számított: 18,17, talált: 18,1%,
 O: számított: 4,15, talált: 4,2%,
 F: számított: 4,93, talált: 4,7%.
 2-metil-4-[[3-(4-/4-fluor-fenil/-piperazinil-1)-pro-
 pil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 só: 2,0 HCl, szolvát: 0,45 H₂O,
 op.: 210–212 °C, átkristályosítás: etanolból,
 kitermelés: az elméleti hozam 84,4%-a,
 C: számított: 50,70, talált: 50,9%,

H: számított: 6,36, talált: 6,4%,
 Cl: számított: 16,63, talált: 16,9%,
 Cl⁻: számított: 16,63, talált: 16,9%,
 N: számított: 16,42, talált: 16,9%,
 5 O: számított: 5,44, talált: 5,6%,
 F: számított: 4,46, talált: 4,3%,
 2-metil-4-[[3-(4-/piridil-2/-piperazinil-1)-propil]-
 amino]-3(2H)-piridazinon
 só: 2,0 HCl, szolvát: 0,6 H₂O,
 op.: 214–219 °C, átkristályosítás: etanolból,
 kitermelés: az elméleti hozam 97,1%-a,
 C: számított: 49,54, talált: 50,1%,
 H: számított: 6,65, talált: 7,0%,
 Cl: számított: 17,2, talált: 16,6%,
 15 Cl⁻: számított: 17,2, talált: 16,6%,
 N: számított: 20,39, talált: 19,9%,
 O: számított: 6,21, talált: 6,4%.
 4-[[4-(4-/2--metoxi-fenil/-piperazinil-1)-butil]-a-
 mino]-3(2H)-piridazinon
 só: 3,0 HCl, szolvát: 0,38 H₂O,
 op.: 170–182 °C,
 kitermelés: az elméleti hozam 79,6%-a,
 C: számított: 48,21, talált: 48,2%,
 H: számított: 6,54, talált: 6,4%,
 25 Cl: számított: 22,39, talált: 22,3%,
 Cl⁻: számított: 22,39, talált: 22,3%,
 N: számított: 14,79, talált: 14,7%,
 O: számított: 8,04, talált: 8,0%.
 2-metil-4-[[4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-bu-
 til]-amino]-3(2H)-piridazinon
 só: 2,0 HCl, szolvát: 0,25 H₂O,
 op.: 193–202 °C, átkristályosítás: etanolból,
 kitermelés: az elméleti hozam 76,7%-a,
 C: számított: 53,51, talált: 53,2%,
 35 H: számított: 7,07, talált: 7,3%,
 Cl⁻: számított: 15,80, talált: 15,8%,
 N: számított: 15,60, talált: 15,3%,
 O: számított: 8,02, talált: 7,8%.
 5-[[2-(4-/3-trifluor-fenil/-piperazinil-1)-etil]-ami-
 no]-3(2H)-piridazinon
 só: 3,0 HCl, szolvát: 0,3 H₂O,
 op.: 197–205 °C, átkristályosítás: acetonból,
 kitermelés: az elméleti hozam 66,9%-a,
 C: számított: 42,35, talált: 42,7%,
 45 H: számított: 4,93, talált: 4,9%,
 Cl: számított: 22,06, talált: 21,5%,
 Cl⁻: számított: 22,06, talált: 21,5%,
 N: számított: 14,53, talált: 14,8%,
 O: számított: 4,31, talált: 4,5%,
 50 F: számított: 11,82, talált: 11,6%.
 2-metil-5-[[2-/4-fenil-piperazin-1/-etil]-amino]-3
 (2H)-piridazinon
 só: 3,25 HCl, szolvát: 1,15 H₂O,
 op.: 251–256 °C, átkristályosítás: etanolból,
 kitermelés: az elméleti hozam 76,2%-a,
 C: számított: 45,11, talált: 44,9%,
 H: számított: 6,36, talált: 5,8%,
 Cl: számított: 25,46, talált: 25,9%,
 Cl⁻: számított: 25,46, talált: 25,9%,
 60 N: számított: 15,47, talált: 15,7%,

O: számított: 7,60, talált: 7,7%.
UV: oldószer: etanol, 204 (S, 4,59), 208 (4,62), 230 (4,66), 252 (S, 4,23), 284 (4,23),

2-metil-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,0 HCl, szolvát: 0,4 H₂O,
op.: 237-245 °C,
kitermelés: az elméleti hozam 91,7%-a,

C: számított: 55,85, talált: 55,6%,
H: számított: 6,98, talált: 7,0%,
Cl: számított: 9,16, talált: 9,2%,
Cl⁻: számított: 9,16, talált: 9,3%,
N: számított: 18,09, talált: 18,3%,
O: számított: 9,92, talált: 9,8%,

2-metil-5-[[2-(4-/2-metoxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,5 fumarát, szolvát: 0,5 H₂

kitermelés: az elméleti hozam 84,1%-a,
C: számított: 55,55, talált: 55,6%,
H: számított: 6,34, talált: 6,5%,
N: számított: 12,96, talált: 12,8%,
O: számított: 25,16, talált: 25,1%.

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

2-metil-5-[[2-(4-/2-metoxi-5-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,0 fumarát,

op.: 183-185 °C, átkristályosítás: acetontól,
kitermelés: az elméleti hozam 76,8%-a,
C: számított: 58,34, talált: 58,0%,
H: számított: 6,60, talált: 6,8%,
N: számított: 14,79, talált: 14,7%,
O: számított: 20,27, talált: 20,5%.

UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 210 (4,5), 288 (4,2), 304 (S, 3,83),

2-metil-5-[[etil-[2-(4-/metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 3,0 HCl, szolvát: 3,0 H₂O,
op.: 125-130 °C, átkristályosítva: izopropanol/dietil-éter-elegy,

kitermelés: az elméleti hozam 62,3%-a,
C: számított: 44,91, talált: 44,8%,
H: számított: 7,16, talált: 6,8%,
Cl: számított: 19,88, talált: 19,6%,
Cl⁻: számított: 19,88, talált: 19,6%,
N: számított: 13,09, talált: 13,1%,
O: számított: 14,96, talált: 15,7%,

2-metil-5-[[2-(4-/2-etoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 1,0 fumarát, szolvát: 0,6 H₂O,
op.: 175-178 °C,

kitermelés: az elméleti hozam 64,8%-a,
C: számított: 57,07, talált: 56,8%,
H: számított: 6,70, talált: 6,7%,
N: számított: 14,46, talált: 14,5%,
O: számított: 21,80, talált: 22,0%.

UV: oldószer: 1 normál HCl, 208 (4,51), 224 (4,51), 276 (4,02),

2-metil-5-[[2-(4-/2-hidroxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 3,15 HBr, szolvát: 1,3 H₂O,
op.: 190-198 °C, átkristályosítás: etanoltól,
kitermelés: az elméleti hozam 44,2%-a,

5 C: számított: 33,60, talált: 33,7%,
H: számított: 4,77, talált: 4,8%,
N: számított: 11,52, talált: 11,5%,
O: számított: 8,69, talált: 8,7%,
Br⁻: számított: 41,42, talált: 41,3%,

UV: oldószer: 1 normál HCl, 210 (4,63), 224 (4,53), 280 (4,03),

2-metil-4-[[2-(4-/2-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-emino]-3(2H)-piridazinon

op.: 178-182 °C, átkristályosítás: etanoltól,
kitermelés: az elméleti hozam 93%-a,

15 C: számított: 57,48, talált: 57,8%,
H: számított: 6,23, talált: 6,2%,
N: számított: 13,96, talált: 13,9%,
O: számított: 22,33, talált: 22,4%.

2-metil-5-[[2-(4-/2,6-dimetil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,0 HCl, szolvát: 2,1 H₂O,
kitermelés: az elméleti hozam 73,7%-a,
C: számított: 50,46, talált: 51,0%,
H: számított: 7,40, talált: 7,4%,
Cl⁻: számított: 15,68, talált: 15,2%,
N: számított: 15,49, talált: 15,1%,
O: számított: 10,97, talált: 11,3%.

UV: oldószer: etanol 206 (4,26), 214 (4,35), 224 (4,38), 232 (4,38), 280 (3,88),

30 2-metil-4-[[2-(4-/2-fluor-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 1,5 fumarát,
op.: 167-169 °C, átkristályosítás: etanoltól,
kitermelés: az elméleti hozam 92%-a,

35 C: számított: 54,65, talált: 54,5%,
H: számított: 5,58, talált: 5,8%,
N: számított: 13,85, talált: 13,9%,
O: számított: 22,16, talált: 22,4%,
F: számított: 3,76, talált: 3,3%,

40 2-metil-5-[[2-(4-/4-fluor-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 3,0 HCl, szolvát: 0,7 H₂O,
op.: 162-168 °C, átkristályosítás: etanoltól,
kitermelés: az elméleti hozam 73,5%-a,

45 C: számított: 45,05, talált: 45,5%,
H: számított: 5,87, talált: 5,7%,
Cl⁻: számított: 23,46, talált: 22,9%,
N: számított: 15,45, talált: 15,6%,
O: számított: 6,00, talált: 6,3%,

50 F: számított: 4,19, talált: 4,0%,
UV: oldószer: etanol 208 (4,40), 218 (4,39), 230 (4,50), 286 (3,94),

2-metil-5-[[2-(4-/piridil-2/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 3,0 HCl, szolvát: 0,5 H₂O,
kitermelés: az elméleti hozam 80,9%-a,

55 C: számított: 44,40, talált: 44,4%,
H: számított: 6,06, talált: 6,1%,
Cl: számított: 24,58, talált: 24,4%,
60 N: számított: 19,42, talált: 19,5%,

- O: számított: 5,55, talált: 5,6%.
2-terc-butil-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,5 fumarát,
op.: 173–177 °C,
kitermelés: az elméleti hozam 79,2%-a,
C: számított: 57,95, talált: 57,6%,
H: számított: 6,66, talált: 6,7%,
N: számított: 12,51, talált: 12,4%,
O: számított: 22,87, talált: 23,3%.
UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 210 (4,48), 226 (4,50), 276 (4,05),
2-terc-butil-5-[[2-(4-/3-trifluor-metil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 3,0 HCl, szolvát: 0,25 H₂O,
op.: 228–230 °C, átkristályosítás: acetontól,
kitermelés: az elméleti hozam 77,2%-a,
C: számított: 46,94, talált: 47,0%,
H: számított: 5,91, talált: 5,9%,
Cl⁻: számított: 19,79, talált: 19,7%,
N: számított: 13,03, talált: 13,2%,
O: számított: 3,72, talált: 3,8%,
F: számított: 10,61, talált: 10,4%,
UV: oldószer: etanol, 210 (S, 4,43), 222 (S, 4,50), 230 (4,53), 258 (4,23), 278 (S, 4,05),
2-/2-(dimetil-amino)-etil/-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,1 HBr, szolvát: 0,1 H₂O,
op.: 236–246 °C, átkristályosítás: izopropanoltól,
kitermelés: az elméleti hozam 42,4%-a,
C: számított: 44,08, talált: 44,1%,
H: számított: 6,04, talált: 6,4%,
N: számított: 12,51, talált: 12,4%,
O: számított: 22,87, talált: 23,3%.
UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 210 (4,48), 226 (4,50), 276 (4,05),
2-terc-butil-5-[[2-(4-/3-trifluor-metil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 3,0 HCl, szolvát: 0,25 H₂O,
op.: 228–230 °C, átkristályosítás: acetontól,
kitermelés: az elméleti hozam 77,2%-a,
C: számított: 46,94, talált: 47,0%,
H: számított: 5,91, talált: 5,9%,
Cl⁻: számított: 19,79, talált: 5,9%,
N: számított: 13,03, talált: 13,2%,
O: számított: 3,72, talált: 3,8%,
F: számított: 10,61, talált: 10,4%,
UV: oldószer: etanol, 210 (S, 4,43), 222 (S, 4,50), 230 (4,53), 258 (4,23), 278 (S, 4,05),
2-/2-(dimetil-amino)-etil/-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 2,1 HBr, szolvát: 0,1 H₂O,
op.: 236–246 °C, átkristályosítás: izopropanoltól,
kitermelés: az elméleti hozam 42,4%-a,
C: számított: 44,08, talált: 44,1%,
H: számított: 6,04, talált: 6,4%,
N: számított: 14,69, talált: 14,5%,
O: számított: 5,87, talált: 5,9%,
Br⁻: számított: 2,1, talált: 29,1%,
2-(2-hidroxi-etil)-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 3,0 HCl, szolvát: 0,6 H₂O,
op.: 190–200 °C, átkristályosítás etanoltól,
kitermelés: az elméleti hozam 70,2%-a,
5 C: számított: 46,23, talált: 44,9%,
H: számított: 5,60, talált: 5,3%,
Cl⁻: számított: 14,98, talált: 15,3%,
N: számított: 13,77, talált: 14,0%,
O: számított: 9,59, talált: 9,8%,
10 F: számított: 11,20, talált: 10,7%,
UV: oldószer: etanol, 212 (4,33), 218 (4,31), 232 (4,35), 258 (4,14), 294 (3,91),
2-fenil-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,0 HBr, szolvát: 0,1 H₂O,
op.: 272–276 °C,
kitermelés: az elméleti hozam 56,58%-a,
C: számított: 56,58, talált: 56,8%,
H: számított: 5,82, talált: 5,9%,
20 N: számított: 14,34, talált: 14,3%,
O: számított: 6,88, talált: 7,3%,
Br⁻: számított: 16,37, talált: 16,4%,
2-metil-5-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 3,0 HCl, szolvát: 1,45 H₂O,
op.: 241–248 °C, átkristályosítás: etanol/acetonelegyből,
kitermelés: az elméleti hozam 61,7%-a,
C: számított: 46,29, talált: 46,1%,
30 H: számított: 6,52, talált: 6,8%,
Cl⁻: számított: 21,57, talált: 21,6%,
N: számított: 14,21, talált: 14,3%,
O: számított: 11,20, talált: 11,2%.
UV: oldószer: etanol, 212 (4,56), 218 (S, 4,51), 230 (4,51), 284 (4,01),
1-metil-5-[[3-(4-/2-etoxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 3,25 HCl, szolvát: 3,1 H₂O,
op.: 218–227 °C,
40 kitermelés: az elméleti hozam 65,4%-a,
C: számított: 45,05, talált: 44,9%,
H: számított: 7,28, talált: 7,1%,
Cl⁻: számított: 20,58, talált: 20,6%,
N: számított: 12,51, talált: 12,6%,
45 O: számított: 14,57, talált: 14,8%,
2-metil-4-[[3-(4-/2-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 1,0 fumarát,
op.: 194–197 °C, átkristályosítás: etanoltól,
kitermelés: az elméleti hozam 94,6%-a,
C: számított: 60,38, talált: 60,4%,
H: számított: 6,83, talált: 7,0%,
N: számított: 15,31, talált: 15,1%,
O: számított: 17,49, talált: 17,2%.
55 2-metil-5-[[3-(4-/4-fluor-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
só: 3,0 HCl, szolvát: 0,9 H₂O,
op.: 176–181 °C, átkristályosítás: etanoltól,
kitermelés: az elméleti hozam 76,8%-a,
60 C: számított: 45,90, talált: 46,1%,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| H: | számított: 5,97, | talált: 6,3%, |
| Cl ⁻ : | számított: 22,58, | talált: 22,4%, |
| N: | számított: 14,87, | talált: 15,1%, |
| O: | számított: 6,03, | talált: 6,6%, |
| F: | számított: 4,03, | talált: 3,5%, |

2-metil-5-[[3-(4-/piridil-2/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 3,0 HCl,

op.: 232–239 °C, átkristályosítás: etanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 70,6%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 46,64, | talált: 46,8%, |
| H: | számított: 6,22, | talált: 6,3%, |
| Cl: | számított: 24,29, | talált: 23,9%, |
| Cl ⁻ : | számított: 24,29, | talált: 23,9%, |
| N: | számított: 19,20, | talált: 19,4%, |
| O: | számított: 4,65, | talált: 3,6%. |

2-metil-5-[[4-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-butil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 3,0 HCl, szolvát: 1,0 H₂O,

op.: 168–176 °C, átkristályosítás: etanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 66,8%-a,

| | | |
|-----|-------------------|----------------|
| C: | számított: 48,15, | talált: 47,6%, |
| H: | számított: 6,87, | talált: 6,8%, |
| Cl: | számított: 21,32, | talált: 21,3%, |
| N: | számított: 14,04, | talált: 14,0%, |
| O: | számított: 9,62, | talált: 9,4%. |

2-metil-5-[[6-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-hexil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 3,0 HCl, szolvát: 0,15 H₂O,

op.: 174–185 °C, átkristályosítva: etanol/dietil-éter-elegyből,

kitermelés: az elméleti hozam 79,2%-a,

| | | |
|-----|-------------------|----------------|
| C: | számított: 51,65, | talált: 51,7%, |
| H: | számított: 7,15, | talált: 7,2%, |
| Cl: | számított: 20,79, | talált: 20,4%, |
| N: | számított: 13,69, | talált: 13,6%, |
| O: | számított: 6,72, | talált: 6,7%. |

10. példa

5-Metoxi-2-metil-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

4,2 g (0,011 mól) 5-klór-2-metil-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinont metanolban, amelyben 0,010 mól nátrium-metilátot oldunk, 50 óra hosszat visszafolyatás közben melegítünk, és utána vákuumban betöményítjük az elegyet. A maradékot vízben felvesszük, miközben 5-metoxi-2-metil-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinont csapunk ki, amely az elméleti hozam 38,9%-a. A csapadékot leszívattással elkülönböztjük és acetonnal oldjuk, majd fűmársav hozzáadására közben visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 1,50 g fumarátsóvá alakítjuk, amelynek az elméleti hozam 24,5%-a.

op.: 144–148 °C,

C: 54,0, H: 6,1, N: 12,5, O: 27,4%.

UV: 0,1 normál HCl-ben: 208 (4,42), 226 (S, 4,22), 300 (4,47).

11. példa

5-Klór-4-[[2-(4-/3-trifluor-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

4,25 g (0,0093 mól) 2-terc-butil-5-klór-4-[[2-(4-/3-trifluor-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinont 50 ml tömény, vizes sósavoldattal együtt keverünk szobahőmérsékleten 72 óra hosszat. Az elegyet ezután meglúgosítjuk és kloroformmal 3-szor extraháljuk, a szerves fázist betöményítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és a maradékot acetonnal eldörzsöljük. Ílymódon 2,40 g kristályos anyag válik ki, amely az 5-klór-4-[[2-(4-/3-trifluor-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon. Kitermelés az elméleti hozam 47,7%-a. A kapott vegyületet 15 feloldjuk 100 ml forró abszolút alkoholban és hozzáadunk dietil-éteres sósavat. Ílymódon 2,20 g dihidrokloridot kapunk, amely az elméleti hozam 46,7%-a.

op.: 22°–223 °C.

C: 40,6, H: 4,2, Cl(összes): 21,1, Cl⁻: 14,2, F: 11,5,

20 N: 13,9 és O: 8,7%.

UV: 0,1 normál HCl-ben: 208 (4,42), 226 (S, 4,22), 300 (4,47).

A következő vegyületet hasonló módon állíthatjuk elő:

25 4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 1,5 fumarát, szolvát: 2,0 H₂O,

op.: 211–213 °C, átkristályosítás: etanolból,

kitermelés: az elméleti hozam 58,5%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| 30 C: | számított: 48,13, | talált: 48,3%, |
| H: | számított: 5,62, | talált: 5,4%, |
| Cl ⁻ : | számított: 6,18, | talált: 5,6%, |
| N: | számított: 12,20, | talált: 12,4%, |
| O: | számított: 27,87, | talált: 28,3%. |

35 UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 210 (4,38), 228 (4,42), 280 (3,81), 304 (3,72).

12. példa

2-Metil-6-klór-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon

6,0 g (0,0159 mól) finoman eldörzsölt 6-klór-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinont 100 ml 2 normál NaOH-oldatban szuszpendálunk és 1,51 g (0,0159 mól) dimetil-szulfáttal együtt keverjük a szuszpenziót 2 óra hosszat. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, kloroformmal többször extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. Az olajos maradékból éjszakán át kikristályosodik 3,50 g még nem tiszta 2-metil-6-klór-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon, amely az elméleti hozam 56,2%-a. A kapott anyagot preparatív kromatográfiával tisztítjuk kovasavgélen (Waters PrepPak). Eluálószer: metilén-klorid/metanol= 45/5 (térfogatarány).

55 A tiszta frakciót izopropanolban oldjuk és dietil-éteres sósavat adunk az oldathoz. Ílymódon 0,85 g fehér színű, kristályos dihidrokloridot kapunk, amely az elméleti hozam 11,2%-a.

op.: 218–229 °C.

60 C: 40,6, H: 4,2, Cl(összes): 21,1, Cl⁻: 14,2, F: 11,5, N:

13,9, O: 8,7%.

13. példa

6-Klór-2-etil-4-[[3-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon

1,80 g (0,00474 mól) finoman eldörzsölt 6-klór-4-[[3-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinont 80 ml 3 normál NaOH-oldatban szuszpendálunk és a szuszpenzióhoz hozzáadunk 1,8 ml (0,014 mól) etil-jodidot. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 90 percig, ezután ismét hozzáadunk 1,8 ml etil-jodidot, majd további 2 óra hosszat keverjük. Az oldószert ezt követően lepároljuk, a maradékot vízben felvesszük, és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és besűrítjük, így barna színű olajat kapunk, amelyet etanolban oldunk. Az oldathoz hozzáadunk etanolos sósavat és így 0,70 g tiszta terméket kapunk 30,6%-os kitermeléssel, amely a 6-klór-2-etil-4-[[3-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon-dihidroklorid, amely fehér színű kristályos anyag.

Op.: 202–207 °C.

C: 49,4, H: 6,4, Cl(összes): 21,8, Cl⁻: 14,6, N: 14,3 és O: 7,7%.

14. példa

6-Klór-4-[[4-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-butil]-amino]-3(2H)-piridazinon

4,00 g (0,00985 mól) 6-Klór-3-metoxi-4-[[4-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-butil]-amino]-piridazint feloldunk jégecetben és az oldathoz visszafolyatás közben melegítjük, utána 200 ml vizet adunk hozzá, 30%-os KOH-val 6-os pH-ra semlegesítjük, a kivált csapadékot leszívattal elkülönítjük és vízzel alaposan mossuk. Ílymódon 3,85 g 6-klór-4-[[4-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-butil]-amino]-3(2H)-piridazinont kapunk, amely az elméleti hozam 99,7%-a. A vegyületet etanolból átkristályosítjuk szén hozzáadása közben és egyúttal etanolos sósav adagolása mellett. Így 3,26 g tiszta dihidrokloridot kapunk, amely az elméleti hozam 68,7%-a.

Op.: 247–252 °C.

C: 47,2, H: 6,0, Cl(összes): 21,9, Cl⁻: 14,6, N: 14,4, O: 10,0%.

A példában leírt előállításnál alkalmazott kiindulási vegyületeket a következő módon állítjuk elő:

6-klór-3-metoxi-4-[[4-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-butil]-amino]-piridazin

3,28 g (0,008 mól) 3,6-diklór-4-[[4-(4/2-metoxi-fenil/-1-piperazinil)-butil]-amino]-piridazint és 0,32 g (0,008 mól) nátrium-metilátot 150 ml metanolban 144 óra hosszat 50 °C-on keverünk. Ezután az elegyet vákuumban besűrítjük, a maradékot kloroformban oldjuk és vízzel kirázzuk. Az oldószert lepároljuk, a maradékot dietil-éterben oldjuk, az oldatot átlátszóra szűrjük és dietil-éteres HCl-el kicsapjuk a 6-klór-3-metoxi-4-[[4-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-butil]-amino]-piridazint hidrokloridként /3,14 egyenértéknyi HCl).

Op.: 139–150 °C.

Kitermelés az elméleti hozam 91,1%-a.

3,6-Diklór-4-[[4-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-butil]-amino]-piridazin

5 9,25 g (0,050 mól) 3,4,6-triklór-piridazint 6,90 g (0,050 mól) vízmentes, porított kálium-karbonáttal és 13,15 g (0,050 mól) 1-(4-amino-butil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazinnal 1350 ml száraz acetonitrilben 96 óra hosszat együtt keverünk szobahőmérsékleten.

10 Ezt követően a reakcióelegyet leszívattal, és a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot etanolban felvesszük és dietil-éteres HCl-el kicsapjuk a 3,6-diklór-4-[[4-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-butil]-amino]-piridazin-trihidrokloridot.

15 Op.: 155–170 °C.

Kitermelés az elméleti hozam 54,2%-a.

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket is:

6-klór-4-[[2-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

20 só: 2,1 HCl, szolvát: 1,16 H₂O,

op.: 241–247 °C,

kitermelés: az elméleti hozam 86,8%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 44,26, | talált: 44,6%, |
| 25 H: | számított: 5,77, | talált: 5,3%, |
| Cl: | számított: 23,82, | talált: 23,7%, |
| Cl ⁻ : | számított: 16,14, | talált: 16,1%, |
| N: | számított: 15,18, | talált: 15,1%, |
| O: | számított: 10,96, | talált: 10,9%. |

30 2-metil-6-klór-4-[[2-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 2,0 HCl, szolvát: 0,05 H₂O,

op.: 232–237 °C,

kitermelés: az elméleti hozam 63,0%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| 35 C: | számított: 47,79, | talált: 47,8%, |
| H: | számított: 5,82, | talált: 5,8%, |
| Cl: | számított: 23,67, | talált: 23,5%, |
| Cl ⁻ : | számított: 15,83, | talált: 15,8%, |
| N: | számított: 15,48, | talált: 15,4%, |
| 40 O: | számított: 7,24, | talált: 7,2%. |

6-klór-4-[[2-(4/2-izopropoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

só: 1,0 HBr, szolvát: 0,3 H₂O,

op.: 280–295 °C, átkristályosítás: etanolból,

45 kitermelés: az elméleti hozam 12,7%-a,

| | | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 47,72, | talált: 48,1%, |
| H: | számított: 5,82, | talált: 6,0%, |
| Cl: | számított: 7,41, | talált: 6,6%, |
| N: | számított: 14,64, | talált: 14,6%, |
| 50 O: | számított: 7,70, | talált: 8,0%, |
| Br ⁻ : | számított: 16,71, | talált: 16,7%, |

UV: oldószert: 1 normál HCl, 210 (4,48), 234 (S, 4,08), 246 (S, 3,94), 288 (4,13), 309 (S, 3,82),

55 6-klór-4-[[3-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon,

só: 2,0 HCl, szolvát: 0,35 H₂O,

op.: 267–275 °C,

kitermelés: az elméleti hozam 88,1%-a,

| | | |
|-------|-------------------|----------------|
| C: | számított: 47,30, | talált: 47,2%, |
| 60 H: | számított: 5,89, | talált: 5,8%, |

- Cl: számított: 23,27, talált: 23,1%,
 Cl⁻: számított: 15,51, talált: 15,5%,
 N: számított: 15,32, talált: 15,3%,
 O: számított: 8,23, talált: 8,2%.
- 6-klór-4-[[3-(4-/2-metoxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 só: 2,0 HBr, szolvát: 3,5 H₂O,
 op.: 191–195 °C, átkristályosítás: etanolból,
 kitermelés: az elméleti hozam 81,3%-a,
 C: számított: 37,08, talált: 37,3%,
 H: számított: 5,72, talált: 5,2%,
 Cl: számított: 5,75, talált: 5,5%,
 N: számított: 11,35, talált: 11,4%,
 O: számított: 14,27, talált: 14,7%,
 Br⁻: számított: 25,91, talált: 25,9%,
 UV: oldószer: 0,1 normál HCl, 206 (4,6), 226 (S, 4,19), 288 (4,28), 309 (S, 4,03),
 2-metil-6-klór-3-[4-(4-/2-etoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 só: 2,0 HCl,
 op.: 211–215 °C,
 kitermelés: az elméleti hozam 7,9%-a,
 C: számított: 50,17, talált: 50,3%,
 H: számított: 6,32, talált: 6,4%,
 Cl: számított: 22,21, talált: 21,9%,
 Cl⁻: számított: 14,81, talált: 14,6%,
 N: számított: 14,63, talált: 14,5%,
 O: számított: 6,68, talált: 7,1%.
- 6-klór-2-metil-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 só: 2,0 HCl,
 op.: 218–229 °C,
 kitermelés: az elméleti hozam 14,5%-a,
 C: számított: 47,62, talált: 47,1%,
 H: számított: 6,23, talált: 6,0%,
 Cl: számított: 22,19, talált: 22,7%,
 Cl⁻: számított: 14,80, talált: 15,0%,
 N: számított: 14,61, talált: 14,7%,
 O: számított: 9,35, talált: 9,5%.
- 6-klór-2-etil-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 só: 2,0 HCl, szolvát: 0,35 H₂O,
 op.: 202–207 °C,
 kitermelés: az elméleti hozam 30,6%-a,
 C: számított: 49,51, talált: 49,4%,
 H: számított: 6,38, talált: 6,4%,
 Cl: számított: 21,92, talált: 21,8%,
 Cl⁻: számított: 14,62, talált: 14,6%,
 N: számított: 14,44, talált: 14,3%,
 O: számított: 7,75, talált: 7,7%.
- 6-klór-2-(2-hidroxi-etil)-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 só: 2,0 HCl, szolvát: 1,0 H₂O,
 op.: 168–175 °C,
 kitermelés: az elméleti hozam 25,8%-a,
 C: számított: 46,84, talált: 47,5%,
 H: számított: 6,29, talált: 5,8%,
 Cl: számított: 20,74, talált: 20,5%,
 Cl⁻: számított: 13,83, talált: 13,9%,
 N: számított: 13,66, talált: 13,5%.

A, példa

Az (I) általános képletű vegyületek affinitásának a meghatározása alfa₁-adrenoreceptorokhoz

- A (I) általános képletű vegyületek alfa₁-adrenoreceptorokhoz való affinitását R.S. Williams, D. F. Duker és R. F. Lefkowitz szerzőknek a J. Cardiovasc. Pharmacol 3, 522–531 (1981) irodalomban leírt módszere szerint határoztuk meg. E módszer szerint azt mértük, hogy a vizsgált vegyületek mennyire képesek kizorítani versenyben a tríciumozott Prazozint, a 2-[4-(2-furoil)-1-piperazinil]-4-amino-6,7-dimetoxi-k inazolinat, patkányszívmembránokon és az eredményeket IC₅₀-értékben (50%-os gátló koncentráció) adtuk meg, amely az a koncentráció, amely 50%-ban képes gátolni a tríciumozott Prazozin kötődését alfa₁-adrenoreceptorokhoz patkányszívmembránokban.
- Az IC₅₀-értékekből kiszámítottuk a gátlási állandókat, amelyeket K_i-vel jelölünk a következő táblázatban (K_i-alfa₁). Ezeket Y. Cheng és H. W. Prusoff módszere szerint számítottuk ki, amely a Biochem. Pharmacol 22, 3099–3108 (1973) irodalmi helyen van leírva.

- Gátlási állandók alfa₁-adrenoreceptorokon
- 2-metil-5-bróm-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 K_i = 1,33
 2-metil-4-bróm-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 K_i = 5,88
- 2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 K_i = 1,51
 2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 K_i = 7,57
- 2-metil-4-klór-5-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 K_i = 32,2
 2-metil-5-klór-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 K_i = 3,48
 2-metil-4-klór-5-[[4-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-butil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 K_i = 6,05
- 2-metil-5-klór-4-[[4-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-butil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 K_i = 2,15
 5-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 K_i = 2,95
 2-metil-5-klór-4-[[2-(4-fenil-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 K_i = 86,7
 2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-5-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 K_i = 6,01
 2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 K_i = 22,4
- 2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/2-benziloxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 K_i = 22,4

- zínil-1)-etil]-amino}-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 2,54$
 2-metil-5-klór-4-[[2-(4/2-hidroxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 2,55$
 2-metil-5-klór-4-[[2-(4/2-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 1,21$
 2-metil-5-klór-4-[[2-(4/3-trifluor-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 47,3$
 2-metil-5-klór-4-[[2-(4/2-fluor-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 2,51$
 2-terc-butí-5-klór-4-[[2-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 42,2$
 2/2-(dimetil-amino)-etil/-5-klór-4-[[2-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 15,8$
 2-(2-hidroxi-etil)-5-klór-4-[[2-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 2,42$
 2-metil-5-klór-4-{metil-N-[3-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino}-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 12,9$
 2-metil-5-klór-4-[[3-(4/2-hidroxi-4-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 5,34$
 2-metil-5-klór-4-[[3-(4/2-etoxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 4,99$
 2-metil-5-klór-4-[[3-(4/2-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 4,45$
 2-metil-5-klór-4-[[3-(4/2-fluor-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 4,89$
 4-klór-5-[[2-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 5,43$
 2-metil-4-klór-5-[[2-(4-fenil-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 4,05$
 2-metil-4-klór-5-[[2-(4/2-metoxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 31,4$
 2-metil-4-klór-5-[[2-(4/2-metoxi-5-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 6,98$
 2-metil-5-klór-5-{etil-[2-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino}-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 37,1$
 3-metil-4-klór-5-[[2-(4/2-etoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 7,59$
 2-metil-4-klór-5-[[2-(4/2-hidroxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 15,4$
- 2-metil-4-klór-5-[[4-(2-hidroxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 20,8$
 2-metil-4-klór-5-[[2-(4/2-benziloxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 2,0$
 2-metil-4-klór-5-[[2-(4/2-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 6,27$
 2-metil-4-klór-5-[[2-(4/3-trifluor-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 94,2$
 2-metil-4-klór-5-[[2-(4/2-fluor-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 28,2$
 2-terc-butí-4-klór-5-[[2-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 12,8$
 2/2-(dimetil-amino)-etil/-4-klór-5-[[2-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 17,3$
 2-(2-hidroxi-etil)-4-klór-5-[[2-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 10,8$
 2-fenil-4-klór-5-[[2-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 4,48$
 2-metil-4-klór-5-{metil-N-[4-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino}-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 3,55$
 2-metil-4-klór-5-[[2-(4/2-hidroxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 4,33$
 2-metil-4-klór-5-[[2-(4/2-etoxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 3,78$
 2-metil-4-klór-5-[[3-(4/2-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 31,4$
 2-metil-4-klór-5-[[3-(4/2-fluor-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 32,8$
 2-metil-5-[[2-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 190,0$
 4-[[2-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 42,2$
 4-[[2-(4/2-hidroxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 84,0$
 2-metil-4-[[2-(4-fenil-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 90,3$
 2-metil-4-[[2-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon
 $K_1 = 15,7$
 2-metil-4-{etil-[2-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino}-3(2H)-piridazinon

| | | | |
|--|--|----|---|
| | $K_1 = 68,0$ | | $K_1 = 89,4$ |
| | 2-metil-4-[[2-(4-/2-metoxi-5-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon | | 2-terc-butil-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 73,6$ | | $K_1 = 6,03$ |
| | 2-metil-4-[[2-(4-/2-etoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon | 5 | 2-(2-hidroxi-etil)-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 13,6$ | | $K_1 = 128,0$ |
| | 2-metil-4-[[2-(4-/2-fluor-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon | | 2-fenil-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 21,4$ | 10 | $K_1 = 61,6$ |
| | 2-terc-butil-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon | | 2-metil-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 60,8$ | | $K_1 = 40,5$ |
| | 2-hidroxi-etil-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon | 15 | 2-metil-5-[[3-(4-/2-etoxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 17,7$ | | $K_1 = 23,3$ |
| | 4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon | | 2-metil-4-[[3-(4-/2-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 26,1$ | | $K_1 = 49,3$ |
| | 4-[[3-(4-/2-etoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon | 20 | 2-metil-5-[[4-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-butil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 13,0$ | | $K_1 = 5,38$ |
| | 2-metil-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon | | 2-metil-5-metoxi-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 24,7$ | 25 | $K_1 = 7,83$ |
| | 2-metil-4-[[3-(4-/2-hidroxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon | | 4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 20,9$ | | $K_1 = 5,43$ |
| | 2-metil-4-[[3-(4-/2-etoxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon | 30 | 6-klór-2-metil-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 13,6$ | | $K_1 = 11,0$ |
| | 2-metil-4-[[3-(4-/2-fluor-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon | | 6-klór-2-etil-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 30,2$ | | $K_1 = 18,0$ |
| | 4-[[4-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-butil]-amino]-3(2H)-piridazinon | 35 | 6-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-butil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 4,64$ | | $K_1 = 3,34$ |
| | 2-metil-4-[[4-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-butil]-amino]-3(2H)-piridazinon | | 6-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 11,8$ | 40 | $K_1 = 12,8$ |
| | 2-metil-5-[[2-(4-fenil-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon | | 2-metil-6-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 157,0$ | | $K_1 = 5,63$ |
| | 2-metil-4-[[2-(4-/2-metoxi-5-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon | 45 | 6-klór-4-[[2-(4-/2-izopropoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 82,6$ | | $K_1 = 10,0$ |
| | 2-metil-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon | | 6-klór-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 20,6$ | 50 | $K_1 = 11,0$ |
| | 2-metil-5-[[2-(4-/2-etoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon | | 6-klór-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 103,0$ | | $K_1 = 7,49$ |
| | 2-metil-5-[[2-(4-/2-hidroxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon | | 2-metil-6-klór-3-[[3-(4-/2-etoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 65,8$ | 55 | $K_1 = 6,5$ |
| | 2-metil-5-[[2-(4-/2-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon | | 6-klór-2-hidroxi-etil-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon |
| | $K_1 = 48,4$ | | $K_1 = 9,6$ |
| | 2-metil-4-[[2-(4-/2-fluor-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon | 60 | Összehasonlító anyag: |
| | | | 6-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]- |

amino}-1,3-dimetil-uracil (URAPIDIL)

$K_i = 110,0$

B. példa

Az (I) általános képletű vegyületek affinitásának a meghatározása 5-HT-1A receptorokhoz

Az (I) általános képletű vegyületek 5-HT-1A-receptorokhoz való affinitását H. Gozlan, S. Elmentikaway, L. Pichat, J. Glowinski és M. Hamon szerzőknek a Nature 305, 140-142 (1983) irodalomban leírt módszere szerint határoztuk meg. E módszer szerint azt mértük, hogy a vizsgált vegyületek mennyire képesek kiszorítani versenyben a triciumozott 8-OH-DPAT, a 8-hidroxi-(di-n-propil-amino)-tetralint, patkányszív-membránokon és az eredményeket IC_{50} -értékben (50%-os gátlókoncentráció) adtuk meg, amely az a koncentráció, amely 50%-ban képes gátolni a triciumozott 8-OH-DPAT kötődését 5-HT-1A receptorokhoz patkányszív-membránokban.

Az IC_{50} -értékekből kiszámítottuk a gátlási állandókat, amelyeket K_i -vel jelöltünk a következő táblázatban (K_i -alfa₁ és K_i -5HT-1A). Ezeket Y.Cheng és H. W. Prusoff módszere szerint számítottuk ki, amely a Biochem. Pharmacol 22, 3099-3108 (1973) irodalmi helyen van leírva.

A vizsgálati eredményeket a következő táblázatban foglaljuk össze.

Gátlási állandók az 5-HT-1A receptoron:

2-metil-5-bróm-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 16,2$

2-metil-4-bróm-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 33,6$

2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 16,6$

2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 63,2$

2-metil-4-klór-5-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 50,7$

2-metil-5-klór-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 1,40$

2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-4-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 126,0$

2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/3-trifluor-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 8,31$

2-metil-5-klór-4-[[2-(4-/2-fluor-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 9,45$

2-(2-hidroxi-etil)-5-klór-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 25,6$

4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 27,0$

2-metil-4-klór-5-[[2-(4-fenil-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 106,0$

2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/2-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 36,8$

2-metil-4-klór-5-[[2-(4-/3-trifluor-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 28,5$

2-terc-butil-4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 39,4$

2-(dimetil-aminoetil)-4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 118$

2-hidroxi-etil-4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 86,3$

2-fenil-4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 75,8$

2-metil-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 43,6$

2-metil-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 40,7$

2-metil-4-[[2-(4-/2-metoxi-5-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 186,0$

2-metil-4-[[2-(4-/2-hidroxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 36,5$

2-metil-4-[[2-(4-/3-trifluor-metil-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 4,56$

2-(2-hidroxi-etil)-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 18,2$

2-metil-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 15,9$

2-metil-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 24,2$

2-terc-butil-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 65,8$

2-(2-hidroxi-etil)-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 55,8$

2-metil-4-[[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 55,3$

2-metil-5-metoxi-4-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_i = 90,8$

4-klór-5-[[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_1 = 27,0$
6-klór-2-metil-4-[[3-(4/2-metoxi-fenil/-piperazi
nil-1)-propil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_1 = 46,6$

2-metil-6-klór-4-[[2-(4/2-metoxi-fenil/-piperazi
nil-1)-etil]-amino]-3(2H)-piridazinon

$K_1 = 28,4$

Összehasonlító anyag:

6-[[3-(4/2-metoxi-fenil/-piperazinil-1)-propil]-a
mino]-1,3-dimetil-uracil (URAPIDIL)

$K_1 = 93,1$

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű új piperazinil-alkil-
amino-3(2H)-piridazinon-származékok valamint
gyógyszerészetileg alkalmazható sóik előállítására, a
képletben

R_1 hidrogénatom, fenilcsoport, helyettesítetlen
vagy hidroxilcsoporttal vagy $-NR_4R_5$ általános képletű
csoporttal — amelyben R_4 és R_5 jelentése azonos vagy
eltérő, és metil- vagy etilcsoportot képvisel — egyszer-
esen helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R_2 és R_3 hidrogénatom, halogénatom vagy 1-6
szénatomos alkoxycsoport, mimellett az R_2 és R_3
szubsztituensek legalább egyike hidrogénatomot je-
lent,

R_6 hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
B 1-7 szénatomos alkilcsoport,

Z piridilcsoport vagy helyettesítetlen vagy 1-6 szén-
atomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxycsoport-
tal, benziloxycsoporttal, hidroxilcsoporttal, trifluor-
metil-csoporttal, halogénatommal vagy nitrocsoport-
tal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített fenil-
csoport, *azzal jellemezve, hogy*

a) valamely (II) általános képletű vegyületet, amely-
ben R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fenti, és M egy kilépő
csoport, egy (III) általános képletű vegyülettel, amely-
ben R_6 , B és Z jelentése a fentiekkel egyezik, reagálta-
tunk, vagy/és

b) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítá-
sára, amelyekben R_2 és R_3 hidrogénatomot jelent, egy
olyan (I)

általános képletű vegyületben, amelyben az R_2 vagy
 R_3 szubsztituens halogénatomot képvisel, és a többi he-
lyettesítő jelentése a fent megadott, az R_2 vagy R_3 ha-

logénatomot hidrogénező halogéneztávolítással hidro-
génatommal helyettesítjük, vagy

c) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítá-
sára, amelyekben R_2 vagy R_3 1-6 szénatomos alkoxi-
csoportot jelent, egy olyan (I) általános képletű vegyü-
letet, amelyben az R_2 vagy R_3 szubsztituens halogén-
atomot képvisel, és a többi helyettesítő jelentése a fenti-
ekkel egyezik, valamely alkálifém-(1-6 szénatomos)-
alkohollal reagáltatunk, és/vagy

10 d) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítá-
sára, amelyekben R_1 hidrogénatomot jelent, egy olyan
(I) általános képletű — illetve annak megfelelő — ve-
gyületben, amelyben R_1 jelentése izopropil-, szek-bu-
til-, terc-butil- vagy benzilcsoport, és a többi helyette-
sítő a fentiekben megadott jelentésű, az R_1 szubsztitu-
enst savval lehasítjuk, vagy

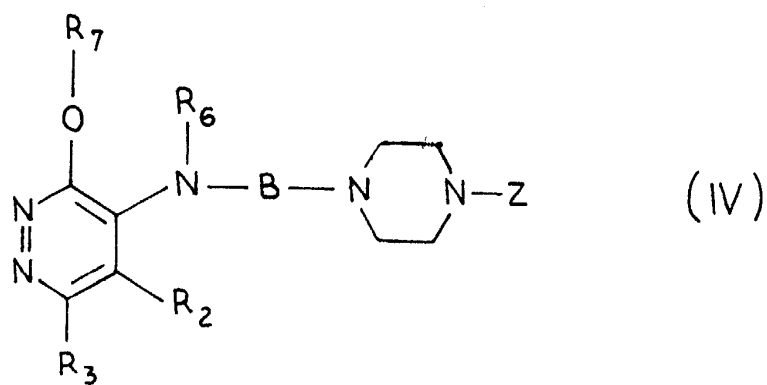
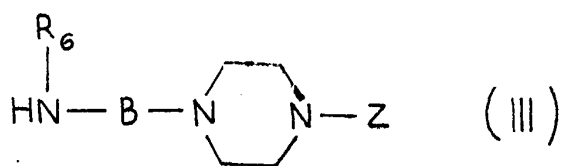
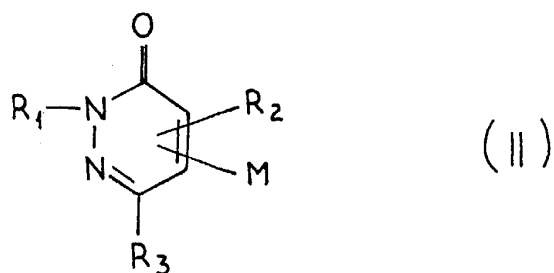
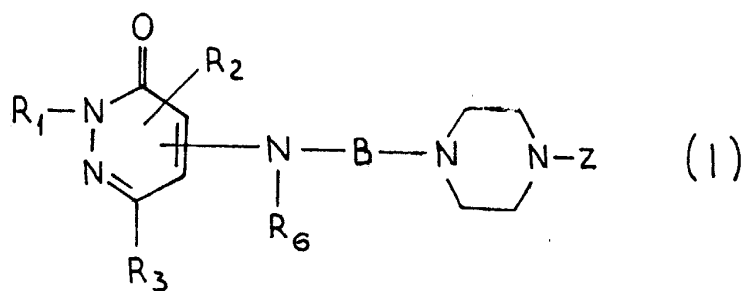
e) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítá-
sára, amelyekben R_1 hidrogénatomot jelent és R_2 az
5-ös képletben van, valamely (IV) általános képletű pi-
ridazint, amelyben R_2 , R_3 , R_6 , B és Z jelentése a fenti,
és R_7 valamely 1-6 szénatomos alkilcsoport, savval ke-
zelünk, vagy/és

f) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítá-
sára, amelyekben R_1 egy, adott esetben hidroxilcso-
porttal vagy $-NR_4R_5$ általános képletű csoporttal, ahol
 R_4 és R_5 jelentése azonos vagy eltérő és metil- vagy
etilcsoportot képvisel, egyszeresen szubsztituált 1-6
szénatomos alkilcsoportot jelent, és R_2 és R_3 halogén-
atom, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amely-
ben R_1 hidrogénatom és az R_2 vagy R_3 szubsztituens
halogénatomot képvisel, a többi helyettesítő pedig a fnt
megadott jelentésű, valamely fenti R_1 csoportot tartal-
mazó alkilező reagenssel a piridazingyűrű 2-es helyze-
tében alkilezünk, és

35 kívánt esetben az a)–f) eljárások bármelyikével elő-
állított (I) általános képletű vegyületet gyógyszerésze-
tileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, az-
zal jellemezve, hogy egy vagy több, az 1. igénypont sze-
rint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy
gyógyszerészetileg alkalmazható sóját a gyógyszerek
készítésénél szokásos galénuszi hordozó- és/vagy se-
gédanyagokkal vagy hígítószerrel gyógyszerre kom-
bináljuk.

45



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
Felelős kiadó: dr. Szvoboda Gabriella

KÓDEX