



Республика Таджикистан

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(19) **ТJ** (11) **81**

(51) C 07 D 403/12, A 61 K 31/60
(C 07 D 403/12, C 07 D 237:14, C 07 D 241:1)

(12) **Описание изобретения** К ПАТЕНТУ

(60) 1823874 SU, 05.12.89

(21) 94000180

(22) 29.12.94

(31) H 2991/88

(32) 06.12.88

(33) AT

(46) 26.11.96, Бюл. №3

(72) Хайнц Блашке, Хаймо Штроисниг, Харольд Феллиер, Рита Энценхофер (АТ)

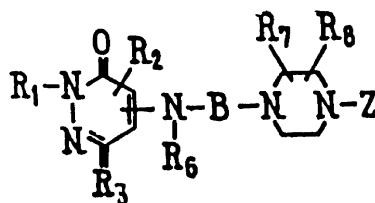
(71) (73) Хафслунд Никомед Фарма АГ (АТ)

(56) Патент ФРГ № 1942405, кл. 12p 7/01, опублик. 1973.

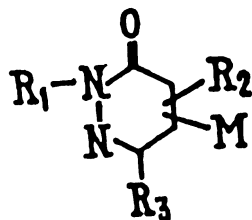
Вейганд-Хилгетаг. Методы, эксперименты в органической химии, М.: Химия, 1968, с. 413.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПИПЕРАЗИНИАЛКИЛ – 3(2Н)-ПИРИДАЗИНОНОВ ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ

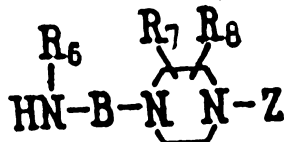
(57) Использование: в качестве препарата при высоком кровяном давлении. Сущность изобретения; продукт формулы:



где R₁ - водород, фенил, (C₁-C₆)- алкил, незамещенный или замещенный гидроксилом или группой NR₄R₅, в которой R₄ и R₅ могут быть одинаковыми или различными и представляют водород, метил или этил, или оксигруппой, или фенил, или водород; R₂ или R₃ - водород или галоген, причем по меньшей мере, один из R₂ или R₃ – водород, R₆ – водород. В – (C₁-C₄)-алкил, R₇ и R₈ могут быть один одинаковыми или различными и представляют водород или (C₁-C₆)-алкил, Z – незамещенный или замещенный однократно или многократно (C₁-C₆)-алкилом, (C₁-C₆)-алкокси, бензилоксигруппой, трифторметилом, галогеном, нитрогруппой фенил или пиридил. Реагент 1: продукт формулы:

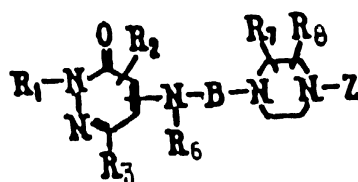


где R₁, R₂ и R₃ определены выше, а М обозначает отщепляемую группу. Реагент 2:



где R₆, В, R₇, R₈ и Z определены выше.

Изобретение относится к способу получения новых пиперазинилалкил -3(2Н)-пирадазинов общей формулы 1:



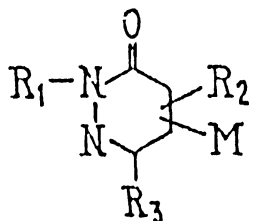
где R₁ - (C₁-C₆)- алкил, незамещенный или замещенный группой NR₄R₅, в которой R₄ и R₅ могут быть одинаковыми или различными и представляют водород, метил или этил; или оксигруппой, или фенил, или водород; R₂ или R₃ обозначают водород или галоген, причем по меньшей мере один из R₂ или R₃ – водород, R₆ – водород. В – (C₁-C₄)-алкилен, R₇ и R₈ могут быть одинаковыми или различными и представляют водород или (C₁-C₆)-алкил, Z – незамещенный или замещенный однократно или многократно (C₁-C₆)-алкилом, (C₁-C₆)-алкокси, бензилокси, трифторметилом, галогеном, нитрогруппой фенил; пиридил или их фармацевтически приемлемых солей.

Новые соединения формулы 1 и их фармацевтически приемлемые соли показывают в моделях в пробирке исключительное торможение периферических альфа-рецепторов (альфа1-адренорецепторов). Дополнительно многие из исследованных веществ имеют хорошее действие на центральных 5HT-1A-рецепторах.

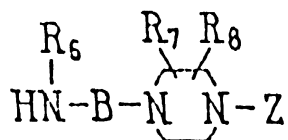
На основании этих фармакологических свойств новые соединения можно применять в медикаментах, одни или в смеси с другими активными веществами в форме обычных галеновых препаратов, при высоком кровяном давлении и при заболеваниях сердца.

Цель изобретения – синтез новых пиперазинилалкил -3(2Н)-пиридазинов, превосходящих по своей активности структурные аналоги с использованием известного способа алкилирования.

Поставленная цель достигается предлагаемым способом получения соединений формулы 1, заключающимся во взаимодействии соединения формулы II



где R₁, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения, а М обозначает отщепляемую группу, с соединением формулы II



где R_6 , B , R_7 , R_8 и Z определены выше, с выделением целевого продукта, где один из остатков R_2 и R_3 представляет галоген, или с дегалоидированием и выделением целевого продукта, где R_2 и R_3 - водород, или в соединении формулы 1, где R_1 означает изопропил, втор. бутил или трет. бутил, группу R_1 отщепляют с помощью кислоты.

Пример 1. 2-метил-5-бром-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1)этил)амино)-3-(2Н)-пиридазинон и 2-метил-4-бром-5-((2-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1)этил)амино)-3(2Н) пиридазинон – 3,0 г (0,0112 моль) 2-метил-4,5-дибром-3(2Н) пиридазинона, 2,64 г (0,0112 моль) 1-(2-аминоэтил)-4-(2-метоксифенил)-пиперазина и 1,2 г (0,0112 моль) тонко измельченного в порошок бикарбоната калия нагревают в 100 мл диметилформамида при хорошем перемешивании 20 ч до 60°C: затем отсасывают в горячем состоянии от неорганической части и сгущают на пере струйном насосе. Остающееся коричневое масло растворяют в 0,5 н. HCl, экстрагируют 3 раза простым эфиром, подщелачивают водную фазу и помещают в воду и хлороформ. После сушки с сульфатом натрия и сгущения фазы хлороформа остаются 4,74 г коричневого масла, которое разделяют на силикагеле (0,20-0,045 мм) препаративной хроматографией на колонке с хлористым метиленом –метанолом 40:1,5. В качестве первой фракции появляются 0,67 г 2-метил-5-бром-4-((2-(4-(2-метоксифенил)-пиперазинил-1)-этил)амино)-3(2Н)-пиридазинона. 14,2% от теории; смешиванием с эквивалентным количеством фумаровой кислоты в абсолютном этаноле получают фумарат как бесцветное, кристаллическое вещество с точкой плавления 185-186°C; 49,5%; Н 5,3%; Br 15,3%; N 12,6%; О 17,3%; ультрафиолетовый спектр в 0,1 н. HCl: 208(4,63), 226 (S 4,40), 286 (S 3,95), 302 (4,07).

Дальнейшим элюированием получают в качестве 2-й фракции 2,07 г 2-метил-4-бром-5-((2-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1)-этил)амино-3(2Н)-пиридазинона, который растворяют в абсолютном этаноле и смешивают с фумаровой кислотой. Получают бесцветный кристаллический фумарат (2,3 эквивалента) с точкой плавления 125-129°C, 43,8% от теории; С 46,3%, Н 5,0%, Br 11,9%; N 9,9%; О 26,9%; ультрафиолетовый спектр в 0,1 н. HCl: 212(4,63), 226 (S 4,40), 282 (S 3,83), 302 (S 3,71).

Пример 2. 2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1)этил)амино)-3-(2Н)-пиридазинон и 2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1)этил)амино)-3(2Н) пиридазинон

10,0 г (0,559 моль) 2-метил-4,5-дихлор-3(2Н) пиридазинона, 13,2 г (0,0559 моль) 1-(2-аминоэтил)-4-(2-метоксифенил)-пиперазина и 5,6 г (0,559 моль) бикарбоната калия нагревают в 200 мл ацетонитрила при перемешивании 20 ч при флегме, отсасывают в горячем состоянии от неорганической части и охлаждают. Осаждаются 7,7 г 2-метил-5-хлор-4-((2-(4-метоксифенил) пиперазинил-1)этил)амино)-3-(2Н)-пиридазинона, 36% от теории, как бесцветный кристаллический осадок, который после перекристаллизации из этанола дает 6,8 г (32,2%) чистого основания. Обработкой эфирным раствором HCl в этаноле его превращают в дигидрохлорид, точка плавления 210-220°C; С 45,9%; Н 5,7%; Cl (общий)23,6%; Cl-16,0%; бесцветное кристаллическое вещество; ультрафиолетовый спектр в 0,1 н. HCl: 210 (4,55), 230 (4,30), 300 (4,17). Охлаждением ацетонитрила- маточного раствора получают белый кристаллический осадок 4,5 г 2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1)этил)амино)-3-(2Н)-пиридазинона, 21,3% от теории, который растворением в изопропанол и смешиванием с эфирным раствором соляной кислоты превращают в дигидрохлорид с точкой плавления 218-225°C и получают в чистом виде перекристаллизацией из изопропанола, точка плавления 223-227°C, бесцветные кристаллы, 14,3% от теории; С 48,0%; Н 5,7%; Cl (весь) 23,5%; Cl-15,7%; N 15,0%; О 7,8%.

Ультрафиолетовый спектр в этаноле: 210 (4,5), 230 (4,57), 286 (4,00), 304 (S 3,81).

Пример 3. 2-трет.-бутил-4-хлор-5-((2-(3-(3-трифторметилфенил) пиперазинил-1) этил)амино)-3-(2Н)-пиридазинон и 2-трет.-бутил-5-хлор-4-((2-(3-(3-трифторметилфенил) пиперазинил-1)этил)амино)-3(2Н) пиридазинон

15,0 г (0,055 моль) 1-аминоэтил-4-(3-трифторметилфенил)-пиперазина и 15,2 г (0,069 моль) 2-трет.-бутил-4,5-дихлор-3(2Н) пиридазинона, нагревают с 6,9 г (0,069 моль) тонко измельченного в порошок бикарбоната калия в 100 мл ацетонитрила, при исключении влаги,

96 ч при флегме и при хорошем перемешивании до кипения; отфильтровывают твердое вещество, сгущают в вакууме, обрабатывают эфиром 1 н. HCl, экстрагируют кислую фазу еще два раза простым эфиром, затем устанавливают щелочную среду посредством натрового щелока и экстрагируют снова 3 раза хлороформом, сушат органическую фазу сульфатом натрия и выпаривают растворитель; остаток весит 30,1 г и подвергается препаративной хроматографии на колонке с силикагелем (Matrex Silika Si 60, 0,020-0,045 мм) с растворителем хлористым метиленом-метанолом 40:1. Получают 18,8 г 2-трет.-бутил-4-хлор-5-((2-(3-(3-трифторметилфенил)пиперазинил-1)этил)амино)-3-(2Н)-пиридазинона как первую фракцию, 74,6% от теории. Отсюда 3,80 г растворяют в 50 мл ацетона и при помощи эфирного раствора соляной кислоты переводят в 3,55 г легко водорастворимого, бесцветного кристаллического гидрохлорида (2,8 HCl-эквивалента) с точкой плавления 124-127°C; 54,0% от теории, С 42,4%; Н 6,0%; Cl (общий) 23,0%; Cl-16,7%; F 9,2%; N 10,9%; O 7,5%; ультрафиолетовый спектр в этаноле; 206 (4,39), 210 (4,4), 216 (4,37), 258 (4,08), 304 (4,12).

В качестве второй фракции элюируют 8,3 г изомерного 2-трет.-бутил-5-хлор-4-((2-(3-(3-трифторметилфенил)пиперазинил-1)этил)амино)-3-(2Н)-пиридазинона; 32,9% от теории: 1,50 г этой фракции осаждают в 50 мл абсолютного этанола и с избытком эфирного раствора соляной кислоты и получают 1,20 г дигидрохлорида с точкой плавления 187-190°C как легко растворимое в воде, бесцветное кристаллическое вещество; 22,6% от теории, С 47,4%; Н 5,5%; Cl (весь) 20,0%; Cl-13,2%; F 10,3%; N 13,2%; O 3,6%; ультрафиолетовый спектр в этаноле; 212 (S 4,39), 232 (4,52), 256 (4,19), 290 (3,97), 304 (S 3,86).

Пример 4. 2-метил-4-хлор-5-((3-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1)пропил)амино)-3-(2Н)-пиридазинон и 2-метил-5-хлор-4-((3-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1)пропил)амино)-3(2Н) пиридазинон

10,0 г (0,040 моль) 1-аминопропил-4-(2-метоксифенил)-пиперазина и 7,9 г (0,044 моль) 2-метил-4,5-дихлор-3(2Н) пиридазинона нагревают вместе с 4,4 г (0,044 моль) бикарбоната калия в 100 мл свежееотогнанного диоксана 10 ч до 80°C и затем перемешивают 3 дня при комнатной температуре. После отфильтровывания неорганического материала сгущают в вакууме, остаток растворяют в водном растворе соляной кислоты и экстрагируют несколько раз простым эфиром; водную фазу доводят до щелочной среды при помощи натрового щелока, экстрагируют 3 раза путем встряхивания с хлороформом, сушат с сульфатом натрия и получают после сгущения в вакууме 15,7 г смеси изомеров. Проводят разделение препаративной хроматографией на колонке с силикагелем (Matrex Silika Si 60, 0,020-0,045 мм) с простым эфиром-метанолом 40:5 в качестве элюента. В качестве 1-й фракции элюируют 7,34 г 2-метил-4-хлор-5-((3-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1)пропил)амино)-3(2Н) пиридазинона 47,5% от теории. Из них 5,0 г растворяют в абсолютном этаноле и смешивают с раствором соляной кислоты в этаноле и получают 5,6 г дигидрохлорида с точкой плавления 205-220°C; С 48,7%; Н 6,5%; Cl (весь) 22,8%; Cl-15,3%; N 15,0%; O 7,0%; ультрафиолетовый спектр в 0,1 н. HCl; 210 (4,49), 230 (4,54), 282 (3,93), 302 (3,85). При непрерывном элюировании выделяют в качестве 2-й фракции 5,95 г 2-метил-5-хлор-4-((3-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1)пропил)амино)-3(2Н) пиридазинона, 38,1% от теории.

После растворения в абсолютном этаноле и смешивания с раствором соляной кислоты в этаноле 4,0 г этого продукта давали 3,9 г дигидрохлорида с точкой плавления 226-228°C; 37,1% от теории; С 49,0%; Н 6,5%; Cl (общий) 22,9%; Cl-15,3%; N 14,8%; O 6,8%; ультрафиолетовый спектр в 0,1 н. HCl; 204 (4,48), 230 (S 4,54), 286 (S 3,95), 302 (3,85), 312 (S 4,04).

Пример 5. 2-метил-4-хлор-5-((6-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1)гексил)амино)-3-(2Н)-пиридазинон и 2-метил-5-хлор-4-((6-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1)гексил)амино)-3(2Н) пиридазинон 5,8 г (0,020 моль) 1-аминогексил-4-(2-метоксифенил)-пиперазина и 4,45 г (0,025 моль) 2-метил-4,5-дихлор-2-метил-3(2Н) пиридазинона нагревают до кипения с 2,50 г (0,025 моль) тонко измельченного в порошок бикарбоната калия в 100 мл абсолютного этанола, при исключении влаги, 48 ч при флегме, при хорошем перемешивании; удаляют неорганический осадок фильтрованием, сгущают фильтрат в вакууме, подкисляют при помощи 1 н. HCl, экстрагируют кислую водную фазу 3 раза простым эфиром, затем устанавливают щелочную среду при помощи натрового щелока и экстрагируют снова 3 раза хлороформом, сушат органическую фазу сульфатом натрия и сгущают растворитель в вакууме; остаток 10,0 г подвергают препаративной хроматографии на колонке с силикагелем (Waters Prep-Pak) с растворителем хлористым метиленом-метанолом-концентрированным аммиаком 40:1,5-0,1. Сначала

элюируют 3,70 г 2-метил-4-хлор-5-((6-(4-(2-пиперазинил-1)гексил)амино)-3-(2Н)-пиридазинона как 1-ю фракцию; 42,6% от теории. Из них 2,00 растворяют в 50 мл этанола р.А. и превращают с эфирным раствором соляной кислоты в 2,20 г водорастворимого бесцветного дигидрохлорида с точкой плавления 160-175⁰С; 38,0% от теории; С 50,3%; Н 6,8%; Cl (весь) 19,4%; Cl-13,1%; N 13,2%; О 10,3%; ультрафиолетовый спектр в этаноле; 212 (4,46), 216 (4,45), 234 (4,50), 286 (3,96), 304 (3,87, S). В качестве второй фракции элюируют 4,1 г изомерного 2-метил-5-хлор-4-((6-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) гексил) амино)-3(2Н) пиридазинона, 47,2% от теории. Из этой фракции растворяют 2,00 г в 50 мл р.А. этанола и превращают с эфирным раствором соляной кислоты в 1,50 г водорастворимого, бесцветного кристаллического дигидрохлорида с точкой плавления 153-165⁰С; 19,7% от теории; С 52,3%; Н 6,8%; Cl (общий) 20,6%; Cl-13,8%; N 13,9%; О 6,4%; ультрафиолетовый спектр в этаноле; 212 (4,47), 216 (4,44), 240 (4,29), 302 (4,14), 312 (3,89, S).

Пример 6. 2-метил-4-хлор-5-((4-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) бутил) амино)-3-(2Н)-пиридазинон и 2-метил-5-хлор-4-((4-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1)бутил)амино)-3(2Н) пиридазинон 10,0 г (0,038 моль) 1-аминобутил-2-метоксифенил-пиперазина и 8,5 г (0,048 моль) 2-метил-4,5-дихлор--3(2Н) пиридазинона растворяют вместе с 4,75 г (0,048 моль) бикарбоната калия в 70 мл безводного диметилсульфоксида и выдерживают 15 ч при 80⁰С; разбавляют 200 мл воды и экстрагируют несколько раз хлороформом. Органическую фазу дополнительно промывают 3 раза водой, затем экстрагируют при помощи 1н. HCl. Доводят водную фазу до щелочной среды, экстрагируют путем встряхивания с хлороформом, сушат сульфатом натрия и получают после сгущения в вакууме 16,9 г смеси продукта. Дальнейшее разделение осуществляют методом препаративной хроматографии на колонке с силикагелем (Matrex Silika Si 60, 0,020-0,045 мм) с простым эфиром-метанолом 40:5 в качестве подвижной фазы. Как 1-ю фракцию выделяют 5,50 г (35,7% от теории) 2-метил-5-хлор-4-((4-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) бутил) амино)-3-(2Н)-пиридазинола, 30,1% от теории; растворяют в абсолютном этаноле и смешивают с раствором соляной кислоты в этаноле и получают дигидрохлорид с точкой плавления 205-207⁰С; С 50,1%; Н 6,5%; Cl (весь) 21,5%; Cl-14,5%; N 14,4%; О 7,0%; ультрафиолетовый спектр в этаноле; 206 (4,43), 210 (4,50), 244 (4,15), 296 (4,12), 312 (4,09,). После дальнейшего элюирования появляются в качестве 2-й фракции 8,40 г 2-метил-4-хлор-5-((4-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) амино)-3-(2Н)-пиридазинона, 54,6% от теории., который после растворения в абсолютном этаноле и смешивания с раствором соляной кислоты в этаноле дает бесцветный кристаллический дигидрохлорид с точкой плавления 183-192⁰С; С 50,10%; Н 6,1%; Cl (общий) 21,8%; Cl-14,9%; N 14,9%; О 7,0%.

Ультрафиолетовый спектр в этаноле; 210 (4,41), 218 (4,42), 232 (4,46), 236 (4,45), 286 (3,96).

Пример 7. 2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2,6-диметилфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2Н)-пиридазинон и 2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2,6-диметилфенил) пиперазинил-1)этил)амино)-3(2Н) пиридазинон 9,2 г (0,039 моль) 1-аминоэтил-4-(2,6-диметилфенил)-пиперазина и 8,8 г (0,049 моль) 2-метил-4,5-дихлор-3(2Н) пиридазинона нагревают до кипения вместе с 4,9 г (0,049 моль) тонко измельченного в порошок бикарбоната калия в 100 мл толуола, при исключении влаги, 20 ч при флегме и при хорошем перемешивании; отфильтровывают от неорганического материала, сгущают в вакууме, растворяют остаток в 1н. HCl, экстрагируют 3 раза простым эфиром, затем доводят водную фазу до щелочной среды, экстрагируют снова 3 раза хлороформом, сушат органическую фазу с сульфатом натрия и выпаривают растворитель; остаток 15,7 г подвергают препаративной хроматографии на колонке с силикагелем (Waters Prep-Pak) с растворителем хлористым метиленом-метанолом- 40:1. Получают 5,70 г 2-метил-4-хлор-5-((2-(2,6-диметилфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2Н)-пиридазинона, 32,6% от теории, как 1-ю фракцию: из них растворяют в 50 мл абсолютного этанола, смешивают с раствором соляной кислоты в простом эфире и переводят в 3,00 г легко водорастворимого, бесцветного кристаллического дигидрохлорида с точкой плавления 235-242⁰С; 32,6% от теории; С 50,7%; Н 6,3%; Cl (весь) 23,2%; Cl-15,4%; N 15,6%; О 4,2%.

Ультрафиолетовый спектр в этаноле; 220 (4,40), 232 (4,49), 290 (3,85), 311 (3,81).

В качестве второй фракции колонки получают 7,40 г 2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2,6-диметилфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2Н)-пиридазинона, 42,3% от теории; 4,0 г растворяют в 50 мл абсолютного этанола, осаждают избытком раствора соляной кислоты в простом эфире и получают 2,40 г легко водорастворимого бесцветного кристаллического гид-

рохлорида с точкой плавления 225-232⁰С; 24,9% от теории; С 55,5%; Н 6,8%; Cl (общий) 17,3%; Cl-6,6%; N 17,2%; O 3,2%.

Ультрафиолетовый спектр в этаноле; 212 (4,35), 216 (4,34), 233 (4,11), 304 (4,09), 312 (4,08).

Аналогично указанным примерам 1-7 получают следующие соединения;
5-хлор-4-((2-(4-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino)-3-(2H)-пиридазинон
соль: 2,75 HCl: сольват: 1,25 H₂O
точка плавления: 251-256⁰С
перекристаллизация: этанол
выход: 76,2% от теории

С	вычисл.	41,95	найд.	41,8
Н	-"	5,64	-"	5,2
Cl	-"	27,32	-"	26,6
Cl ⁻	-"	20,03	-"	19,9
N	-"	14,39	-"	14,2
O	-"	9,68	-"	9,0

ультрафиолет: растворитель: этанол, 214 (4,39), 302 (3,91), 312 (3,85)
2-метил-5хлор-4-((2-(4-фенилпиперазинил-1) этил) amino)-3-(2H)- пиридазинон
соль: 1,6 HCl: сольват: 0,1 H₂O
т. пл.: 218-220⁰С, перекристаллизация: этанол
выход: 23,5% от теории

С	вычисл.	50,05	найд.	50,0
Н	-"	5,88	-"	6,1
Cl	-"	22,59	-"	22,5
Cl ⁻	-"	13,9	-"	14,1
N	-"	17,17	-"	17,2
O	-"	4,31	-"	4,2

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl, 204 (4,46), 232 (4,24), 300 (4,11)
2-метил-5-хлор-(метил-(2-(2-метоксифенил)пиперазинил-1) этил) amino)-3-(2H)- пиридазинон
соль: 2,0 HCl: сольват: 0,5 H₂O
т. пл.: 224-231⁰С, перекристаллизация: этанол
выход: 41,1% от теории

С	расч.	48,16	найд.	48,6
Н	-"	6,17	-"	6,1
Cl	-"	22,45	-"	22,3
Cl ⁻	-"	14,96	-"	15,1
N	-"	14,78	-"	14,6
O	-"	8,44	-"	8,4

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl, 210 (4,36), 218 (4,36), 236 (4,37), 280 (S 3,95), 300 (4,08)

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-метокси-5-метилфенил)пиперазинил-1) этил) amino)-3-(2H)- пиридазинон
соль: 1,5 фумарат:
т. пл.: 140-144⁰С, перекристаллизация: ацетон
выход: 25,5%

С	расч.	53,05	найд.	53,5
Н	-"	5,70	-"	6,0

Cl	-"	6,26	-"	6,5
N	-"	12,37	-"	12,6
O	-"	22,61	-"	22,4

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl, 206 (4,44), 226 (4,27), 298 (4,08), 310 (S 4,02),
2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-метокси-4-метилфенил)пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-
пиридазинон

соль: 1,5 фумарат:

т. пл.: 151-154°C, перекристаллизация: ацетон

выход: 27,6% от теории

C	расч.	53,05	найд.	53,0
H	-"	5,70	-"	5,9
Cl	-"	6,26	-"	5,8
N	-"	12,37	-"	12,2
O	-"	22,61	-"	23,1

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl, 204 (4,51), 226 (S 4,22), 300 (4,47)

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(3-метоксифенил)пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)- пиридази-
нон

соль: 2,0 HCl

т. пл.: 161-169°C, очищение хроматографией

выход: 31,5% от теории

C	расч.	47,96	найд.	47,9
H	-"	5,80	-"	5,9
Cl	-"	23,59	-"	23,5
Cl ⁻	-"	15,73	-"	15,5
N	-"	15,54	-"	15,5
O	-"	7,10	-"	7,2

ультрафиолет: растворитель: этанол, 214 (4,48), 248 (S 4,06), 304 (4,18), 312 (S 4,1)

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-бензилоксифенил)пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)- пири-
дазинон

соль: 2,0 HCl; сольват; 1,0 H₂O

т. пл.: 126-139°C

выход: 51,5% от теории (сырой), 19,0% от теории (чистый)

C	расч.	53,20	найд.	53,4
H	-"	5,39	-"	5,7
Cl	-"	19,63	-"	19,2
Cl ⁻	-"	13,09	-"	12,8
N	-"	12,92	-"	12,7
C	-"	8,89	-"	9,0

ультрафиолет: растворитель: 1н. HCl; 210 (4,58), 234 (S 4,18), 300 (4,08), 311 (S 3,99)

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-оксифенил)пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)- пиридазинон

соль: 2,0 HBr; сольват; 1,5 H₂O

т. пл.: 208-213°C

выход: 17,6% от теории

C	расч.	37,06	найд.	36,9
H	-"	4,49	-"	4,5
Cl	-"	6,44	-"	6,0
N	-"	12,71	-"	12,6
O	-"	10,16	-"	10,6
Br	-"	29,01	-"	29,4

ультрафиолет: растворитель: 1н. HCl; 206 (4,55), 230 (S 4,17), 235 (S 4,10), 300 (4,10), 311 (S 4,02)

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-метилфенил)пиперазинил-1) этил) amino)-3-(2H)- пиридазинон
соль: 1,0 фумарат; сольват; 0,5 H₂O

т. пл.: 185-187⁰C, перекристаллизация; этанол

выход: 23,5% от теории

C	расч.	54,26	найд.	53,9
H	-"	6,00	-"	6,0
Cl	-"	7,28	-"	7,7
N	-"	14,38	-"	14,3
O	-"	18,07	-"	18,1

ультрафиолет: растворитель: 1н. HCl; 208 (4,43), 230 (4,20), 300 (4,10), 312 (S 4,00)

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(3-трифторметилфенил)пиперазинил-1) этил) amino)-3-(2H)- пиридазинон

соль: 1,15 HCl; сольват; 0,5 H₂O

т. пл.: 175-197⁰C, перекристаллизация; этанол

выход: 26,8% от теории

C	расч.	46,32	найд.	46,7
H	-"	5,00	-"	5,0
Cl	-"	16,33	-"	16,5
Cl ⁺	-"	8,73	-"	8,5
N	-"	15,00	-"	15,1
O	-"	5,14	-"	5,1
F	-"	12,21	-"	11,6

ультрафиолет: растворитель: этанол; 208 (4,49), 219 (S 4,47), 238 (4,06), 256 (4,16), 304 (4,17)

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(4-хлор-3-трифторметилфенил)пиперазинил-1) этил) amino)-3-(2H)- пиридазинон

соль: 2,0 HCl; сольват; 0,2 H₂O

т. пл.: 185-188⁰C, переосаждение; этанол, простой диэтиловый эфир

выход: 25,6% от теории (сырой), 22,1% от теории (чистый)

C	расч.	41,04	найд.	41,6
H	-"	4,29	-"	4,3
Cl	-"	26,92	-"	26,8
Cl ⁺	-"	13,5	-"	13,5
N	-"	13,29	-"	13,3
O	-"	3,64	-"	3,7
F	-"	10,82	-"	10,3

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(3-хлорфенил)пиперазинил-1) этил) amino)-3-(2H)- пиридазинон

соль: 2,0 HCl; сольват; 0,15 H₂O

т. пл.: 195⁰C, (возгонка), очищение хроматографией

выход: 32,9% от теории

C	расч.	44,59	найд.	44,7
H	-"	5,13	-"	5,2
Cl	-"	30,97	-"	30,6
Cl ⁺	-"	15,48	-"	15,4
N	-"	15,29	-"	15,5
O	-"	5,15	-"	5,1

ультрафиолет: растворитель: этанол; 210 (4,39), 216 (4,40), 235 (S 4,04), 258 (4,13), 304 (4,15)

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(3,5-дихлорфенил)пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2Н)- пиридазинон

соль: 1,0 HCl

т. пл.: 191-201⁰С, переосаждение; этанол, простой диэтиловый эфир

выход: 42,6% от теории

C	расч.	45,05	найд.	45,3
H	-"	4,67	-"	4,7
Cl	-"	31,29	-"	31,0
Cl ⁻	-"	7,82	-"	7,8
N	-"	15,45	-"	15,3
O	-"	3,53	-"	3,2

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-фторфенил)пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2Н)- пиридазинон

соль: 1 H Br; сольват;

т. пл.: 210-214⁰С, перекристаллизация; этанол,

выход: 34,1% от теории

C	расч.	45,70	найд.	45,9
H	-"	4,96	-"	4,8
Cl	-"	7,94	-"	8,1
N	-"	15,68	-"	15,5
O	-"	3,58	-"	3,6
F	-"	4,25	-"	3,9
Br	-"	17,89	-"	18,2

ультрафиолет: растворитель: 1,0 н. HCl; 208 (4,24), 230 (4,28), 300 (4,08), 312 (S 3,98)

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(4-фторфенил)пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2Н)- пиридазинон

соль: 2,0 HCl; сольват; 0,2 H₂O

т. пл.: 189-195⁰С, перекристаллизация; этанол

выход: 15,8% от теории

C	расч.	46,16	найд.	46,6
H	-"	5,33	-"	5,3
Cl	-"	24,04	-"	24,0
Cl ⁻	-"	16,08	-"	16,2
N	-"	15,83	-"	15,8
O	-"	4,34	-"	4,6
F	-"	4,29	-"	4,6

ультрафиолет: растворитель: этанол 206 (4,32), 240 (4,27), 304 (4,12), 312 (S 4,08)

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(4-нитрофенил)пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2Н)- пиридазинон

соль: 0,9 HCl

т. пл.: 237-240⁰С, перекристаллизация; этанол

выход: 17,9% от теории

C	расч.	47,97	найд.	48,2
H	-"	5,19	-"	5,2
Cl	-"	15,82	-"	16,0
Cl ⁻	-"	7,50	-"	7,6
N	-"	19,74	-"	19,8
O	-"	11,28	-"	10,8

ультрафиолет: растворитель: этанол 204 (4,34), 232 (4,18), 304 (4,092), 312 (S 4,06), 382 (4,20)

2-трет.-бутил-5-хлор-4-((2-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2Н)- пиридазинон

соль: 1,5 фумарат;
 т. пл.: 162-165⁰С, переосаждение MeOH, ацетон
 выход: 14% от теории

C	расч.	54,59	найд.	54,5
H	-"	6,11	-"	6,3
Cl	-"	5,97	-"	6,1
N	-"	11,79	-"	11,7
O	-"	21,55	-"	21,3

ультрафиолет: растворитель: 1,0 н. HCl; 208 (4,65), 282 (S 3,94), 300 (4,01)
 2-(2-диметиламиноэтил)-5-хлор-4-(2-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1) этил) аминок)-3-(2H)-пиридазинон

соль: 2,95 HBr; сольват; 3,0 H₂O
 т. пл.: 168-178⁰С, перекристаллизация; этанол
 выход: 26,1% от теории

C	расч.	34,65	найд.	34,8
H	-"	5,53	-"	5,3
N	-"	11,55	-"	11,5
O	-"	10,99	-"	10,9
Br	-"	32,39	-"	32,5

ультрафиолет: растворитель: 1,0 н. HCl; 206 (4,42), 230 (4,12), 285 (3,79), 302 (4,04), 312 (3,86)

2-оксиэтил-5-хлор-4-(2-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1) этил) аминок)-3-(2H)-пиридазинон

соль: 2,0 HCl; сольват; 0,45 H₂O
 т. пл.: 171-181⁰С, перекристаллизация; ацетон
 выход: 25,6 % от теории

C	расч.	46,68	найд.	46,4
H	-"	5,96	-"	5,8
Cl	-"	21,75	-"	21,7
Cl	-"	14,50	-"	14,5
N	-"	14,32	-"	14,1
O	-"	11,29	-"	11,0

ультрафиолет: растворитель: 1,0 н. HCl; 208 (4,52), 232 (4,14), 304 (4,10)
 2-(2-оксиэтил-5-хлор-4-((2-(4-(3-трифторметил)пиперазинил-1) этил) аминок)-3-(2H)-пиридазинон

соль: 2,0 HCl; сольват; 0,85 H₂O
 т. пл.: 113-120⁰С, перекристаллизация; ацетон
 выход: 6,9 % от теории

C	расч.	42,73	найд.	43,3
H	-"	5,04	-"	5,0
Cl	-"	19,91	-"	19,4
Cl	-"	13,28	-"	12,9
N	-"	13,11	-"	13,1
O	-"	8,39	-"	8,5
F	-"	10,67	-"	10,7

ультрафиолет: растворитель: этанол 206 (4,41), 240 (4,09), 258 (4,17), 304 (4,18), 312 (S,4,11)

2-метил-5-хлор-4-(2-(4-пиридил-2)-пиперазинил-1) этил) аминок)-3-(2H)-пиридазинон

соль: 2,0 HCl; сольват; 0,45 H₂O
 т. пл.: 200-210⁰С, перекристаллизация; этанол
 выход: 19,5 % от теории

C	расч.	44,71	найд.	44,6
H	"	5,60	"	5,5
Cl	"	24,74	"	24,9
Cl ⁻	"	16,49	"	16,7
N	"	19,5	"	19,6
O	"	5,40	"	5,4

2-метил-5-хлор-4-((3-(4-(2-метоксифенил)-пиперазинил-1) пропил) аминок)-3-(2Н)-пиридазинон

соль: 1,0 фумарат; сольват; 1,0 Н₂О

т. пл.: 159-165⁰С, перекристаллизация; этанол

выход: 40,8 % от теории

C	расч.	52,98	найд.	52,8
H	"	7,04	"	6,4
Cl	"	6,52	"	6,4
N	"	12,87	"	13
O	"	20,58	"	21,5

2-метил-5-хлор-4-((3-(4-(2-окси-4-метилфенил)-пиперазинил-1) пропил) аминок)-3-(2Н)-пиридазинон

соль: 1,0 фумарат

т. пл.: 193-197⁰С, перекристаллизация; этанол

выход: 34,3 % от теории

C	расч.	54,38	найд.	54,5
H	"	5,95	"	6,1
Cl	"	7	"	7,2
N	"	13,79	"	13,7
O	"	18,9	"	18,5

2-метил-5-хлор-4-((3-(4-(2-этокси-4-метилфенил)-пиперазинил-1) пропил) аминок)-3-(2Н)-пиридазинон

соль: 2,0 HCl

т. пл.: 220-223⁰С,

выход: 39 % от теории

H	расч.	6,54	найд.	6,5
Cl	"	21,58	"	21,4
Cl ⁻	"	14,39	"	14,4
N	"	14,21	"	14,4
O	"	6,49	"	6,9

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl; 206 (4,45), 226 (4,16), 302 (4,10), 312 (S, 4,02)

2-метил-5-хлор-4-((3-(4-(2-метилфенил)-пиперазинил-1) пропил) аминок)-3-(2Н)-пиридазинон

соль: 1,0 фумарат

т. пл.: 184-186⁰С,

выход: 30 % от теории

C	расч.	56,15	найд.	55,6
H	"	6,15	"	6,2
Cl	"	7,21	"	7,3
N	"	14,24	"	14,4
O	"	16,26	"	16,5

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl; 206 (4,42), 230 (4,14), 302 (4,08), 312 (S, 3,99)

2-метил-5-хлор-4-((3-(4-(2-фторфенил)-пиперазинил-1) пропи́л) а́мино)-3-(2Н)-пиридазинон

соль: 1,0 фумарат

т. пл.: 161-163°C, перекристаллизация этанол

выход: 28,3 % от теории

C	расч.	53,28	найд.	53,3
H	-"	5,49	-"	5,5
Cl	-"	7,15	-"	7,1
N	-"	14,12	-"	13,8
O	-"	16,13	-"	16,6
F	-"	3,83	-"	3,7

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl; 204 (4,4), 230 (4,4), 302 (4,11), 313 (S, 4,17)

2-метил-5-хлор-4-((3-(4-(4-фторфенил)-пиперазинил-1) пропи́л) а́мино)-3-(2Н)-пиридазинон

соль: 2,0 HCl; сольват: 3,0 H₂O

т. пл.: 216°C (возгонка), перекристаллизация: этанол

выход: 22,5 % от теории

C	расч.	42,66	найд.	42,2
H	-"	6,17	-"	6,0
Cl	-"	20,99	-"	21,3
Cl ⁻	-"	13,99	-"	14,0
N	-"	13,82	-"	14,2
O	-"	12,63	-"	12,8
F	-"	3,75	-"	3,5

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(пиридил-2)-пиперазинил-1) эти́л) а́мино)-3-(2Н)-пиридазинон

соль: 2,0 HCl; сольват: 0,15 H₂O

т. пл.: 219-226°C, перекристаллизация: этанол

выход: 14,4 % от теории

C	расч.	46,57	найд.	46,5
H	-"	5,87	-"	5,8
Cl	-"	24,26	-"	24,3
Cl ⁻	-"	16,17	-"	16,2
N	-"	19,17	-"	19,2
O	-"	4,20	-"	4,2

ультрафиолет: растворитель: этанол; 206 (4,24), 250 (4,26), 304 (4,24)

4-хлор-5-((2-(4-(3-трифторметил)пиперазинил-1) эти́л) а́мино)-3-(2Н)-пиридазинон

соль: 2,0 HCl; сольват: 2,0 H₂O

т. пл.: 173-176°C, перекристаллизация: этанол

выход: 60,3 % от теории

C	расч.	39,98	найд.	40,3
H	-"	4,93	-"	4,2
Cl	-"	20,82	-"	21
Cl ⁻	-"	13,88	-"	14,1
N	-"	13,71	-"	13,9
O	-"	9,40	-"	9,5
F	-"	11,16	-"	11,1

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-фенилпиперазинил-1) эти́л) а́мино)-3-(2Н)-пиридазинон

соль: 1,85 HCl; сольват: 0,7 H₂O

т. пл.: 171-180°C, перекристаллизация: этанол

выход: 39 % от теории

C	расч.	47,72	найд.	48,2
H	-"	6,00	-"	6,3
Cl	-"	23,61	-"	23,2
Cl ⁻	-"	15,33	-"	15
N	-"	16,37	-"	16,1
O	-"	6,36	-"	6,2

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl; 206 (4,41), 230 (4,57), 288 (3,92)
 2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метокси-4-метилфенил)пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон
 соль: 1,75 фуемарат
 т. пл.: 103-105⁰C, перекристаллизация: ацетон
 выход: 37,6 % от теории

C	расч.	52,48	найд.	52,3
H	-"	5,59	-"	6,1
Cl	-"	5,96	-"	5,9
N	-"	11,77	-"	12
O	-"	24,20	-"	23,7

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl; 210 (4,49), 228 (4,57), 282 (3,99), 304 (S, 3,81)
 2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метокси-5-метилфенил)пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон
 соль: 1,25 фуемарат
 т. пл.: 80-83⁰C, перекристаллизация: ацетон
 выход: 27,3 % от теории

C	расч.	53,68	найд.	53,6
H	-"	5,82	-"	6,3
Cl	-"	6,60	-"	6,6
N	-"	13,04	-"	13,4
O	-"	20,85	-"	20,1

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl; 212 (4,52), 228 (4,58), 286 (4,03), 304 (S, 3,80)
 2-метил-4-хлор-5-(этил-(2-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон
 соль: 2,0 HCl
 т. пл.: 178-183⁰C, перекристаллизация: этанол
 выход: 31,9 % от теории (сырой), 22,5% от теории (чистый)

C	расч.	50,17	найд.	50,4
H	-"	6,32	-"	6,3
Cl	-"	22,21	-"	22
Cl ⁻	-"	14,81	-"	14,8
N	-"	14,63	-"	14,7
O	-"	6,68	-"	6,5

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(3-метоксифенил)пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон
 соль: 2,0 HCl; сольват: 0,2 H₂O
 т. пл.: 170-174⁰C, переосаждение: этанол, простой диэтиловый эфир
 выход: 47 % от теории

C	расч.	47,58	найд.	47,6
H	-"	5,86	-"	6,1

Cl	-"	23,41	-"	22,9
Cl ⁻	-"	15,6	-"	15,1
N	-"	15,41	-"	15,2
O	-"	7,75	-"	7,6

ультрафиолет: растворитель: этанол; 214 (4,6), 232 (4,56), 250 (S 4,09), 290 (3,97), 304 (S, 3,89)

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-этоксифенил)пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон
соль: 1,0 фумарат;

т. пл.: 197-199⁰C, перекристаллизация: ацетон

выход: 35,2 % от теории

C	расч.	54,38	найд.	54,2
H	-"	5,95	-"	6
Cl	-"	6,98	-"	6,9
N	-"	13,79	-"	13,6
O	-"	18,90	-"	19,3

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-оксифенил)пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон
соль: 2,25 HBr; сольват: 1,33 H₂O

т. пл.: 191-195⁰C

выход: 22,6 % от теории

C	расч.	35,82	найд.	35,9
H	-"	4,76	-"	4,6
Cl	-"	6,22	-"	6,1
N	-"	12,29	-"	11,8
O	-"	9,36	-"	11,6
Br	-"	31,54	-"	30,0

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl; 208 (4,54), 230 (4,53), 282 (3,96), 302 (S, 3,8)

2-метил-4-хлор-5-((4-(2-окси-4-метилфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон

соль: 2,75 HCl; сольват: 3,25 H₂O

т. пл.: 157-167⁰C, перекристаллизация; этанол

выход: 78,9 % от теории

C	расч.	40,28	найд.	40,8
H	-"	6,24	-"	5,9
Cl	-"	24,77	-"	24,5
Cl ⁻	-"	18,17	-"	17,9
N	-"	13,05	-"	12,8
O	-"	15,65	-"	16,0

ультрафиолет: растворитель: этанол; 214 (4,80), 230 (4,88), 286 (4,30), 305 (S, 4,09)

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-бензилоксифенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон

соль: 1,8 HCl; сольват: 1,5 H₂O

т. пл.: 154-159⁰C, перекристаллизация; этанол

выход: 49,1 % от теории (сырой), 25,2% от теории (чистый)

C	расч.	46,22	найд.	46,2
H	-"	4,82	-"	5,3
Cl	-"	5,68	-"	5,1
N	-"	11,23	-"	10,6
O	-"	8,98	-"	8,9
Br-1.8	-"	23,06	-"	23,9

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl; 208 (4,7), 230 (4,54), 284 (3,96), 304 (S, 3,82)
 2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метилфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон
 соль: 2,0 фумарат; сольват: 2,75 H₂O
 т. пл.: 149-155⁰C, перекристаллизация; этанол
 выход: 46,3 % от теории

C	расч.	48,52	найд.	48,7
H	"	5,87	"	5,6
Cl	"	5,51	"	5,6
N	"	10,88	"	10,7
O	"	29,21	"	29,4

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl; 200 (4,29), 210 (4,45), 230 (4,53), 286 (3,89), 302 (S, 3,59)

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(3-трифторметилфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон

соль: 3,0 HCl; сольват: 2,25 H₂O

т. пл.: 120-126⁰C, переосаждение; этанол, простой диэтиловый эфир

выход: 38,4 % от теории

C	расч.	38,33	найд.	38,7
H	"	5,05	"	4,6
Cl	"	23,15	"	25,4
Cl ⁻	"	18,89	"	19,1
N	"	12,42	"	12,4
O	"	8,93	"	12,4
F	"	10,07	"	9,3

ультрафиолет: растворитель: этанол 208 (4,44), 232 (4,51), 256 (4,20), 294 (3,95), 304 (S, 3,91)

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(3,5-дихлорфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон

соль: 0,75 HCl; сольват: 0,35 H₂O

т. пл.: 208-221⁰C, переосаждение; этанол, простой диэтиловый эфир

выход: 50,3 % от теории

C	расч.	45,34	найд.	45,2
H	"	4,80	"	4,7
Cl	"	29,52	"	30,0
Cl ⁻	"	5,90	"	6,3
N	"	15,55	"	15,3
O	"	4,80	"	4,7

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(3-хлорфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон

соль: 1,25 HCl; сольват: 0,4 H₂O

т. пл.: 211-219⁰C, очистка хроматографией

выход: 32,9 % от теории

C	расч.	46,93	найд.	47,2
H	"	5,23	"	5,3
Cl	"	26,48	"	26,0
Cl ⁻	"	10,19	"	10,1
N	"	16,10	"	16,3
O	"	10,19	"	10,1

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-фторфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон

соль: 1,0 HBr; сольват: 0,65 H₂O

т. пл.: 240-243⁰C, перекристаллизация; этанол

выход: 42,4 % от теории

C	расч.	44,54	найд.	44,6
H	--"	5,12	--"	5,2
Cl	--"	7,73	--"	7,5
N	--"	15,28	--"	15,0
O	--"	5,76	--"	5,6
F	--"	4,14	--"	3,6
B-	--"	17,43	--"	17,5

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl 212 (S 4,30), 230 (4,56), 288 (3,89), 304 (S, 3,78)
2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(4-фторфенил) пиперазинил-1) этил) amino)-3-(2H)-пиридазинон
соль: 2,0 HCl; сольват: 2,25 H₂O

т. пл.: 155-161⁰C, перекристаллизация, этанол

выход: 18,7 % от теории

C	расч.	42,60	найд.	42,9
H	--"	5,78	--"	5,3
Cl	--"	22,19	--"	22,4
Cl ⁻	--"	14,79	--"	14,7
N	--"	14,61	--"	14,8
O	--"	10,85	--"	11,0
F	--"	3,96	--"	3,6

ультрафиолет: растворитель: этанол 204 (4,32), 208 (4,34), 232 (4,54), 292 (3,93), 304 (S, 3,89)

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(4-нитрофенил) пиперазинил-1) этил) amino)-3-(2H)-пиридазинон
соль: 0,7 HCl; сольват: 0,1 H₂O

т. пл.: 242-251⁰C, перекристаллизация, этанол

выход: 10,7 % от теории

C	расч.	48,60	найд.	48,8
H	--"	5,25	--"	5,4
Cl	--"	14,34	--"	14,3
Cl ⁻	--"	5,91	--"	5,5
N	--"	20,00	--"	19,8
O	--"	11,80	--"	11,7

ультрафиолет: растворитель: этанол 208 (4,28), 232 (4,47), 296 (3,81), 312 (3,83), 382 (4,13)

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(пиридил-2) пиперазинил-1) этил) amino)-3-(2H)-пиридазинон
соль: 2,0 HCl; сольват: 0,35 H₂O

т. пл.: 222-229⁰C, перекристаллизация, этанол

выход: 36,6 % от теории

C	расч.	44,89	найд.	45,1
H	--"	5,58	--"	5,5
Cl	--"	24,85	--"	24,8
Cl ⁻	--"	16,56	--"	16,7
N	--"	19,63	--"	19,6
O	--"	5,05	--"	5,0

2-трет.-бутил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino)-3-(2H)-пиридазинон

соль: 1,5 фумарат, сольват: 1,2 H₂O

т. пл.: 220-224⁰C,

выход: 66,5 % от теории

C	расч.	52,67	найд.	52,5
H	--"	6,29	--"	6,3

Cl	--"	5,76	--"	5,9
N	--"	11,38	--"	11,4
O	--"	23,91	--"	23,9

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl, 212 (4,68), 230 (4,64), 282 (4,02), 312 (S 3,68)
 2-(диметиламиноэтил)-4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон

соль: 2,0 фумарат, сольват: 2,5 H₂O

т. пл.: 110-115°C,

выход: 52,2 % от теории

C	расч.	48,91	найд.	49,1
H	--"	6,23	--"	5,9
Cl	--"	4,88	--"	5,0
N	--"	11,80	--"	11,8
O	--"	28,08	--"	28,2

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl, 210 (4,49), 232 (4,57), 282 (3,95), 309 (S 3,81)
 2-оксиэтил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон

соль: 2,9 HCl; сольват: 2,7 H₂O

т. пл.: 130-141°C, перекристаллизация: ацетон

выход: 47,3 % от теории

C	расч.	40,17	найд.	40,6
H	--"	6,09	--"	5,6
Cl	--"	24,34	--"	24,4
Cl ⁻	--"	18,10	--"	18,3
N	--"	12,33	--"	12,6
O	--"	16,05	--"	16,4

ультрафиолет: растворитель: этанол, 212 (4,58), 232 (4,54), 286 (4,00), 304 (S 3,85)
 2-оксиэтил-4-хлор-5-((2-(4-(3-трифторметилфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон

соль: 2,75 сольват: 2,0 H₂O

т. пл.: 117-121°C, перекристаллизация: этанол

выход: 29,1 % от теории

C	расч.	39,20	найд.	39,2
H	--"	5,15	--"	4,5
Cl	--"	22,84	--"	23,2
Cl ⁻	--"	16,75	--"	16,6
N	--"	12,08	--"	12,0
O	--"	10,99	--"	11,3
F	--"	9,79	--"	9,8

ультрафиолет: растворитель: этанол, 206 (4,1), 234 (4,48), 256 (4,19), 294 (3,99), 304 (S 3,95)

2-фенил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3-(2H)-пиридазинон

соль: 1,0 HBr; сольват: 0,5 этанол, H₂O

т. пл.: 140-147°C, перекристаллизация: этанол

выход: 33,5 % от теории

C	расч.	51,30	найд.	51,7
---	-------	-------	-------	------

H	--"	5,74	--"	5,8
Cl	--"	6,31	--"	6,2
N	--"	12,46	--"	12,1
O	--"	9,97	--"	10,1
Br	--"	14,22	--"	14,0

2-метил-4-хлор-5-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) амино)-3-(2Н)-пиридазинон

соль: 1,0 фумарат; сольват: 0,5 H₂O

т. пл.: 169-173⁰С, перекристаллизация: этанол

выход: 6,1 % от теории

C	расч.	54,28	найд.	54,0
H	--"	6,26	--"	6,2
Cl	--"	6,68	--"	6,6
N	--"	13,19	--"	13,5
O	--"	19,58	--"	19,3

2-метил-4-хлор-5-((3-(4-(2-окси-4-метилфенил) пиперазинил-1) пропил) амино)-3-(2Н)-пиридазинон

соль: 1,0 фумарат; сольват: 0,5 H₂O

т. пл.: 175-181⁰С, перекристаллизация: этанол

выход: 67,1 % от теории

C	Расч.	53,44	найд.	52,7
H	--"	6,04	--"	6,3
Cl	--"	6,86	--"	6,9
N	--"	13,55	--"	13,7
O	--"	20,12	--"	20,4

2-метил-4-хлор-5-((3-(4-(2-этокси-4-метилфенил) пиперазинил-1) пропил) амино)-3-(2Н)-пиридазинон

соль: 2,4 HCl; сольват: 2,2 H₂O

т. пл.: 196-203⁰С,

выход: 48,1 % от теории

C	Расч.	46,1	найд.	45,8
H	--"	6,78	--"	6,5
Cl	--"	22,08	--"	22,5
Cl ⁻	--"	15,55	--"	15,3
N	--"	12,80	--"	12,9
O	--"	12,28	--"	12,3

2-метил-4-хлор-5-((3-(4-(2-метилфенил) пиперазинил-1) пропил) амино)-3-(2Н)-пиридазинон

соль: 1,0 фумарат; сольват: 0,5 H₂O

т. пл.: 176-184⁰С,

выход: 40 % от теории

C	расч.	55,14	найд.	54,7
H	--"	6,24	--"	6,2
Cl	--"	7,08	--"	7,3
N	--"	13,98	--"	14,1
O	--"	17,56	--"	17,7

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl, 208 (4,47), 232 (4,56), 290 (3,88), 302 (S 3,84)

2-метил-4-хлор-5-((3-(4-(2-фторфенил) пиперазинил-1) пропил amino)-2(2H)-пиридазинон
 соль: 1,0 фумарат; сольват: 1,0 H₂O
 т. пл.: 176-179⁰С, переосаждение; этанол, ацетон
 выход: 42,1 % от теории

C	расч.	51,41	найд.	51,2
H	--"	5,69	--"	5,4
Cl	--"	6,90	--"	7,1
N	--"	13,63	--"	13,7
O	--"	18,68	--"	18,8
F	--"	3,70	--"	3,8

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl, 204 (4,39), 232 (4,59), 290 (3,89), 305 (S 3,86)
 2-метил-4-хлор-5-((3-(4-(4-фторфенил) пиперазинил-1) пропил amino)-3(2H)-пиридазинон
 соль: 3,0 HCl; сольват: 1,5 H₂O
 т. пл.: 132-139⁰С, перекристаллизация; ацетон
 выход: 34,7 % от теории

C	расч.	41,88	найд.	42,2
H	--"	5,47	--"	5,6
Cl	--"	27,47	--"	27,2
Cl ⁻	--"	20,6	--"	20,8
N	--"	13,57	--"	13,7
O	--"	7,75	--"	7,9
F	--"	3,68	--"	3,4

2-метил-4-хлор-5-((3-(4-пиридил-2) пиперазинил-1) пропил amino)-3(2H)-пиридазинон
 соль: 2,0 HCl; сольват: 0,35 H₂O
 т. пл.: 200-214⁰С, перекристаллизация; этанол
 выход: 42,1 % от теории

C	расч.	46,19	найд.	45,9
H	--"	5,86	--"	5,7
Cl	--"	27,06	--"	24,4
Cl ⁻	--"	16,04	--"	16,3
N	--"	19,01	--"	19,1
O	--"	4,89	--"	4,9

2-метил-4-хлор-5-((6-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) гексил amino)-3(2H)-пиридазинон
 соль: 2,0 HCl; сольват: 1,5 H₂O
 т. пл.: 160-175⁰С, перекристаллизация; этанол
 выход: 38,0 % от теории

C	расч.	49,4	найд.	50,3
H	--"	7,16	--"	6,8
Cl	--"	19,88	--"	19,4
Cl ⁻	--"	13,25	--"	13,1
N	--"	13,09	--"	13,2
O	--"	10,47	--"	10,3

ультрафиолет: растворитель: этанол, 212 (4,46), 216 (S 4,45), 234 (4,50), 286 (3,96), 304 (S 3,87)

Пример 8. 2-метил-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил amino)-3(2H)-пиридазинон

3,0 г (0,00794 мол) 4-хлор-2-метил-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил amino)-3(2H)-пиридазинона растворяют в 10 мл абсолютного этанола, добавляют 1,38 г (0,01) карбоната калия и 0,3 г Pd / C (10%-ног) и гидрируют при комнатной температуре до прекращения поглощения водорода. После отфильтровывания катализатора и неорганического материала сгущают в вакууме и получают 2,5 г 2-метил-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил amino)-3(2H)-пиридазинона (91,7% от теории) как бесцветный кристаллический остаток, который растворяют в горячем состоянии в изопропанол и смешивают с эфирным раствором соляной кислоты. Получают 2,0 г (66,3% от теории) гидрохлорида с точкой плавления 237-245⁰C;

C 55,6%; H 7,0%; Cl (общий) 9,3; Cl 9,3 %; N 18,3 %; O 9,8 %.

Пример 9. 4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил amino)-3(2H)-пиридазинон

1,66 г (0,00312 мол) 6-хлор-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил amino)-пиридазинона гидрируют в 100 мл этанола с 0,0046 мол NaOH и 100 мг 10%-ного палладиевого угля при 60⁰C 1 час до прекращения поглощения водорода; отфильтровывают катализатор, сгущают и экстрагируют горячим абсолютным спиртом, который затем подкисляют спиртовым раствором соляной кислоты. Получают 2,28 г 2-метил-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил amino)-3(2H)-пиридазинона (81,5 % от теории) как бесцветный кристаллический гидрохлорид с точкой плавления 235-244⁰C (с разложением).

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

Аналогичным образом получают:

4-((2-(4-(2-оксифенил) пиперазинил-1) этил amino)-3(2H)-пиридазинон
соль 1,0 HBr;

т. пл.: 253-260⁰C, перекристаллизация; этанол
выход: 73,3 % от теории

C	расч.	48,49	найд.	48,5
H	--"	5,60	--"	5,8
N	--"	17,67	--"	17,5
O	--"	8,07	--"	8,4
Br	--"	20,16	--"	20,1

2-метил-4-((2-(4-фенилпиперазинил-1) этил amino)-3(2H)-пиридазинон
соль: 3,2 HCl; сольват: 2,6 H₂O

т. пл.: 225-230⁰C, перекристаллизация; этанол
выход: 59,7 % от теории

C	расч.	42,81	найд.	43,1
H	--"	6,64	--"	5,7
Cl	--"	23,79	--"	24,0
N	--"	14,68	--"	24,09
O	--"	12,08	--"	12,8

ультрафиолет: растворитель: этанол, 206 (4,33), 252 (4,08), 298 (4,16), 310 (S 3,97)

2-метил-4-((2-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1) этил amino)-3(2H)-пиридазинон
соль: 2,0 HCl,

т. пл.: 130-139⁰C, перекристаллизация; этанол
выход: 66 % от теории

C	расч.	51,93	найд.	51,7
H	--"	6,54	--"	6,6
Cl	--"	17,08	--"	17,1
N	--"	16,82	--"	16,7
O	--"	7,69	--"	7,9

ультрафиолет: растворитель: 1HCl, 200 (3,81), 204 (3,88), 220 (4,14), 282 (S 4,05), 296 (4,12)

2-метил-4-(этил-(2-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1) этил amino)-3(2H)-пиридазинон
соль: 1 фумарат; сольват; 0,33 H₂O

т. пл.: 140-144⁰С, переосаждение: этанол, простой диэтиловый эфир
выход: 46,3 % от теории

С	расч.	58,41	найд.	58,3
Н	---"	6,86	---"	7,0
N	---"	14,19	---"	14,1
O	---"	20,53	---"	20,5

2-метил-4-((2-(4-(2-метокси-5-метилфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2Н)-пиридазинон
соль: 2,0 HCl
т. пл.: 235⁰С, (возгонка), перекристаллизация: этанол
выход: 49,4 % от теории

С	расч.	52,58	найд.	52,2
Н	---"	6,83	---"	7,2
Cl ⁻	---"	16,34	---"	16,6
N	---"	16,14	---"	16,0
O	---"	8,11	---"	8,0

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl, 214 (4,57), 224 (S 4,55), 282 (4,08)
2-метил-4-((2-(4-(2-метокси-4-метилфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2Н)-пиридазинон
соль: 1,25 фумарат; сольват: 2 H₂O
т. пл.: 161-164⁰С, перекристаллизация: ацетон
выход: 70,1 % от теории

С	расч.	53,52	найд.	53,7
Н	---"	6,74	---"	6,5
N	---"	13,00	---"	13,0
O	---"	26,73	---"	26,8

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl, 206 (4,35), 210 (4,34), 290 (4,15)
2-метил-4-((6-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) гексил) амино)-3(2Н)-пиридазинон
соль: 3,0 HCl
т. пл.: 225-228⁰С, переосаждение: этанол, простой диэтиловый эфир
выход: 32,3 % от теории

С	расч.	47,75	найд.	47,8
Н	---"	6,23	---"	6,2
Cl ⁻	---"	23,49	---"	23,1
N	---"	14,47	---"	15,5
O	---"	7,07	---"	7,4

2-метил-4-((2-(4-(2-этоксифенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2Н)-пиридазинон
соль: 2,0 HCl;
т. пл.: 196-204⁰С
выход: 66,4 % от теории

С	расч.	53,03	найд.	52,5
Н	---"	6,79	---"	6,9
Cl ⁻	---"	16,48	---"	16,3
N	---"	16,27	---"	16,2
O	---"	7,45	---"	8,0

ультрафиолет: растворитель: 1 н. HCl, 208 (4,28), 227 (S 4,02), 288 (4,05)
 2-метил-4-((2-(4-(2-оксифенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2H)-пиридазинон
 соль: 2,25 HBr; сольват; 3,2 H₂O
 т. пл.: 188-196⁰C
 выход: 32,3 % от теории

C	расч.	35,88	найд.	36,1
H	--"	5,61	--"	5,1
N	--"	12,31	--"	12,3
O	--"	14,62	--"	14,6
Br ⁻	--"	31,59	--"	31,9

ультрафиолет: растворитель: 1 н. HCl, 206 (4,46), 225 (S 4,11), 288 (4,15), 304 (S 4,01)
 2-метил-4-((2-(4-(2,6-диметилфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2H)-пиридазинон
 соль: 2,0 - HCl; сольват; 0,6 H₂O
 т. пл.: 235-240⁰C, перекристаллизация; этанол
 выход: 47,7 % от теории

C	расч.	53,67	найд.	53,7
H	--"	7,16	--"	7,3
Cl	--"	16,69	--"	16,4
N	--"	16,47	--"	16,5
O	--"	6,02	--"	6,01

2-метил-4-((2-(4-(3-трифторметилфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2H)-пиридазинон
 соль: 2,2 HCl; сольват; 3,4 H₂O
 т. пл.: 124-133⁰C, перекристаллизация; этанол
 выход: 59,8 % от теории

C	расч.	41,35	найд.	41,8
H	--"	5,97	--"	5,9
Cl ⁻	--"	14,92	--"	15,5
N	--"	13,40	--"	13,4
O	--"	13,46	--"	14,0
F	--"	10,90	--"	10,4

ультрафиолет: растворитель: этанол, 204 (4,4), 258 (4,20), 300 (4,20), 312 (S 4,05)
 2-метил-4-((2-(4-(2-фторфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2H)-пиридазинон
 соль: 1,2 HCl;
 т. пл.: 240-248⁰C,
 выход: 95,5 % от теории

C	расч.	54,43	найд.	54,4
H	--"	6,23	--"	6,4
Cl ⁻	--"	11,34	--"	11,0
N	--"	18,67	--"	18,5
O	--"	4,27	--"	4,4
F	--"	5,06	--"	5,1

2-метил-4-((2-(4-(4-фторфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2H)-пиридазинон
 соль: 2,6 HCl; сольват; 2,6 H₂O
 т. пл.: 236-240⁰C, перекристаллизация: этанол
 выход: 81,7 % от теории

C	расч.	43,17	найд.	43,6
H	--"	6,35	--"	5,7

Cl ⁻	--"	19,49	--"	19,9
N	--"	14,81	--"	15,1
O	--"	12,18	--"	12,3
F	--"	4,02	--"	3,4

ультрафиолет: растворитель: этанол, 206 (4,28), 234 (4,08), 244 (4,08), 300 (4,18), 312 (S 4,06)

2-трет.-бутил-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2H)-пиридазинон
соль: 2,0 HBr; сольват; 0,1 H₂O

т. пл.: 238-242⁰C, перекристаллизация: этанол

выход: 86,5 % от теории

C	расч.	45,93	найд.	46,1
H	--"	6,09	--"	6,2
N	--"	12,75	--"	12,5
O	--"	6,12	--"	6,4
Br	--"	29,47	--"	28,8

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl, 206 (4,51), 225 (S, 4,24), 290 (4,20), 312 (S 3,76)

2-трет.-бутил-4-((2-(4-(3-трифторметил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2H)-пиридазинон
соль: 2,0 HCl;

т. пл.: 184-198⁰C, перекристаллизация: этанол

выход: 48,8 % от теории

C	расч.	50,81	найд.	50,9
H	--"	6,9	--"	6,2
Cl ⁻	--"	14,28	--"	14,1
N	--"	14,11	--"	14,2
O	--"	3,22	--"	3,2
F	--"	11,48	--"	11,4

ультрафиолет: растворитель: этанол, 206 (3,79), 260 (4,13), 298 (4,10)

2-(2-диметиламиноэтил)-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2H)-пиридазинон

соль: 3,0 HBr; сольват; 1,5 H₂O

т. пл.: 231-237⁰C, переосаждение: этанол – простой диэтиловый эфир

выход: 41,7 % от теории (сырой), 34,8% от теории (чистый)

C	расч.	37,63	найд.	37,8
H	--"	5,71	--"	5,6
N	--"	12,54	--"	12,4
O	--"	8,35	--"	8,4
Br-	--"	35,76	--"	35,8

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl, 208 (4,43), 229 (S 4,17), 285 (S 4,26), 296 (4,28), 312 (S 4,12)

2-оксиэтил-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2H)-пиридазинон
соль: 3,15 HCl; сольват; 3,4 H₂O

т. пл.: 181-190⁰C, перекристаллизация: этанол;

выход: 34,1 % от теории

C	расч.	41,53	найд.	41,6
H	--"	6,73	--"	6,5
Cl ⁻	--"	20,32	--"	20,4
N	--"	12,74	--"	12,8
O	--"	18,63	--"	18,7

ультрафиолет: растворитель: этанол, 210 (4,44), 300 (4,15), 312 (S 3,95)

2-(2-оксиэтил)-4-((2-(4-(3-трифторметилфенил) пиперазинил-1) этил) amino)-3(2H)-пиридазинон

соль: 2,4 HCl; сольват; 1,35 H₂O

т. пл.: 121-129⁰C, перекристаллизация: ацетон;

выход: 84,1 % от теории

C	расч.	43,61	найд.	44
H	--"	5,41	--"	5,3
Cl ⁻	--"	16,26	--"	16,3
N	--"	13,38	--"	13,6
O	--"	10,24	--"	10,4
F	--"	10,90	--"	10,4

ультрафиолет: растворитель: этанол, 206 (4,34), 211 (S 4,27), 260 (4,21), 300 (4,21), 312 (S 4,06)

2-метил-4-((2-(4-пиридил-2) пиперазинил-1) этил) amino)-3(2H)-пиридазинон

соль: 2,4 HCl; сольват; 0,65 H₂O

т. пл.: 235-237⁰C, перекристаллизация: этанол;

выход: 89 % от теории

C	расч.	46,67	найд.	46,7
H	--"	62,9	--"	6,2
Cl ⁻	--"	20,66	--"	20,6
N	--"	20,41	--"	20,1
O	--"	6,41	--"	6,4

ультрафиолет: растворитель: этанол, 204 (4,10), 252 (4,26), 300 (4,26)

4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino)-3(2H)-пиридазинон

соль: 2,0 HCl; сольват; 0,1 H₂O

т. пл.: 245-256⁰C,

выход: 81,9 % от теории

C	расч.	51,61	найд.	51,4
H	--"	6,55	--"	6,6
Cl ⁻	--"	17,10	--"	17,1
N	--"	16,72	--"	16,7
O	--"	8,02	--"	8,0

4-((3-(4-(2-этоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino)-3(2H)-пиридазинон

соль: 2,1 HCl;

т. пл.: 258-269⁰C,

выход: 20,3 % от теории

C	расч.	50,99	найд.	50,9
H	--"	6,89	--"	6,7
Cl ⁻	--"	16,64	--"	17,0
N	--"	15,65	--"	15,7
O	--"	9,83	--"	9,9

2-метил-4-((3-(4-(2-метоксифенол) пиперазинил-1) пропил) amino)-3(2H)-пиридазинон

соль: 2,85 HCl;

т. пл.: 238-246⁰C,

выход: 86,2 % от теории

C	расч.	47,87	найд.	47,5
H	--"	6,67	--"	6,8

Cl ⁻	--"	21,20	--"	21,1
N	--"	14,69	--"	14,7
O	--"	9,57	--"	9,8

2-метил-4-((3-(2-окси-4-метилфенил) пиперазинил-1) пропил) amino)-3(2H)-пиридазинон
соль: 1,0 фумарат;

т. пл.: 176-180⁰C, перекристаллизация; этанол

выход: 21,9 % от теории

C	расч.	57,25	найд.	57,7
H	--"	6,48	--"	6,8
N	--"	14,51	--"	14,2
O	--"	21,55	--"	21,0

2-метил-4-((3-(4-(2-этокси-4-метилфенил) пиперазинил-1) пропил) amino)-3(2H)-пиридазинон

соль: 2,8 HCl; сольват; 1,75 H₂O

т. пл.: 202-205⁰C,

выход: 97,3 % от теории

C	расч.	48,59	найд.	48,5
H	--"	7,24	--"	7,1
Cl ⁻	--"	19,12	--"	19,4
N	--"	13,49	--"	13,5
O	--"		--"	

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. HCl, 206 (4,35), 296 (4,15), 312 (S, 3,82)

2-метил-4-((3-(4-(2-фторфенил) пиперазинил-1) пропил) amino)-3(2H)-пиридазинон

соль: 1,1 HCl,

т. пл.: 232-238⁰C,

выход: 97,2 % от теории

C	расч.	56,08	найд.	56,1
H	--"	6,56	--"	6,7
Cl ⁻	--"	10,12	--"	10,2
N	--"	18,17	--"	18,1
O	--"	4,15	--"	4,2
F	--"	4,93	--"	4,7

2-метил-4-((3-(4-(4-фторфенил) пиперазинил-1) пропил) amino)-3(2H)-пиридазинон

соль: 2,0 HCl; сольват; 0,45 H₂O

т. пл.: 210-212⁰C, перекристаллизация; этанол

выход: 84,4 % от теории

C	расч.	50,70	найд.	50,9
H	--"	6,36	--"	6,4
Cl	--"	16,63	--"	16,9
Cl ⁻	--"	16,63	--"	16,9
N	--"	16,42	--"	16,9
O	--"	5,44	--"	5,6
F	--"	4,46	--"	4,3

2-метил-4-((3-(4-(пиридил)-2) пиперазинил-1) пропил) amino)-3(2H)-пиридазинон

соль: 2,0 HCl; сольват; 0,6 H₂O

т. пл.: 214-219⁰C, перекристаллизация; этанол

выход: 97,1 % от теории

C	расч.	49,54	найд.	50,1
H	--"	6,65	--"	7,0

Cl	--"	17,2	--"	16,6
Cl ⁻	--"	17,2	--"	16,6
N	--"	20,39	--"	19,9
O	--"	6,21	--"	6,4

4-((4-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) бутил) amino)-3(2H)-пиридазинон

соль: 3,0 HCl; сольват; 0,38 H₂O

т. пл.: 170-182⁰C,

выход: 79,6 % от теории

C	расч.	48,21	найд.	48,2
H	--"	6,54	--"	6,4
Cl	--"	22,39	--"	22,3
Cl ⁻	--"	22,39	--"	22,3
N	--"	14,79	--"	14,7
O	--"	8,04	--"	8,0

2-метил-4-((4-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) бутил) amino)-3(2H)-пиридазинон

соль: 2,0 HCl; сольват; 0,25 H₂O

т. пл.: 193-202⁰C, перекристаллизация; этанол

выход: 76,7 % от теории

C	расч.	53,51	найд.	53,2
H	--"	7,07	--"	7,3
Cl ⁻	--"	15,80	--"	15,8
N	--"	15,60	--"	15,3
O	--"	8,02	--"	7,8

5-((2-(4-(3-трифторфенил) пиперазинил-1) этил) amino)-3(2H)-пиридазинон

соль: 3,0 HCl; сольват; 0,3 H₂O

т. пл.: 197-205⁰C, перекристаллизация; ацетон

выход: 66,9 % от теории

C	расч.	42,35	найд.	42,7
H	--"	4,93	--"	4,9
Cl	--"	22,06	--"	21,5
Cl ⁻	--"	22,06	--"	21,5
N	--"	14,53	--"	14,8
O	--"	4,31	--"	4,5
F	--"	11,82	--"	11,6

2-метил-5-((2-(4-фенилпиперазинил-1) этил) amino)-3(2H)-пиридазинон

соль: 3,25 HCl; сольват; 1,15 H₂O

т. пл.: 251-256⁰C, перекристаллизация; этанол

выход: 76,2 % от теории

C	расч.	45,11	найд.	44,9
H	--"	6,36	--"	5,8
Cl	--"	25,46	--"	25,9
Cl ⁻	--"	25,46	--"	25,9
N	--"	15,47	--"	15,7
O	--"	7,60	--"	7,7

ультрафиолет; растворитель; этанол,

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

2-метил-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino)-3(2H)-пиридазинон

соль: 1,0 HCl; сольват; 0,4 H₂O

т. пл.: 237-245⁰C,

выход: 91,7 % от теории

C	расч.	55,85	найд.	55,6
H	--"	6,98	--"	7
Cl	--"	9,16	--"	9,3
Cl ⁻	--"	9,16	--"	9,3
N	--"	18,09	--"	18,3
O	--"	9,92	--"	9,8

2-метил-5-((2-(4-(2-метокси-4-метилфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2Н)-пиридазинон

соль: 1,5 фумарат; сольват; 0,5 H₂O

т. пл.: 176-178⁰С, перекристаллизация; ацетон

выход: 84,1 % от теории

C	расч.	55,55	найд.	55,6
H	--"	6,34	--"	6,5
N	--"	12,96	--"	12,8
O	--"	25,16	--"	25,1

ультрафиолет; растворитель; 0,1 н. HCl,

198 (4,34), 212 (4,53), 224 (4,55), 280 (4,01)

2-метил-5-((2-(4-(2-метокси-5-метилфенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2Н)-пиридазинон

соль: 1,0 фумарат;

т. пл.: 183-185⁰С, перекристаллизация; ацетон

выход: 76,8 % от теории

C	расч.	58,34	найд.	58,0
H	--"	6,60	--"	6,8
N	--"	14,79	--"	14,7
O	--"	20,27	--"	20,5

ультрафиолет; растворитель; 0,1 н. HCl,

210 (4,5), 288 (4,02), 304 (S, 3,83)

2-метил-5-(этил-(2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2Н)-пиридазинон

соль: 3,0 HCl; сольват; 3,0 H₂O

т. пл.: 125-130⁰С, переосаждение; изопропанол, простой диэтиловый эфир

выход: 62,3 % от теории

C	расч.	44,91	найд.	44,8
H	--"	7,16	--"	6,8
Cl	--"	19,88	--"	19,6
Cl ⁻	--"	19,88	--"	19,7
N	--"	13,09	--"	13,1
O	--"	14,96	--"	15,7

2-метил-5-((2-(4-(2-этоксифенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2Н)-пиридазинон

соль: 1,0 фумарат; сольват; 0,6 H₂O

т. пл.: 175-178⁰С,

выход: 64,8 % от теории

C	расч.	57,04	найд.	56,8
H	--"	6,70	--"	6,70
N	--"	14,46	--"	14,5
O	--"	21,80	--"	22,0

ультрафиолет; растворитель; 0,1 н. HCl,

208 (4,51), 224 (4,51), 276 (4,02)

2-метил-5-((2-(4-(2-оксифенил) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2Н)-пиридазинон

соль: 3,15 HBr; сольват; 1,3 H₂O

т. пл.: 190-198⁰С, перекристаллизация; этанол
выход: 44,2 % от теории

C	расч.	33,60	найд.	33,7
H	--"	4,77	--"	4,8
N	--"	11,52	--"	11,5
O	--"	8,69	--"	8,7
Br ⁻	--"	41,42	--"	41,3

ультрафиолет; растворитель; 0,1 н. HCl,
210 (4,63), 224 (4,53), 280 (4,03)
2-метил-4-((2-(4-(2-метилфенил) пиперазинил-1) этил) amino)-3(2H)-пиридазинон
соль: 1,5 фумарат;
т. пл.: 178-182⁰С, перекристаллизация; этанол
выход: 93 % от теории

C	расч.	57,48	найд.	57,8
H	--"	6,23	--"	6,2
N	--"	13,96	--"	13,9
O	--"	22,33	--"	22,4

2-метил-5-((2-(4-(2,6-диметилфенил) пиперазинил-1) этил) amino)-3(2H)-пиридазинон
соль: 2,0 HCl; сольват: 2,1 H₂O
т. пл.: 260⁰С (возгонка), перекристаллизация; этанол
выход: 73,7 % от теории

C	расч.	50,46	найд.	51
H	--"	7,40	--"	7,4
Cl ⁻	--"	15,68	--"	15,2
N	--"	15,49	--"	15,1
O	--"	10,97	--"	11,3

ультрафиолет; растворитель; этанол,
206 (4,26), 214 (4,35), 224 (4,38), 232 (4,38), 280 (3,88)
2-метил-4-((2-(4-(2-фторфенил) пиперазинил-1) этил) amino)-3(2H)-пиридазинон
соль: 1,5 фумарат;
т. пл.: 167-169⁰С, перекристаллизация; этанол
выход: 92 % от теории

C	расч.	54,65	найд.	54,5
H	--"	5,58	--"	5,8
N	--"	13,85	--"	13,9
O	--"	22,16	--"	22,4
F	--"	3,76	--"	3,3

2-метил-5-((2-(4-(4-фторфенил) пиперазинил-1) этил) amino)-3(2H)-пиридазинон
соль: 3,0 HCl; сольват: 0,7 H₂O
т. пл.: 162-168⁰С, перекристаллизация; этанол
выход: 73,5 % от теории

C	расч.	45,05	найд.	45,5
H	--"	5,87	--"	5,7
Cl ⁻	--"	23,46	--"	22,9
N	--"	15,45	--"	15,6
O	--"	6,00	--"	6,3
F	--"	4,19	--"	4,0

ультрафиолет; растворитель; этанол,
208 (4,40), 218 (4,39), 230 (4,50), 286 (3,94)

2-метил-5-((2-(4-пиридил-2) пиперазинил-1) этил) амино)-3(2H)-пиридазинон

соль: 3,0 HCl; сольват: 0,5 H₂O

т. пл.: 260⁰C (возгонка), перекристаллизация; этанол

выход: 80,9 % от теории

C	расч.	44,40	найд.	44,4
H	--"	6,06	--"	6,1
Cl	--"	24,58	--"	24,4
N	--"	19,42	--"	19,5
O	--"	5,55	--"	5,6

2-трет.-бутил-5-((2-(4-(2-метоксифенил)- пиперазинил-1) этил) амино)-3(2H)-пиридазинон

соль: 1,5 фумарат;

т. пл.: 173-177⁰C

выход: 79,2 % от теории

C	расч.	57,95	найд.	57,6
H	--"	6,66	--"	6,7
N	--"	12,51	--"	12,4
O	--"	22,87	--"	23,3

ультрафиолет; растворитель; 0,1 н. HCl

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

2-трет.-бутил-5-((2-(4-(3-трифторметил)- пиперазинил-1) этил) амино)-3(2H)-пиридазинон

соль: 3,0 HCl; сольват; 0,25 H₂O

т. пл.: 228-230⁰C; перекристаллизация; ацетон

выход: 77,2 % от теории

C	расч.	46,94	найд.	47,0
H	--"	5,91	--"	5,9
Cl	--"	19,79	--"	19,7
N	--"	13,08	--"	13,2
O	--"	3,72	--"	3,8
F	--"	10,61	--"	10,4

ультрафиолет; растворитель; этанол

210 (S 4,43), 222 (S 4,50), 230 (4,53), 258 (4,23), 278 (S 4,05)

2-(2-диметиламиноэтил)-5-((2-(4-(2-метоксифенил)- пиперазинил-1) этил) амино)-3(2H)-пиридазинон

соль: 2,1 HBr; сольват; 0,1 H₂O

т. пл.: 236-246⁰C; перекристаллизация; изопропанол

выход: 42,4 % от теории

C	расч.	44,08	найд.	44,1
H	--"	6,04	--"	6,4
N	--"	14,69	--"	14,5
O	--"	5,87	--"	5,9
Br-2,1	--"	29,32	--"	29,1

2-оксиэтил)-5-((2-(4-(2-метоксифенил)- пиперазинил-1) этил) амино)-3(2H)-пиридазинон

соль: 3,0 HCl; сольват; 0,6 H₂O

т. пл.: 190-200⁰C; перекристаллизация; этанол

выход: 70,2 % от теории

C	расч.	46,23	найд.	46,4
H	--"	6,37	--"	6,2
Cl	--"	21,55	--"	21,2
N	--"	14,19	--"	14,0

O	--"	11,67	--"	11,5
---	-----	-------	-----	------

2-(2-оксизтил)-5-((2-(4-(3-трифторметил)-пиперазинил-1) этил) амино)-3(2Н)-пиридазинон

соль: 2,15 HCl; сольват; 1,05 H₂O

т. пл.: 190-194°C; перекристаллизация; ацетон

выход: 88,2 % от теории

C	расч.	44,86	найд.	44,9
H	--"	5,60	--"	5,3
Cl ⁻	--"	14,98	--"	15,3
N	--"	13,77	--"	14,0
O	--"	9,59	--"	9,8
F	--"	11,20	--"	10,7

ультрафиолет; растворитель; этанол

212 (4,33), 218 (4,31), 232 (4,35), 258 (4,14), 294 (3,91)

2-фенил-5-((2-(4-(2-метоксифенил)-пиперазинил-1) этил) амино)-3(2Н)-пиридазинон

соль: 1,0 HBr; сольват; 0,1 H₂O

т. пл.: 272-276°C;

выход: 85,4 % от теории

C	расч.	56,58	найд.	56,8
H	--"	5,82	--"	5,9
N	--"	14,34	--"	14,3
O	--"	6,88	--"	7,3
Br ⁻	--"	16,37	--"	16,4

2-метил-5-((3-(4-(2-метоксифенил)-пиперазинил-1) пропил) амино)-3(2Н)-пиридазинон

соль: 3,0 HCl; сольват; 1,45 H₂O

т. пл.: 241-248°C; перосаждение; этанол, ацетон

выход: 61,77 % от теории

C	расч.	46,29	найд.	46,1
H	--"	6,52	--"	6,8
Cl ⁻	--"	21,58	--"	21,6
N	--"	14,21	--"	14,3
O	--"	11,20	--"	11,2

ультрафиолет; растворитель; этанол

212 (4,56), 218 (S 4,51), 230 (4,35), 258 (4,51), 284 (4,01)

1-метил-5-((3-(4-(2-этокси-4-метилфенил)-пиперазинил-1) пропил) амино)-3(2Н)-пиридазинон

соль: 3,25 HCl; сольват; 3,1 H₂O

т. пл.: 218-227°C;

выход: 65,4 % от теории

C	расч.	45,05	найд.	44,9
H	--"	7,28	--"	7,1
Cl ⁻	--"	20,58	--"	20,6
N	--"	12,51	--"	12,6
O	--"	14,57	--"	14,8

ультрафиолет; растворитель; 0,1 н. HCl

212 (4,49), 228 (4,46), 280 (3,98)

2-метил-4-((3-(4-(2-метилфенил)-пиперазинил-1) пропил) амино)-3(2Н)-пиридазинон

соль: 1,0 фумарат;

т. пл.: 194-197⁰С; перекристаллизация; этанол
выход: 94,6 % от теории

С	расч.	60,38	найд.	60,4
Н	--"	6,83	--"	7,0
N	--"	15,31	--"	15,1
O	--"	17,49	--"	17,2

2-метил-5-((3-(4-(4-фторфенил)- пиперазинил-1) пропил) amino)-3(2H)-пиридазинон
соль: 3,0 HCl; сольват; 0,9 H₂O

т. пл.: 176-181⁰С; перекристаллизация; этанол
выход: 76,8 % от теории

С	расч.	45,90	найд.	46,1
Н	--"	5,97	--"	6,3
Cl ⁻	--"	22,58	--"	22,4
N	--"	14,87	--"	15,1
O	--"	6,03	--"	6,6
F	--"	4,03	--"	3,5

2-метил-5-((3-(4-(пиридил-2)- пиперазинил-1) пропил) amino)-3(2H)-пиридазинон
соль: 3,0 HCl;

т. пл.: 232-239⁰С; перекристаллизация; этанол
выход: 70,6 % от теории

С	расч.	46,64	найд.	46,8
Н	--"	6,22	--"	6,3
Cl	--"	24,29	--"	23,29
Cl ⁻	--"	24,29	--"	23,9
N	--"	19,20	--"	19,4
O	--"	3,65	--"	3,6

2-метил-5-((4-(4-(2-метоксифенил)- пиперазинил-1) бутил) amino)-3(2H)-пиридазинон
соль: 3,0 HCl; сольват; 1,0 H₂O

т. пл.: 168-176⁰С; перекристаллизация; этанол
выход: 66,8 % от теории

С	расч.	45,05	найд.	44,9
Н	--"	7,28	--"	7,1
Cl ⁻	--"	20,58	--"	20,6
N	--"	12,51	--"	12,6
O	--"	14,57	--"	14,8

2-метил-5-((6-(4-(2-метоксифенил)- пиперазинил-1) гексил) amino)-3(2H)-пиридазинон
соль: 3,0 HCl; сольват; 0,15 H₂O

т. пл.: 174-185⁰С; переосаждение; этанол, простой диэтиловый эфир
выход: 79,2 % от теории

С	расч.	51,65	найд.	51,7
Н	--"	7,15	--"	7,2
Cl ⁻	--"	20,79	--"	20,4
N	--"	13,69	--"	13,6
O	--"	6,72	--"	6,7

Пример 10. 5-метокси-2-метил-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) – 3(2H) - пиридазинон

4,1 г (0,011 мол) 5-хлор-2-метил 4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) – 3(2H) – пиридазинона нагревают в метаноле, в котором растворены 0,010 мол метилата

натрия, 50 часов при флегме, затем сгущают в вакууме. Остаток поглощают водой, причем осаждаются 1,6 г . 5-метокси-2-метил-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2Н) – пиридазинона (38,9 % от теории). Отсасывают, сушат, растворяют в ацетоне и переводят добавкой фумаровой кислоты при температуре флегмы в 1,50 г (24,5 % от теории) соли фумаровой кислоты, точка плавления 144-148⁰С;

С 54,0 % Н 6,1 %, N 12,5 % О 27,4 %

ультрафиолет в 0,1 н. НСl: 208 (4,42), 226 (S, 4,22), 300 (4,47).

Пример 11. 5-хлор- 4-((2-(4-(3-трифторметилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2Н) – пиридазином

4,25 г (0,0093 мол) 2-трет.-бутил-5-хлор-4-((2-(4-(3-трифторметилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2Н) – пиридазинона перемешивают с 50 мл концентрированного водного раствора соляной кислоты при комнатной температуре в течение 72 часов, устанавливают основную среду и экстрагируют 3 раза хлороформом, сгущают органическую фазу, сушат с сульфатом натрия и растирают остаток с ацетоном. Кристаллический осадок 5-хлор- 4-((2-(4-(3-трифторметилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2Н) – пиридазинона весит 2,40 г (47,7% от теории). Переводят растворением в 100 мл горячего абсолютного спирта и добавкой эфирного раствора соляной кислоты в 2,20 г (46,7 % от теории) дигидрохлорида с точкой плавления 220-223⁰С;

С 40,6% Н 4,2 % Cl (общий) 21,1 %, Cl 14,2 %, F 11,5 %, N 13,9 %, О 8,7 %;

ультрафиолет в 0,1 н. НСl: 208 (4,42), 226 (S, 4,22), 300 (4,47).

Аналогичным образом получают следующее вещество: 4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2Н) – пиридазином

соль; 1,5 фумарат; сольват; 2,0 Н₂О

т. пл.: 211-213⁰С, перекристаллизация: этанол

выход: 58,5 % от теории

С	расч.	48,13	найд.	48,3
Н	---"	5,62	---"	5,4
Cl	---"	6,18	---"	5,6
N	---"	12,20	---"	12,4
O	---"	27,87	---"	28,3

ультрафиолет: растворитель: 0,1 н. НСl: 210 (4,38), 228 (4,42), 280 (3,81), 304 (3,72)

Пример 12. 2-метил-6-хлор-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2Н) – пиридазином

6,0 г (0,0159 мол) тонко растертого 6-хлор-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2Н) – пиридазинона суспендируют в 100 мл н. NaOH и перемешивают при 60⁰С с 1,51 мл диметилсульфата (0,0159 мол) 2 часа, а затем охлаждают: экстрагируют несколько раз хлороформом, сушат органическую фазу и сгущают.

Из маслянистого остатка кристаллизуются в течение ночи 3,50 г (56,2 % от теории) нечистого 2-метил-6-хлор-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2Н) – пиридазинона, который очищают препаративной хроматографией на силикагеле (Waters-Prep-Rak). Чистая фракция растворяется в изопропанол, смешивается с эфирным раствором соляной кислоты и дает 0,85 г (11,2% от теории) белого, кристаллического дигидрохлорида, точка плавления 218-229⁰С;

С 40,6% Н 4,2 % Cl (общий) 21,1 %, Cl 14,2 %, F 11,5 %, N 13,9 %, О 8,7 %;

Пример 13. 6-хлор-2-этил-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2Н) – пиридазином

1,80 г (0,00474 мол) тонко растертого 6-хлор-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2Н) – пиридазинона суспендируют в 80 мл 2 н. NaOH, добавляют 1,8 мл (0,014 мол) этилйода и перемешивают при комнатной температуре 90 минут; после этого снова добавляют 1,8 мл этилйода и перемешивают еще 2 часа. Выпаривают растворитель, поглощают в воде и экстрагируют хлороформом. Из высушенной органической фазы остается при сгущении коричневое масло, которое при растворении в этаноле и смешивании с этаноловым раствором соляной кислоты дает 0,70 г (30,6 % от теории) чистого дигидрохлорида 6-хлор-2-этил-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2Н) – пиридазинона,

202-207⁰С: как белое кристаллическое вещество;

C 49,4% H 6,4 % Cl (общий) 21,8 %, Cl 14,6 %, N 14,3 %, O 7,7 %;

Пример А:

Определение сродства соединений формулы 1 к альфа – адреноцепторам.

Сродство соединений общей формулы 1 альфа – адреноцепторам определяли по известному методу. По этому методу измеряют конкурентное вытеснение насыщенного тритием пракозина (2-(4-(2-фурил) -1- пиперазинил) –4- амино) –6,7-диметокси-хиназолина) на сердечных мембранах тест – веществами и определяют как IC_{50} (торможение концентрации 50%) ту концентрацию, которая вызывает 50%-ное торможение специфической связи насыщенного тритием пракозина на альфа – адреноцепторах в сердечных мембранах крыс.

Из IC_{50} –величин определяли независимые от концентрации константы ингибиторов K_i -альфа.

Результаты этих исследований обобщены в следующей таблице:

Константы торможения на альфа-1-адреноцепторе:

2-метил-5-бром-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) амино) –3(2Н) – пиридазинон

$K_i = 1,33$

2-метил-4-бром-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) амино) –3(2Н) – пиридазинон

$K_i = 5,88$

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) амино) –3(2Н) – пиридазинон

$K_i = 1,51$

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) амино) –3(2Н) – пиридазинон

$K_i = 7,57$

2-метил-4-хлор-5-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) амино) –3(2Н) – пиридазинон

$K_i = 32,2$

2-метил-5-хлор-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) амино) –3(2Н) – пиридазинон

$K_i = 3,48$

2-метил-4-хлор-5-((4-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) бутил) амино) –3(2Н) – пиридазинон

$K_i = 6,05$

2-метил-5-хлор-4-((4-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) бутил) амино) –3(2Н) – пиридазинон

$K_i = 2,15$

5-хлор-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) амино) –3(2Н) – пиридазинон

$K_i = 2,95$

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-фенилпиперазинил-1) этил) амино) –3(2Н) – пиридазинон

$K_i = 86,7$

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-метокси-5-метилфенил) пиперазинил-1) этил) амино) –3(2Н) – пиридазинон

$K_i = 6,01$

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-метокси-4-метилфенил) пиперазинил-1) этил) амино) –3(2Н) – пиридазинон

$K_i = 22,4$

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-бензилоксифенил) пиперазинил-1) этил) амино) –3(2Н) – пиридазинон

$K_i = 2,54$

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-оксифенил) пиперазинил-1) этил) амино) –3(2Н) – пиридазинон

$K_i = 2,55$

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-метилфенил) пиперазинил-1) этил) амино) –3(2Н) – пиридазинон

$K_i = 1,21$

2-метил-5-хлор-((2-(4-(3-трифторметилфенил) пиперазинил-1) этил) амино) –3(2Н) – пи-

ридазинон

$K_1 = 47,3$

2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-фторфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридази-
нон

$K_1 = 2,51$

2-трет.-бутил-5-хлор-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) –
пиридазинон

$K_1 = 42,2$

2-(2-диметиламиноэтил)-5-хлор-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –
3(2H)– пиридазинон

$K_1 = 15,8$

2-оксиэтил-5-хлор-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пири-
дазинон

$K_1 = 2,42$

2-метил-5-хлор-4-(метил-N-(3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –
3(2H) – пиридазинон

$K_1 = 12,9$

2-метил-5-хлор-4-((3-(4-(2-окси-4-метилфенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) –
пиридазинон

$K_1 = 5,34$

2-метил-5-хлор-4-((3-(4-(2-этокси-4-метилфенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H)
– пиридазинон

$K_1 = 4,99$

2-метил-5-хлор-4-((3-(4-(2-метилфенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H)– пири-
дазинон

$K_1 = 4,45$

2-метил-5-хлор-4-((3-(4-(2-фторфенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пири-
дазинон

$K_1 = 4,89$

4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 5,43$

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-фенилпиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон

$K_1 = 4,05$

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метокси-4-метилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) –
пиридазинон

$K_1 = 31,4$

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метокси-5-метилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)–
пиридазинон

$K_1 = 6,98$

2-метил-4-хлор-5-(этил-(2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) –
пиридазинон

$K_1 = 37,1$

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-этоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридази-
нон

$K_1 = 7,59$

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-оксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 15,4$

2-метил-4-хлор-5-((4-(2-(2-окси-4-метилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) –

пиридазинон

$K_1 = 20,8$

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-бензилоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пири-
дазинон

$K_1 = 2,0$

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридази-
нон

$K_1 = 6,27$

2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(3-трифторметилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 94,2$
 2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-фторфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 28,2$
 2-трет.-бутил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 12,8$
 2-(диметиламиноэтил)-4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_1 = 17,3$
 2-оксиэтил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 10,8$
 2-фенил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 4,48$
 2-метил-4-хлор-5-(метил-N-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 3,55$
 2-метил-4-хлор-5-((3-(4-(2-окси-метилфенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 4,33$
 2-метил-4-хлор-5-((3-(4-(2-этокси-4-метилфенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_1 = 3,78$
 2-метил-4-хлор-5-((3-(4-(2-метилфенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 31,4$
 2-метил-4-хлор-5-((3-(4-(2-фторфенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 32,8$
 2-метил-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 190,0$
 4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 42,2$
 4-((2-(4-(оксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_1 = 84,0$
 2-метил-4-((2-(4-фенилпиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 90,3$
 2-метил-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 15,7$
 2-метил-4-(этил-(2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 68,0$
 2-метил-4-((2-(4-(2-метокси-5-метилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 73,6$
 2-метил-4-((2-(4-(2-этоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_1 = 13,6$
 2-метил-4-((2-(4-(2-оксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 65,5$
 2-метил-4-((2-(4-(2-фторфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 21,4$
 2-трет.-бутил-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон

$K_I = 60,8$
 2-оксиэтил-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_I = 17,7$
 4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_I = 26,1$
 4-((3-(4-(2-этоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_I = 13,0$
 2-метил-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_I = 24,7$
 2-метил-4-((3-(4-(2-окси-4-метилфенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пири-
 дазинон
 $K_I = 20,9$
 2-метил-4-((3-(4-(2-этанол-4-метилфенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пири-
 дазинон
 $K_I = 13,6$
 2-метил-4-((3-(4-(2-фторфенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_I = 30,2$
 4-((4-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) бутил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_I = 4,64$
 2-метил-4-((4-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) бутил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_I = 11,8$
 2-метил-5-((2-(4-фенил пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_I = 157,0$
 2-метил-5-((2-(4-(2-метокси-5-метилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пири-
 дазинон
 $K_I = 82,6$
 2-метил-5-(этил-(2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридази-
 нон
 $K_I = 20,6$
 2-метил-5-((2-(4-(2-этоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_I = 103,0$
 2-метил-5-((2-(4-(2-оксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_I = 65,8$
 2-метил-5-((2-(4-(2-метилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_I = 48,4$
 2-метил-4-((2-(4-(2-фторфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_I = 89,4$
 2-трет.-бутил-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридази-
 нон
 $K_I = 6,08$
 2-оксиэтил-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_I = 128,0$
 2-фенил-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_I = 61,6$
 2-метил-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_I = 40,5$
 2-метил-5-((3-(4-(2-этокси-4-метилфенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пири-
 дазинон
 $K_I = 23,3$
 2-метил-4-((3-(4-(2-метилфенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_I = 49,3$
 2-метил-5-((4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) бутил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_I = 5,38$
 2-метил-5-метокси-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пи-
 ридазинон
 $K_I = 7,83$

4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_i = 5,43$
 6-хлор-2-метил-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_i = 11,0$
 6-хлор-2-этил-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_i = 18,0$
 6-хлор-4-((4-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) бутил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_i = 3,34$
 6-хлор-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_i = 12,8$
 2-метил-6-хлор-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_i = 5,63$
 6-хлор-4-((2-(4-(2-изо-пропоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_i = 10,0$
 6-хлор-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_i = 11,0$
 6-хлор-4-((3-(4-(2-метокси-4-метилфенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_i = 7,49$
 2-метил-6-хлор-3-((3-(4-(2-этоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_i = 6,5$
 6-хлор-2-оксиэтил-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_i = 9,6$
 Сравнительное вещество:
 6-(3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил amino) –1,3-ди-метилурацил (Урапидил)
 $K_i = 110,0$
 Пример В.
 Определение сродства соединений общей формулы 1 к 5-НТ-1А-рецепторам.
 Сродство соединений общей формулы 1 к 5- НТ-1А-рецепторам определяли по известному методу. По этому методу измеряют конкурентное вытеснение насыщенного тритием 8-ОН-ДРАТ (8-окси-(ди-п-пропиламино) тетралино) на сердечных мембранах крысы тест-веществами и определяют как IC_{50} (торможение концентрации 50%) ту концентрацию, которая вызывает 50%-ное торможение специфической связи насыщенного тритием 8-ОН-ДРАТ на 5- НТ-1А-рецепторах в сердечных мембранах крысы.
 Из IC_{50} – величин определяли независимые от концентрации константы ингибиторов K_1 -альфа, и K_1 -5 НТ-1А в соответствии с данными.
 Результаты этих исследований обобщены в следующей таблице:
 Таблица 11. Константы торможения на 5- НТ-1А-рецепторе:
 2-метил-5-бром-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_i = 16,2$
 2-метил-4-бром-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_i = 33,6$
 2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_i = 16,6$
 2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_i = 63,2$

2-метил-5-хлор-5-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_1 = 50,7$
 2-метил-5-хлор-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 1,40$
 2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-метокси-5-метилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_1 = 85,1$
 2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-метокси-4-метилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 126,0$
 2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(3-фторметилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_1 = 8,31$
 2-метил-5-хлор-4-((2-(4-(2-фторфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 80,8$
 2-трет.-бутил-5-хлор-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_1 = 9,45$
 2-оксиэтил-5-хлор-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 25,6$
 4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_1 = 27,0$
 2-метил-4-хлор-5-((2-(4-фенил пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 106,0$
 2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(2-фенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_1 = 36,8$
 2-метил-4-хлор-5-((2-(4-(3-трифторметилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 28,5$
 2-трет.-бутил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_1 = 39,4$
 2-(диметиламиноэтил)-4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 118$
 2-оксиэтил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_1 = 86,3$
 2-фенил-4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 75,8$
 2-метил-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 43,6$
 2-метил-4-(этил-(2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_1 = 40,7$
 2-метил-4-((2-(4-(2-метокси-5-метилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон
 $K_1 = 186,0$
 2-метил-4-((2-(4-(2-оксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридазинон
 $K_1 = 36,5$
 2-метил-4-((2-(4-(3-трифторметилфенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон

нон

$K_1 = 4,56$

2-оксиэтил-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридазинон

$K_1 = 18,2$

2-метил-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пиридазинон

$K_1 = 15,9$

2-метил-5-(этил-(2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридази-

нон

$K_1 = 24,2$

2-трет.-бутил-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридази-

нон

$K_1 = 65,8$

2-оксиэтил-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пиридазинон

$K_1 = 55,8$

2-метил-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H)– пиридазинон

$K_1 = 55,3$

2-метил-5-метокси-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H) – пи-

ридазинон

$K_1 = 90,8$

4-хлор-5-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пиридазинон

$K_1 = 27,0$

6-хлор-2-метил-4-((3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –3(2H) – пири-

дазинон

$K_1 = 46,6$

2-метил-6-хлор-4-((2-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) этил) amino) –3(2H)– пири-

дазинон

$K_1 = 28,4$

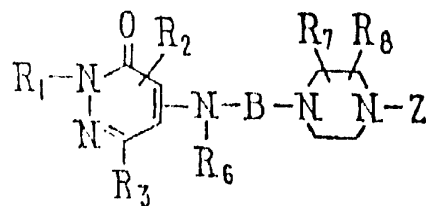
Сравнительное вещество: 6-(3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) amino) –1,3-

ди- метилурацил (Урапидил)

$K_1 = 93,1$

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения пиперазинилалкил – 3(2H) – пиридазинонов формулы 1



где R_1 – водород, фенил, (C_1-C_6) -алкил, незамещенный или замещенный гидроксилом или группой NR_4R_5 , в которой R_4 и R_5 могут быть одинаковыми или различными и представляют водород, метил или этил, или оксигруппой, или фенил, или водород;

R_2 или R_3 – водород или галоген, причем, по меньшей мере, один из R_2 или R_3 водород;

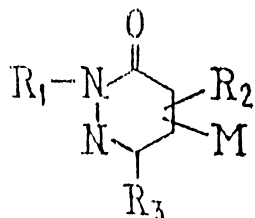
R_6 – водород;

$B - C_1 - C_4$ – алкилен;

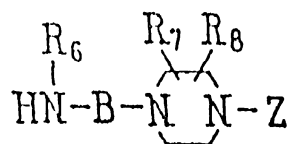
R_7 и R_8 могут быть одинаковыми или различными и представляют водород или C_1-C_6 –алкил;

Z – незамещенный или замещенный однократно или многократно C_1-C_6 –алкилом, C_1-C_6 – алкокси, бензилоксигруппой, трифторметилом, галогеном, нитрогруппой фенил или пиридил, или их фармацевтически приемлемых солей,

отличающийся тем, что соединение формулы II



где R_1 , R_2 и R_3 имеют указанные значения, а M обозначает отщепляемую группу, подвергают взаимодействию с соединением формулы II



где R_6 , B , R_7 , R_8 , и Z имеют указанные значения, с выделением целевого продукта, где один из остатков R_2 или R_3 представляют галоген, или с дегалогидированием и выделением целевого продукта, где R_2 и R_3 – водород, или в соединении формулы 1, где R_1 означает изопропил, втор.бутил или трет.бутил, группу R_1 отщепляют с помощью кислоты.