

(19)



(10) **LT IP1615 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP1615**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/50**  
**A61P 9/00**  
**C07D 237/00**  
**C07D 401/00**  
**C07D 403/00**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 16**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: **2991/88, 1988 12 06, AT**  
**4831923, 1990 12 24, SU**

(71) Pareiškėjas:

**HAFSLUND-NYCOMED PHARMA AG, St. Peter Str. 25, A-4021 Linz, AT**

(72) Išradėjas:

**Heinz BLASCHKE, AT**  
**Heimo STROISSNIG, AT**  
**Harald FELLIER, AT**  
**Rita ENZENHOFER, AT**

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

—

(54) Pavadinimas:

**Naujų piperazinilalkil-3(2H)-piridazinių gavimo būdas**

(57) Referatas:

—

**LT IP1615 A**

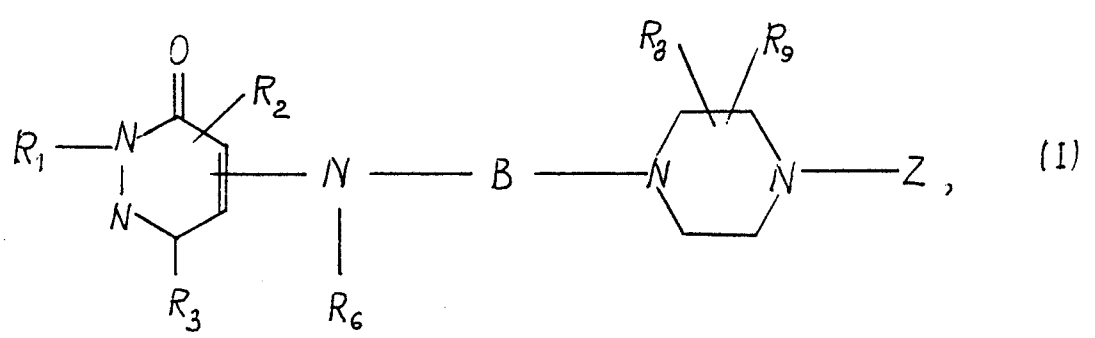
# NAUJŲ PIPERAZINILALKIL-3C2HD-PIRIDAZINŲ GAVYBOS BŪDAS

## Aprašymas

Šis išradimas nagrinėja naujų piperazinilalkil-3-(2HD)-piridazinių ir jų farmakologiškai naudojamų druskų gavybos būdą.

Žinoma, kad alfa-receptorių blokatoriai gali būti vartojami kaip priemonės kraujospūdžiui mažinti. Pavyzdžiui, VFR patente Nr. 19.42.405 aprašyti aril-pakeistieji piperazinilpropilenaminouracilai, kurie mažina kraujospūdį ir blokuoja kraujospūdžio padidėjimo efektą, kurį sukelia adrenalinas ir noradrenalinas žiurkei, kuriai padaryta nugaros smegenų punkcija.

Išradimas nagrinėja naujų piperazinilalkil-3C2HD-piridazinių gavybos būdą pagal formulę



kurioje liekanos yra:

$\text{R}_1$  - vandenilis, fenilas, benzilas, nepakeistas arba vieną ar daug kartų pakeistas hidroksi, piperidinu, morfolinu arba  $\text{NR}_4\text{R}_5$  grupe, kur  $\text{R}_4$  ir  $\text{R}_5$  gali būti vienodos ar

skirtingos, ir yra vandenilis, metilas arba etilas,  
 $(C_1-C_6)$ -alkilas,

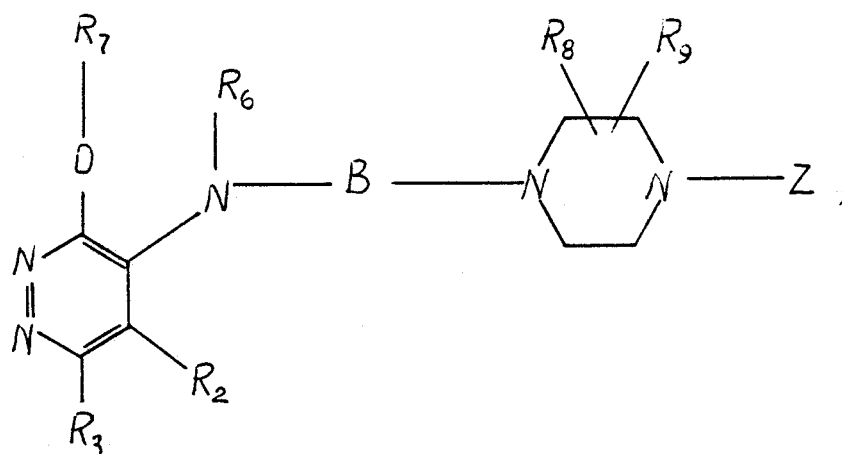
$R_2$  ir  $R_3$  - vandenilis, halogenas,  $(C_1-C_6)$ -alkoksi arba  
 $(C_1-C_6)$ -alkilas, kur mažiausiai viena iš liekanų  $R_2$  arba  
 $R_3$  yra vandenilis,

$R_6$  - vandenilis,  $(C_1-C_4)$ -alkilas, fenilas, benzilas arba  
 feniletilas,

B - nepakeistas ir vieną arba daug kartų pakeistas hidroksi,  
 $(C_1-C_4)$ -alkilu arba  $NR_4R_5$  grupe  $(C_1-C_7)$ -alkilu, kuris  
 prireikus gali būti uždarytas alicikliniu 4-7-nariu  
 žiedu,

$R_8$  ir  $R_9$ , kurios gali būti vienodos arba skirtingos, yra  
 vandenilis arba  $(C_1-C_6)$ -alkilas ir

Z - yra nepakeistas arba vieną ar daug kartų pakeistas  
 $(C_1-C_6)$  alkilu,  $(C_1-C_6)$  alkoksi, benziloksi,  
 trifluormetilu, halogenu, nitro,  $(C_3-C_7)$ -cikloalkoksi,  
 $(C_1-C_4)$ -alkiltio, trifluormetiltio arba  $NR_4R_5$  fenil,  
 naftil, piridil ar tiazolil grupe, taip pat jų  
 farmakologiškai naudojamų druskų, besiskiriantis tuo,  
 kad piridazinas pagal formulę



(II)

kurioje  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $B$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  ir  $Z$  yra nustatyti, kaip nurodyta aukščiau, ir  $R_7$  reiškia  $(C_1-C_6)$ -alkilą, suskaidžius eterį rūgštimi, gaunamas atitinkamas 3(2H)-piridazinas ir prireikus junginys pagal formulę I paverčiamas jo farmatologiškai suderintomis druskomis.

Junginys  $(C_1-C_6)$ -alkilas apima visas angliavandenilines liekanas, turinčias 1-6 anglies atomus, tiesią ir šakotą grandinę ir vieną arba daug kartų prisotintas, pavyzdžiui, metilą, izopropilą, tret.butilą, neopertilą, hekoilą ir pan.

$(C_1-C_6)$ -alkiloksigrupės alkilo liekana turi aukščiau nurodytą reikšmę.

Junginys  $(C_1-C_7)$ -alkilenas reiškia ekvivalentinę angliavandenilio liekaną, turinčią 1-7 anglies atomus, tiesią arba šakotą grandinę ir vieną ar daug kartų prisotintą, jeigu esama mažiausiai 4 anglies atomų, alkilinė grandinė prireikus gali būti uždaryta alicikliniu prisotintu žiedu, turinčiu 4-7 anglies atomus, pavyzdžiui, ciklobutinas, cikloheptilinas.  $(C_3-C_7)$ -cikloalkiloksigrupės cikloalkilinė liekana yra prisotinto aliciklinio angliavandenilio liekana, turinti 3-7 anglies atomus.

Kaip halogenas suprantamas fluoras, chloras, bromas arba jodas.

Iš junginių pagal formulę I tinkamesni yra tie, kurių liekanos yra:

$R_1$  - vandenilis, metilas, etilas, tret.butilas, benzilas,

2-oksietilas arba 2-dimetilaminoetilas,

$R_2$  ir  $R_3$  - vandenilis, chloras, bromas arba metoksi, be to, bent viena iš liekanų  $R_2$  arba  $R_3$  yra vandenilis,

$R_6$  - vandenilis, metilas arba etilas,

B -  $(C_2-C_6)$ -alkilenas, turintis tiesią grandinę,

$R_8$  ir  $R_9$  - vandenilis ir

Z - nepakeistas arba vieną ar daug kartų pakeistas,  $(C_1-C_3)$ -alkoksi, benziloksi, trifluormetilu, fluoru, chloru arba nitrofenilas, arba nepakeistas 2-piridilas.

Tinkamiausias junginys yra 2-metil-4-chlor-5-((2-(4-(2-metoksifenilpiperazinil-1)etil)amino-3(2H)-piridazinonas.

Junginiai formulėje I, kai  $R_1$  yra vandenilis, gali iš dalies ar visiškai būti tautomerinės formos. Šios tautomerinės formos taip pat yra šio išradimo sudėtinė dalis.

Kaip atskylanti grupė M naudojamos visos paprastai taikomas atskylančios grupės, tokios kaip halogenai, p-toluolsulfonilas, metansulfonilas arba trifluormetansulfonilas ir pan. Dažniausiai naudojami formulės II junginius, kurioje M reiškia chlorą arba bromą.

Formulės II piridazino pavertimas formulės I 3(2H)-piridazinu yra galimas, skaldant eterį organinėmis ir neorganinėms rūgštimis. Dažniausiai naudojami formulės II junginiai, kurioje  $R_7$  yra metilas. Reakcija, priklausomai nuo pradinių junginių tipo ir kitų reakcijos parametrų, vyksta nuo 5 minučių iki 6 valandų maždaug 50-120°C temperatūroje, geriau taikytos rūgšties flegmos temperatūroje.

Gauti junginiai perdirbami įprastu būdu: garinant, nusodinant vandeniu, nusodinant kaip druską, perkristalizacija arba preparatine chromatografijoje kolonėlėje.

Formulės I junginiai yra baziniai ir gali įprastu būdu, panaudojus neorganines ir organines rūgštis, pereiti į jų farmaciškai vartojamas druskas. Druskų susidarymą galima gauti tokiu būdu, pavyzdžiui, formulės I junginius ištirpinus tinkamame tirpiklyje, pavyzdžiui, vandenyje, acetone ar acetonitrile, tokiuose spirituose kaip metanolis, etanolis, heksanolis, dekanolis arba šių spiritų mišiniuose su eteriais, geriausiai su dicetilo eteriu, pridėdant bent ekvivalentinį kiekį norimos rūgšties, gerai išmaišant ir, baigiant susidaryti druskai, nufiltruojant nusodrintą druską arba vakuume išgarinant tirpiklį. Prireikus po išskyrimo druskas galima perkristalizuoti.

Farmaciškai vartojamos druskos yra, pavyzdžiui, druskos, gautos iš neorganinių rūgščių, pavyzdžiui, druskos rūgšties, bromo-vandenilio rūgšties, sferos rūgšties, fosforo rūgšties ar azoto rūgšties, arba gautos iš organinių rūgščių, pavyzdžiui, citrinos rūgšties, vyno rūgšties, maleininės rūgšties, fumarinės rūgšties, gintaro rūgšties, obuolių rūgšties, metansulforūgšties, aminosulforūgšties, acto rūgšties, benzoininės rūgšties ir pan.

Kaip pradinės medžiagos naudojami piridazonai yra žinomi arba gali būti gauti žinomais metodais. Taip gaunami:

4,5-dichlor-3C2HD-piridazinonas ir 4,5-dichlor-2-metil-3C2HD piridazinonas mukochloridinės rūgšties ir hidrazino arba metilhidrazino kondensacija pagal F.Reichenbacher ir K.Drury, VFR patentas Nr. 10 86 238, toliau 4,5-dichlor-2-dietilamino-etil-3C2HD-piridazinonas kaip 4,5-dichlor-2-dimetil-amino-etil-3C2HD-piridazinono junginys - analogas analogiškoje reakcijoje pagal R.Schoenbeck ir E.Kloimstein, Monatsh. Chem. 99, 15 (1968). Kaip pradinės medžiagos naudojami piperazinilalkiloišvestiniai yra žinomi arba juos galima gauti analogiškai žinomais metodais. Taip 4-aril- ir 4-heteroarilpiperazino išvestinius, kurie padėtyje I turi cinalkilo liekaną, kataliziniu hidratavimu galima redukuoti iki reikiamų aminoalkilpiperazino išvestinių. Naudojami preparatiniai metodai aprašyti, pavyzdžiui, Houben-Weyl, "Organinės chemijos metodai", XI tomas, I, 24-108 p. ir 272-289 p., Georg Thieme, leidykla Štutgartas (1957), toliau Jp. Kokai 82 42 679, JAV patente Nr. 3 398 151, Prancūzijos patente Nr. 2 261 756 ir VFR paraiškoje patentui Nr. 23 34 009.

Formulės II piridazinus galima gauti pavyzdyje I nurodytu metodu.

3,4,6-dichlorpiridazinas gaunamas pagal R.H. Mazzoni ir P.E.Spoerri, J. Am. Chem. Soc. 76, 2201 (1954).

Formulės I nauji junginiai ir jų farmakologiškai vartojamos druskos mėgintuvėlio modeliuose rodo ypatingą periferinių alfa-receptorių (alfa<sub>I</sub>-adrenoreceptorių)

slopinimą. Papildomai daugelis iš nagrinėjamų medžiagų gerai veikia centrinius 5HT-1A-receptorius.

Šių farmakologinių savybių pagrindu gautus naujus junginius galima vartoti kaip vaistus, vienus arba sumaišytus su kitomis aktyviomis medžiagomis įprastų halogeninių preparatų forma, esant aukštam kraujospūdžiui ir sergant širdies ligomis. Nurodyti junginiai yra mažai toksiški.

Formulės I junginiai yra skirti žmonėms gydyti ir juos galima vartoti įprastais būdais, pavyzdžiui, oraliniu arba parenteraliniu. Dažniausiai jie skiriami vartoti orališkai, ir jų paros dozė yra 0,015-15 mg/kg kūno svorio, geriau nuo 0,15 iki 1,5 mg/kg kūno svorio. Leidžiant į veną, paros dozė yra maždaug nuo 1,5 iki 1500 mg/kg kūno svorio. Tačiau gydantysis gydytojas, priklausomai nuo paciento būsenos ir amžiaus, ligos rūšies ir receptūros rūšies, gali skirti formules I atitinkamos medžiagos didesnes ar mažesnes dozes.

Formulės I junginius galima skirti vienus arba kartu su kitomis farmaciškai aktyviomis medžiagomis, be to, formules I junginių kiekis yra apie apytikriai nuo 0,1 ir 99 %. Apskritai farmaciškai aktyvūs junginiai būna sumaišyti su tinkamomis inertinėmis pagalbinėmis medžiagomis ir/arba nešikliais arba skiedikliais, pavyzdžiui, nekeliantys būgštavimų ir farmacijoje vartojami tirpikliai yra želatina, gumiarabikas, pieno cukrus, krakmolas, magnio stearatas, talkas, augaliniai aliejai, polialkilenglikolis, vazelinas ir pan.



Farmaciniai preparatai gali būti kietos formos, pavyzdžiui, tabletės, dražė, žvakutės, kapsulės ir pan., pusiau kietos formos, pavyzdžiui, tepalai, arba skystos formos, pavyzdžiui, tirpalai, suspensijos ar emulsijos. Prireikus jie sterilizuojami, ir jie turi pagalbinių medžiagų - konservantų, stabilizatorių ar emulgatorių, druskų, mažinančių osmosinį slėgį ir pan.

Pavyzdžiui farmacinius preparatus gali sudaryti išradime aprašyti junginiai kartu su kitomis vertingomis terapinėmis medžiagomis.

#### 1 pavyzdys

6-chlor-4-((4-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)butil)amino)-3(2H)-piridazinonas.

4,00 g (0,00985 mol) 6-chlor-3-metoksi-4-((4-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)butil)amino)-piridazino ištirpinama 40 ml ledinės acto rūgšties, sumaišoma su 40 ml 63%-tiniu HBr. ir 2 valandas verdama flegmoje, sumaišoma su 200 ml vandens, neutralizuojama 30 %-tiniu KOH iki pH 6 ir išsiurbiamo nusėdusi medžiaga bei gerai perplaunama vandeniu. Gaunama 3,85 g (teoriškai 99,7 %) 6-chlor-4-((4-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)butil)amino)-3(2H)-piridazinono iš etanolio, pridedant anglies, iš karto į tirpalą įpilama druskos rūgštis etanolyje ir gaunama 3,26 g (teoriškai 68,7%) gryno dihidrochlorido, lydymosi taškas 247-252°C: C 47,2%, H

6,0%, Cl(visas) 21,9%, Cl-14,6%, N-14,4%, O-10,0%.

Būtinai pradiniai junginiai, reikalingi duotam pavyzdžiui atlikti gaunami, kaip nurodyta žemiau:

6-chlor-3-metoksi-4-((4-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)butil)amino)piridazinas.

3,28g (0,008 mol) 3,6-dichlor-4-((4-(4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil)butil)amino) piridazino ir 0,32 g (0,008 mol) natrio metilato yra maišomi 150-tyje ml metanolio 144 valandas 50°C temperatūroje. Po to vakuume sutirštinama, liekana ištirpinama chloroforme ir ekstraguojama, kratant su vandeniu. Išgarinamas tirpiklis, ištirpinama eteryje, filtruojama iki skaidrios būsenos ir eteriniu tirpikliu HCl nusodinamas 6-chlor-3-metoksi-4-((4-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)butil)amino) piridazino hidrochloridas, 3,14 HCl ekvivalento), kurio lydymosi taškas - 139-150°C, išeiga teoriškai - 91,1%.

3,6-dichlor-4-((4-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)butil)amino)piridazinas.

9,25 g (0,050 mol) 3,4,6-trichlorpiridazino 96 val. kambario temperatūroje maišoma su 6,90 g (0,050 mol) bevandenio sutrinto į miltelius kalio karbonato ir su 13,15 g (0,050 mol) 1-(4-aminobutil)-4-(2-metoksifenil)piperazino 1350-tyje ml bevandenio acetonitrilo. Po to nusiurbama, ir filtratas sutirštinamas vakuume. Liekana ištirpinama etanolyje ir HCl eteriniu tirpalu yra nusodinamas 3,6-dichlor-4-((4-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)butil)

amino)piridazintrihidrochloridas, kurio lydymosi taškas - 155-170°C, išeiga teoriškai - 54,2%.

Analogišku būdu gaunami žemiau išvardinti junginiai:

1. 6-chlor-4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonas.

Druska: 2,1 HCl; solvatas: 1,16 H<sub>2</sub>O

Lydymosi temperatūra: 241-247°C

Išeiga teoriškai: 86,8 %

C: apsk: 44,26, rasta: 44,6

H: apsk: 5,77, rasta: 5,3

Cl: apsk: 23,82, rasta: 23,7

Cl-: apsk: 16,14, rasta: 16,1

N: apsk: 15,18, rasta: 15,1

O: apsk: 10,96, rasta: 10,9

2. 2-metil-6-chlor-4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonas.

Druska: 2,0 HCl; solvatas: 0,05 H<sub>2</sub>O

Lydymosi temperatūra: 232-237°C

Išeiga teoriškai: 63,0 %

C: apsk: 47,79, rasta: 47,8

H: apsk: 5,82, rasta: 5,8

Cl: apsk: 23,67, rasta: 23,5

Cl-: apsk: 15,83, rasta: 15,8

N: apsk: 15,48, rasta: 15,4

O: apsk: 7,24, rasta: 7,2

3. 6-chlor-4-((2-(4-(2-izo-propoksifenil)piperazinil-1-etil)amino)-3(2H)-piridazinonas.

Druska: 1,0 HBr; solvatas: 0,3 H<sub>2</sub>O

Lydymosi temperatūra: 280-295°C

Perkristalizavimas: etanolis

Išeiga teoriškai: 12,7 %

C: apsk: 47,72, rasta: 48,1

H: apsk: 5,82, rasta: 6,0

Cl: apsk: 7,41, rasta: 6,6

N: apsk: 14,64, rasta: 14,6

O: apsk: 7,70, rasta: 8,0

Br-: apsk: 16,71, rasta: 16,7

Ultravioletas: skiediklis: 1 ir HCl.

210 (4.48), 234 (s, 4.08), 246 (s, 3.94), 288 (4.14),

300 (s, 3.82).

4. 6-chlor-4-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1-propil)amino)-3(2H)-piridazinonas.

Druska: 2,0 HCl; solvatas: 0,35 H<sub>2</sub>O

Lydymosi temperatūra: 267-275°C

Išeiga teoriškai: 88,1 %

C: apsk: 47,3, rasta: 47,2

H: apsk: 5,89, rasta: 5,8

Cl: apsk: 23,27, rasta: 23,1

~ 12 ~

Cl-: apsk: 15,51, rasta: 15,5

N: apsk: 15,32, rasta: 15,3

O: apsk: 8,23, rasta: 8,2

5. 6-chlor-4-((3-(4-(2-metoksi-4-metilfenil)piperazinil-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonas.

Druska: 2,0 HBr; solvatas: 3,5 H<sub>2</sub>O

Lydymosi temperatūra: 191-195°C

Perkristalizavimas: etanolis

Išeiga teoriškai: 81,3 %

C: apsk: 37,08, rasta: 37,3

H: apsk: 5,72, rasta: 5,2

Cl: apsk: 5,75, rasta: 5,5

N: apsk: 11,35, rasta: 11,4

O: apsk: 14,27, rasta: 14,7

Br-: apsk: 25,91, rasta: 25,9

Ultravioletas: skiediklis: 0,1 ir HCl.

206 (4,60), 226 (s. 4.19), 288 (4.28), 09 (s. 4.03)

6. 2-metil-6-chlor-((3-(4-(4-(2-etoksifenil)piperazinil-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonas.

Druska: 2,0 HCl

Lydymosi temperatūra: 211-215°C

Išeiga teoriškai: 7,9 %

C: apsk: 50,17, rasta: 50,3

H: apsk: 6,32, rasta: 6,4

Cl: apsk: 22,21, rasta: 21,9  
Cl-: apsk: 14,81, rasta: 14,6  
N: apsk: 14,63, rasta: 14,5  
O: apsk: 6,68, rasta: 7,1

7. 6-chlor-2-metil-4-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1-propil)amino)-3(2HD)-piridazinonas.

Druska: 2,0 HCl

Lydymosi temperatūra: 218-229°C

Išeiga teoriškai: 14,5 %

C: apsk: 47,62, rasta: 47,1  
H: apsk: 6,23, rasta: 6,0  
Cl: apsk: 22,19, rasta: 22,7  
Cl-: apsk: 14,80, rasta: 15,0  
N: apsk: 14,61, rasta: 14,7  
O: apsk: 9,35, rasta: 9,5

8. 6-chlor-2-etil-4-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1-propil)amino)-3(2HD)-piridazinonas.

Druska: 2,0 HCl; solvatas: 0,35 H<sub>2</sub>O

Lydymosi temperatūra 202-207°C

Išeiga teoriškai: 30,6 %

C: apsk: 49,51, rasta: 49,4  
H: apsk: 6,38, rasta: 6,4  
Cl: apsk: 21,92, rasta: 21,8  
Cl-: apsk: 14,62, rasta: 14,6

~ 14 ~

N: apsk: 14,44, rasta: 14,3

O: apsk: 7,75, rasta: 7,7

9. 6-chlor-2-oksietil-4-((3-(4-(2-metoksifenil) piperazinil-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonas.

Druska: 2,0 HCl; solvatas: 1,0 H<sub>2</sub>O

Lydimosi temperatūra: 168-175°C

Išeiga teoriskai: 25,8 %

C: apsk: 46,48, rasta: 47,5

H: apsk: 6,29, rasta: 5,8

Cl: apsk: 20,74, rasta: 20,5

Cl-: apsk: 13,83, rasta: 13,9

N: apsk: 14,66, rasta: 13,5

Pavyzdys A:

Formulės I junginių giminingumo su  $\alpha_1$ -adreno-receptoriais nustatymas.

Formulės I junginių giminingumą su  $\alpha_1$ -adrenoreceptoriais nustatinėjo metodu, aprašytu R.S.Williams, D.F.Dukes ir R.F.Lefkowitz J.Cardiovasc. Pharmacol. 3,522-531 (1981). Šiuo metodu išmatuojamas prazosino (2-(2-(2-furoil)-1 piperazinil)-4-amino-6,7-dimeto-ksichinazolino), prisotinto tričio konkurentinis išstūmimas test medžiagomis širdies membranose, ir nustatoma IC<sub>50</sub> (koncentracijos slopinimas 50%)

ta koncentracija, kuri sukelia 50%-tinį prazosino, prisotinto tričio, specifinio ryšio slopinimą  $\alpha_1$ -adrenoreceptoriams žiurkių širdies membranose.

Iš  $IC_{50}$  - dydžių buvo nustatomos nepriklausomos nuo koncentracijos inhibitorių  $K_1$ -alfa konstantos pagal duomenis I.Cheng ir H.W.Prusoff Biochem. Pharmacol. 22,3099-318 (1973).

Šių bandymų rezultatai apibendrinti šioje lentelėje:

#### I lentelė

Slopinimo konstanta  $\alpha_1$ -adrenoreceptoriumi:

1. 2-metil-5-brom-4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2HD)-piridazinonui  
 $K_i=1,33$
2. 2-metil-4-brom-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinid-1)etil)amino)-3(2HD)-piridazinonui  
 $K_i=5,88$
3. 2-metil-5-chlor-4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2HD)-piridazinonui  
 $K_i=1,51$
4. 2-metil-4-chlor-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2HD)-piridazinonui  
 $K_i=1,51$
5. 2-metil-4-chlor-5-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)propil)amino)-3(2HD)-piridazinonui



$$K_i = 32,2$$

6. 2-metil-5-chlor-4-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1) propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 3,48$$

7. 2-metil-4-chlor-5-((4-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1) butil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 6,05$$

8. 2-metil-5-chlor-4-((4-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1) butil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 2,15$$

9. 5-chlor-4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1) etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 2,95$$

10. 2-metil-5-chlor-4-((2-(4-fenilpiperazini 1-1) etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 86,7$$

11. 2-metil-5-chlor-4-((2-(4-(2-metoksi-5-metilfenil)piperazini 1-1) etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 6,01$$

12. 2-metil-5-chlor-4-((2-(4-(2-metoksi-4-metilfenil)piperazini 1-1) etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 22,4$$

13. 2-metil-5-chlor-4-((2-(4-(2-benziloksifenil)piperazini 1-1) etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 2,54$$

14. 2-metil-5-chlor-4-((2-(4-(2-oksifenil)piperazini 1-1)

etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=2,55$

15. 2-metil-5-chlor-4-((2-(4-(2-metilfenil)piperazini 1-1)

etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=1,21$

16. 2-metil-5-chlor-4-((2-(4-(3-trifluormetilfenil)

piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=47,3$

17. 2-metil-5-chlor-4-((2-(4-(2-fluorfenil)piperazini 1-1

)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=2,51$

18. 2-tret.-butil-5-chlor-4-((2-(4-(2-metoksifenil)

piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=42,2$

19. 2-(2-dimetilaminoetil)-5-chlor-4-((2-(4-(2-metoksifenil)

piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=15,8$

20. 2-oksietil-5-chlor-4-((2-(4-(2-metoksifenil)

piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=2,42$

21. 2-metil-5-chlor-4-(metil-N-(3-(4-(2-metoksifenil)

piperazini 1-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=12,9$

22. 2-metil-5-chlor-4-((3-(4-(2-oksi-4-metilfenil)

piperazini 1-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=5,34$

23. 2-metil-5-chlor-4-((3-(4-(2-etoksi-4-metilfenil) piperazini 1-1) propil) amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_t = 4,99$

24. 2-metil-5-chlor-4-((3-(4-(2-metilfenil) piperazini 1-1) propil) amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_t = 4,45$

25. 2-metil-5-chlor-4-((3-(4-(2-fluorfenil) piperazini 1-1) propil) amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_t = 4,89$

26. 4-chlor-5-((2-(4-(2-metoksifenil) piperazini 1-1) etil) amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_t = 5,43$

27. 2-metil-4-chlor-5-((2-(4-fenil piperazini 1-1) etil) amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_t = 4,05$

28. 2-metil-4-chlor-5-((2-(4-(2-metoksi-4-metilfenil) piperazini 1-1) etil) amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_t = 31,4$

29. 2-metil-4-chlor-5-((2-(4-(2-metoksi-5-metilfenil) piperazini 1-1) etil) amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_t = 6,98$

30. 2-metil-4-chlor-5-(etil(2-(4-(2-metoksifenil) piperazini 1-1) etil) amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_t = 37,1$

31. 2-metil-4-chlor-5-((2-(4-(2-etoksifenil) piperazini 1-1) etil) amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 7.59$$

32. 2-metil-4-chlor-5-((2-(4-(2-oksifenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 15.4$$

33. 2-metil-4-chlor-5-((4-(2-oksi-4-metilfenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 20.8$$

34. 2-metil-4-chlor-5-((2-(4-(2-benziloksifenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 2.0$$

35. 2-metil-4-chlor-5-((2-(4-(2-metilfenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 6.27$$

36. 2-metil-4-chlor-5-((2-(4-(3-trifluormetilfenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 94.2$$

37. 2-metil-4-chlor-5-((2-(4-(2-fluorfenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 28.2$$

38. 2-tret.-butil-4-chlor-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 12.8$$

39. 2-(dimetilaminoetil)-4-chlor-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 17.3$$

40. 2-oksietil-4-chlor-5-((2-(4-(2-metoksifenil)

piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=10,8$

41. 2-fenil-4-chlor-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=4,48$

42. 2-metil-4-chlor-5-(metil-N-(3-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=3,55$

43. 2-metil-4-chlor-5-((3-(4-(2-oksi-4-metilfenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=4,33$

44. 2-metil-4-chlor-5-((3-(4-(2-etoksi-4-metilfenil)piperazini 1-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=3,78$

45. 2-metil-4-chlor-5-((3-(4-(2-metilfenil)piperazini 1-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=31,4$

46. 2-metil-4-chlor-5-((3-(4-(2-fluorfenil)piperazini 1-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=32,8$

47. 2-metil-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=31,4$

48. 4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=31,4$

49. 4-((2-(4-(2-oksifenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 84,0$

50. 2-metil-4-((2-(4-fenilpiperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 90,3$

51. 2-metil-4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 15,7$

52. 2-metil-4-(etil-(2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 68,0$

53. 2-metil-4-((2-(4-(2-metoksi-5-metilfenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 73,6$

54. 2-metil-4-((2-(4-(2-etoksifenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 13,6$

55. 2-metil-4-((2-(4-(2-oksifenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 65,5$

56. 2-metil-4-((2-(4-(2-fluorfenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 21,4$

57. 2-tret.-butil-4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 60,8$

58. 2-oksietil-4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 17,7$

59. 4-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 26,1$

60. 4-((3-(4-(2-etoksifenil)piperazini 1-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 13,0$

61. 2-metil-4-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 24,7$

62. 2-metil-4-((3-(4-(2-oksi-4-metilfenil)piperazini 1-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 20,9$

63. 2-metil-4-((3-(4-(2-etoksi-4-metilfenil)piperazini 1-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 13,6$

64. 2-metil-4-((3-(4-(2-fluorfenil)piperazini 1-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 30,2$

65. 4-((4-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)butil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 4,64$

66. 2-metil-4-((4-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)butil)

amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 11,8$$

67. 2-metil-5-((2-(4-fenilpiperazini 1-1)etil)amino)-  
3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 157,0$$

68. 2-metil-5-((2-(4-(2-metoksi-5-metilfenil)piperazini 1-1)  
etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 82,6$$

69. 2-metil-5-(etil-(2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)  
etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 20,6$$

70. 2-metil-5-((2-(4-(2-etoksifenil)piperazini 1-1)  
etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 103,0$$

71. 2-metil-5-((2-(4-(2-oksifenil)piperazini 1-1)  
etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 65,8$$

72. 2-metil-5-((2-(4-(2-metilfenil)piperazini 1-1)  
etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 48,4$$

73. 2-metil-4-((2-(4-(2-fluorfenil)piperazini 1-1)  
etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 31,4$$

74. 2-tret.-butil-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)  
etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 6,03$$



75. 2-oksietil-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)  
etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 128,0$

76. 2-fenil-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)  
etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 61,6$

77. 2-metil-4-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)  
propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 40,5$

78. 2-metil-5-((3-(4-(2-etoksi-4-metilfenil)piperazini 1-1)  
propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 23,3$

79. 2-metil-4-((3-(4-(2-metilfenil)piperazini 1-1)  
propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 49,3$

80. 2-metil-5-((4-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)  
butil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 5,38$

81. 2-metil-5-metoksi-4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)  
etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 7,83$

82. 4-chlor-5-((2-(4-(2-metilfenil)piperazini 1-1)  
etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 5,43$

83. 6-chlor-2-metil-4-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)  
propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 11,0$

84. 6-chlor-2-etil-4-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1) propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 18,0$

85. 6-chlor-4-metil-4-((4-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1) butil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 3,34$

86. 6-chlor-4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1) etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 12,8$

87. 2-metil-6-chlor-4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1) etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 5,63$

88. 6-chlor-4-((2-(4-(2-izo-propoksifenil)piperazini 1-1) etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 10,0$

89. 6-chlor-4-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1) proil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 11,0$

90. 6-chlor-4-((3-(4-(2-metoksi-4-metilfenil)piperazini 1-1) propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 7,49$

91. 2-metil-6-chlor-3-((3-(4-(2-etoksifenil)piperazini 1-1) propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 6,5$

92. 6-chlor-2-oksietil-4-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazini 1-1)

propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 9,6$

Lyginamoji medžiaga:

6-(3-(4-(2-metoksifenil)pirazinil-1)propil)amino)-1,3-di-  
-metiluracilas (Uracidilas)

$K_i = 110,0$ .

Pavyzdys B:

Formulės I junginių giminingumo su 5-HT-IA- receptoriais nustatymas.

Formulės I junginių giminingumas su 5-HT-IA- receptoriais yra nustatomas metodu, aprašytu H.Gozlan, S.Elmezkawy, L.Pichat, J.Glowinsky ir M.Hamon Nature 305, 140-142 (1983). Šiuo metodu matuojamas 8-OH-DPAT(8-oksi-(di-n-propilamono)tetralino), prisotinto tričio, konkurentinis išstūmimas žiurkių membranose test- medžiagomis, ir nustatoma kaip  $IC_{50}$  (koncentracijos slopinimas 50%) ta koncentracija, kuri sukelia 50%-tinį slopinimą specifinio ryšio 8-OH<sub>D</sub>-PAT, prisotinto tričio, 5-HT-IA- receptoriuose žiurkės širdies membranose.

Iš  $IC_{50}$ -dydžių buvo nustatomos nuo koncentracijos nepriklausomos inhibitorių  $K_i$ -alfa<sub>1</sub> ir  $K_i$ -5HT-IA konstantos pagal duomenis I.Chang ir H.W.Prusoff Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108 (1973).

Šių tyrimų rezultatai apibendrinti šioje lentelėje:

## II lentelė

Slopinimo konstantos 5-HT-1A-receptoriui:

1. 2-metil-5-brom-4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 16,2$$

2. 2-metil-4-brom-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 33,6$$

3. 2-metil-5-chlor-4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 16,6$$

4. 2-metil-4-chlor-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 63,2$$

5. 2-metil-4-chlor-5-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 50,7$$

6. 2-metil-5-chlor-4-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 1,40$$

7. 2-metil-5-chlor-4-((2-(4-(2-metoksi-5-metilfenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$$K_i = 33,6$$

8. 2-metil-5-chlor-4-((2-(4-(2-metoksi-4-metilfenil)

piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 126,0$

9. 2-metil-5-chlor-4-((2-(4-(3-fluormetilfenil)

piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 8,31$

10. 2-metil-5-chlor-4-((2-(4-(2-ftorfenil)piperazinil-1)

etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 80,8$

11. 2-tret.-butil-5-chlor-4-((2-(4-(2-metoksifenil)

piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 9,45$

12. 2-eksietil-5-chlor-4-((2-(4-(2-metoksifenil)

piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 25,6$

13. 4-chlor-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)

etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 27,0$

14. 2-metil-4-chlor-5-((2-(4-fenilpiperazinil-1)etil)amino)-

3(2H)-piridazinonui

$K_i = 106,0$

15. 2-metil-4-chlor-5-((2-(4-(2-fenil)piperazinil-1)

etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 36,8$

16. 2-metil-4-chlor-5-((2-(4-(3-triftormetilfenil)

piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i = 33,6.$

17. 2-tret.-butil-4-chlor-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui  
 $K_i = 39.4$
18. (dimetilaminoetil)-4-chlor-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui  
 $K_i = 118$
19. 2-oksietil-4-chlor-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui  
 $K_i = 86.3$
20. 2-fenil-4-chlor-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui  
 $K_i = 75.8$
21. 2-metil-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui  
 $K_i = 43.6$
22. 2-metil-4-(etil-(2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui  
 $K_i = 40.7$
23. 2-metil-4-((2-(4-(2-metoks-5-metilfenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui  
 $K_i = 186.0$
24. 2-metil-4-((2-(4-(2-oksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui  
 $K_i = 36.5$
25. 2-metil-4-((2-(4-(3-triftormetilfenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=4.56$

26. 2-oksietil-4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=18.2$

27. 2-metil-4-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=15.9$

28. 2-metil-5-(etil-(2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=24.2$

29. 2-tret.-butil-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=65.8$

30. 2-oksietil-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=55.8$

31. 2-metil-4-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=55.3$

32. 2-metil-5-metoksi-4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=90.8$

33. 4-chlor-5-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_i=27.0$

34 6-chlor-2metil-4-((3-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)

propil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_t = 46.6$

35. 2-metil-6-chlor-4-((2-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)

etil)amino)-3(2H)-piridazinonui

$K_t = 28.4$

lyginamoji medžiaga:

6-(3-(4-(2-metoksifenil)piperazinil-1)propil)amino)-

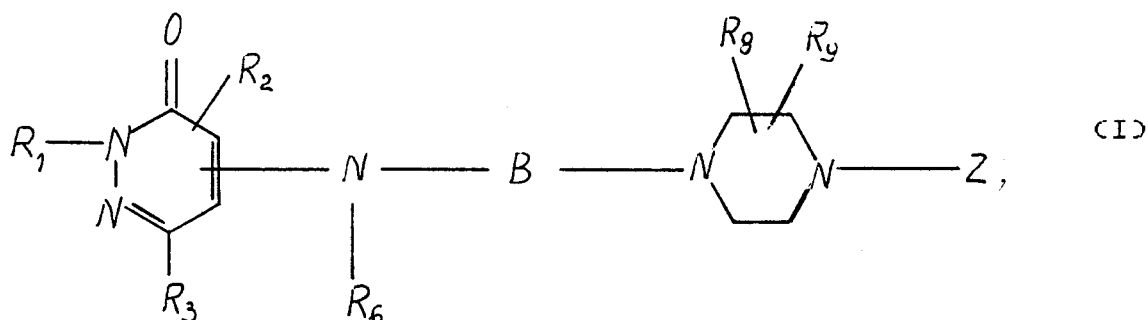
1,3-di-metil-uracilas (Uranidilas)

$K_t = 93.1$



# IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

Naujų piperazinilalkil-3(2H)-piridazino gavybos būdas pagal formulę



kurioje liekanos yra:

$R_1$  - vandenilis, fenilas, benzilas, nepakeistas arba vieną ar daug kartų pakeistas hidroksi, piperidinu, morfolinu arba  $NR_4R_5$  grupe, kurioje  $R_4$  ir  $R_5$  gali būti vienodos ar skirtingos, ir yra vandenilis, metilas arba etilas,  $(C_1-C_6)$ -alkilas, be to, bent viena iš liekanų

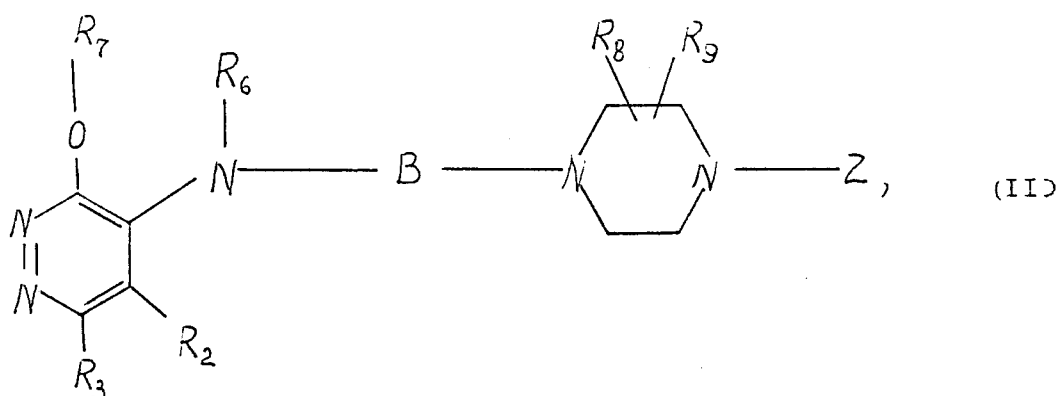
$R_2$  ir  $R_3$  yra vandenilis,  $R_6$ -vandenilis,  $(C_1-C_4)$ -alkilas, fenilas, benzilas arba feniletilas,

$B$  - nepakeistas ir vieną arba daug kartų pakeistas hidroksi,  $(C_1-C_4)$ -alkilu arba  $NR_4R_5$  grupe  $(C_1-C_7)$ -alkilu, kuris prireikus gali būti uždarytas alicikliniu 4-7-nariu žiedu,

$R_8$  ir  $R_9$ , kurios gali būti vienodos arba skirtingos, yra vandenilis arba  $(C_1-C_6)$ -alkilas ir

$Z$  - yra nepakeistas arba vieną ar daug kartų pakeistas

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkilu, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoksi, benziloksi, trifluormetilu, halogenu, nitro, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cikloalkoksi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkiltio, trifluormetiltio arba NP<sub>4</sub>P<sub>5</sub> fenil, naftil, piridil ar tiazolil grupe, taip pat ju farmakologiškai naudojamomis druskomis, besiskiriantis tuo, kad piridazinas pagal formulę



kurioje R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, B, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> ir Z yra nustatomi, kaip nurodyta aukščiau, ir R<sub>7</sub> reiškia (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkilą, suskaidžius eterį rūgštimi, gaunamas atitinkamas 3C2HD-piridazinas