



(19) **HU**

**MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**  
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

(11) Lajstromszám: **227 237**

(13) **B1**

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 01 03912**

(22) A bejelentés napja: **2001. 09. 27.**

(40) A közzététel napja: **2003. 07. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2010. 12. 28.**

(51) Int. Cl.: **C07D 405/12** (2006.01)

**A61K 31/50** (2006.01)

**A61P 25/22** (2006.01)

(72) Feltalálók:

**dr. Barkóczy József 30%, Budapest (HU);**  
**Gacsályi István 13%, Budapest (HU);**  
**Martonné Markó Bernadett 4%, Budapest (HU);**  
**dr. Lévy György 13%, Budakeszi (HU);**  
**dr. Kótay Nagy Péter 10%, Vác (HU);**  
**dr. Simig Gyula 10%, Budapest (HU);**  
**Schmidt Éva 4%, Budapest (HU);**  
**dr. Egyed András 3%, Budapest (HU);**  
**Kompagne Hajnalka 2,5%, Budapest (HU);**  
**Leveleki Csilla 2,5%, Budapest (HU);**  
**Miklósné dr. Kovács Anikó 2%, Budapest (HU);**  
**Szénási Gábor 2%, Budapest (HU);**  
**dr. Wellmann János 2%, Budapest (HU);**  
**dr. Hársing László Gábor 2%, Budapest (HU)**

(73) Jogosult:

**EGIS Gyógyszergyár Nyilvánosan Működő**  
**Részvénytársaság, Budapest (HU)**

(54)

**Helyettesített alkil-piridazinon-származékok,**  
**eljárás előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények**

(57) Kivonat

A találmány az (I) általános képletű vegyületekre [mely képletben

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

X és Y közül az egyik hidrogénatomot vagy halogénatomot és a másik (II) általános képletű csoportot képvisel;

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy aril-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

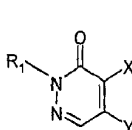
Z jelentése oxigénatom; vagy

R<sub>3</sub> és Z a köztük elhelyezkedő csoportokkal együtt piperazingyűrűt képez; és

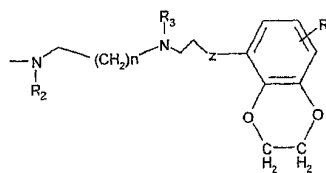
R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluoro-metil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport]

és gyógyászatiilag alkalmas sóikra, e vegyületek előállítására, valamint a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek anxiolitikus állapotok és kognitív rendellenességek kezelésére alkalmazhatók.



(I)



(II)

**HU 227 237 B1**

Találmányunk új helyettesített alkil-amino-piridazinon-származékokra, ezek előállítására és az e vegyületet tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

Találmányunk továbbá (I) általános képletű vegyületeknek a szorongás különböző formáinak kezelésére történő felhasználására vonatkozik.

A szorongás egy fő CNS-szimptóma, amelyet sok pszichiátriai rendellenesség, gyógyászati és sebészeti állapot és stressz-szituáció kísér. A különböző szorongásos rendellenességek kezelésére használt gyógyszerek fontos csoportját képezik a benzo-diazepin-származékok (például diazepam, klór-diazepoxide és alprazolám stb.). A benzo-diazepinek fő hátránya a szedatív és amnesztikus mellékhatások, amelyek az aktív munkaképes lakosságot kedvezőtlenül befolyásolják. Ezenkívül benzo-diazepinek hosszabb időn át történő beadagolása esetén elvonásos tünetek léphetnek fel. Ezért a CNS farmakológiai kutatás fontos célkitűzése napjainkban is olyan hatékony anxiolitikus stresszellenes tulajdonságokkal rendelkező hatóanyagok kifejlesztése, amelyek nemkívánatos mellékhatásokkal nem rendelkeznek, a hozzászokás veszélye alacsony és biztonságosan adagolhatók.

Vérnyomáscsökkentő hatással rendelkező, valamint szívelégtelenség és perifériás keringési zavarok kezelésére alkalmas piperazinil-alkil-amino-3(2H)-piridazinonok a EP-A 372 305 számú európai közrebotcsátási iratban kerültek ismertetésre.

Találmányunk célkitűzése antihipertenzív tulajdonságokat nem mutató új anxiolitikus gyógyászati hatóanyagok kifejlesztése.

Találmányunk tárgya (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik

[mely képletben

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

X és Y közül az egyik hidrogénatomot vagy halogénatomot és a másik (II) általános képletű csoportot képvisel;

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy aril-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

Z jelentése oxigénatom; vagy

R<sub>3</sub> és Z a köztük elhelyezkedő csoportokkal együtt piperazingyűrűt képez; és

R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil- vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport]

és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

X és Y közül az egyik hidrogénatomot vagy halogénatomot és a másik (II) általános képletű csoportot képvisel;

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy aril-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

Z jelentése oxigénatom; vagy

5 R<sub>3</sub> és Z a köztük elhelyezkedő csoportokkal együtt piperazingyűrűt képez; és

R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil- vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport]

10 és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) X helyén hidrogén- vagy halogénatomot és Y helyén (II) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z és n jelentése a tárgyi körben megadott), valamely (III) általános képletű vegyületet (mely képletben L<sub>1</sub> jelentése kilépőcsoport és R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X és n jelentése a tárgyi körben megadott) valamely (IV) általános képletű aminnal reagáltatunk (mely képletben R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> és Z jelentése a tárgyi körben megadott); vagy

15 b) Y helyén hidrogén- vagy halogénatomot és X helyén (II) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z és n jelentése a tárgyi körben megadott), valamely (V) általános képletű vegyületet (mely képletben L<sub>2</sub> jelentése kilépőcsoport és R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Y és n jelentése a tárgyi körben megadott) valamely (IV) általános képletű aminnal reagáltatunk; vagy

20 c) X helyén hidrogén- vagy halogénatomot és Y helyén (II) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén [ahol R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z és n jelentése a tárgyi körben megadott, azzal a feltétellel, hogy R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy aril-(1–4 szénatomos alkil)-csoport és Z jelentése oxigénatom], valamely (VI) általános képletű vegyületet (mely képletben R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X és n jelentése a fent megadott) valamely (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben R<sub>4</sub> és Z jelentése a fent megadott és L<sub>3</sub> jelentése kilépőcsoport); vagy

25 d) Y helyén hidrogén- vagy halogénatomot és X helyén (II) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén [ahol R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z és n jelentése a fent megadott, azzal a feltétellel, hogy R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy aril-(1–4 szénatomos alkil)-csoport és Z jelentése oxigénatom], valamely (VIII) általános képletű vegyületet (mely képletben R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, Y és n jelentése a fent megadott) valamely (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben Z és R<sub>4</sub> jelentése a fent megadott és R<sub>3</sub> jelentése kilépőcsoport); vagy

30 e) X helyén halogénatomot és Y helyén (II) általános képletű csoportot és/vagy Y helyén halogénatomot és X helyén (II) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z és n jelentése a tár-

gyi körben megadott), valamely (IX) általános képletű dihalogén-piridazinon-származékot (mely képletben R<sub>1</sub> jelentése a fent megadott és X és Y jelentése egymástól függetlenül halogénatom) valamely (X) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z és n jelentése a tárgyi körben megadott)

majd kívánt esetben egy kapott, X vagy Y helyén halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet katalitikus hidrogénezéssel a megfelelő X helyén hidrogénatomot és Y helyén (II) általános képletű csoportot vagy X helyén (II) általános képletű csoportot és Y helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté vagy hidrokloridsójjá alakítunk; és/vagy

kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sójjá alakítunk vagy savaddíciós sójából felszabadítunk.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját és inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokat és/vagy segédanyagokat tartalmaz.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás gyógyászati készítmények előállítására, oly módon, hogy legalább egy a fent ismertetett (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverjük.

Találmányunk tárgya továbbá (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sók felhasználása gyógyászati hatóanyagként.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati eljárás anxiolitikus állapotok és kognitív rendellenességek kezelésére, azzal jellemezve, hogy a kezelésre rászoruló betegnek gyógyászatiilag hatékony mennyiségben valamely, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját adunk be.

A jelen szabadalmi leírásban és igénypontokban használt kifejezések értelmezése a következő:

a „halogénatom” kifejezés a fluor-, klór-, bróm- és jódatomra vonatkozik, előnyösen klóratom.

Az „1–4 szénatomos alkilcsoport” kifejezésen egyes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok értendők (például metil-, etil-, izopropil-, n-propil-, n-butil-, szekunder butil-, izobutil- vagy terciér butilcsoport).

Az „1–4 szénatomos alkoxicsoport” kifejezés egyes vagy elágazó láncú, a fentiekben meghatározott oxigénatomon keresztül kapcsolódó alkilcsoportokra vonatkozik (például metoxi-, etoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-csoport, előnyösen metoxicsoport).

Az „aril-(1–4 szénatomos alkil)-csoport” például benzil-, β-fenil-etil-csoport stb., előnyösen benzilcsoport lehet.

A „kilépőcsoport” kifejezésen a kívánt reakció lejátszódása után könnyen eltávolítható atomok és csoportok értendők például halogénatom (mint például klór-,

brómatom) vagy alkil-szulfonil-oxi-csoportok (például metil-szulfonil-oxi-csoport)

vagy aril-szulfonil-oxi-csoportok (például benzolszulfonil-oxi-, p-toluolszulfonil-oxi-csoport).

5 Az (I) általános képletű vegyületek „gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sói” kifejezésen szervesen vagy szervesen nem toxikus gyógyászatiilag alkalmas savakkal képezett addíciós sók értendők. A sóképzéshez 10 sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav stb., illetve hangyasav, ecetsav, maleinsav, fumársav, tejsav, borkócsav, borostyánkősav, citromsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav, metánszulfonsav stb. alkalmazható.

A találmány szerinti vegyületek előnyös alcsoportját 15 képezik azok az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóik, amelyekben R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

X és Y közül az egyik hidrogén- vagy klóratomot és a másik (II) általános képletű csoportot képvisel;

20 R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom;

Z jelentése oxigénatom; vagy

25 R<sub>3</sub> és Z a közöttük elhelyezkedő csoportokkal együtt piperazingyűrűt képez; és

R<sub>4</sub> jelentése hidrogén- vagy klóratom.

Az (I) általános képletű vegyületek közül különösen előnyös gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek az 30 alábbi származékok és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóik:

4-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-butil-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-on;

4-klór-5-(2-(4-(2,3-dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etil-amino)-2-metil-2H-piridazin-3-on;

35 4-klór-5-((2-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etil)-metil-amino)-2H-piridazin-3-on;

4-(3-(2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil-amino)-propil-amino)-2H-piridazin-3-on;

40 5-{2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil-amino}-2H-piridazin-3-on;

5-{2-[4-(7-klór-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil-amino}-2H-piridazin-3-on;

5-{3-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil-amino}-2H-piridazin-3-on;

45 5-(2-(2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil-amino)-etil-amino)-2H-piridazin-3-on;

5-{2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil-amino}-2-metil-2H-piridazin-3-on;

50 5-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil}-amino)-2H-piridazin-3-on-hidroklorid-monohidrát;

5-({2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil}-metil-amino)-4-klór-2-metil-2H-piridazin-3-on;

55 5-({2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil}-metil-amino)-4-klór-2-metil-2H-piridazin-3-on;

5-{2-[2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil-amino]-etil-amino}-2-metil-2H-piridazin-3-on-hidroklorid.

A találmány szerinti a), b), c), d) és e) eljárást az irodalomból ismert módszerekkel, illetve azokkal analóg módon végezhetjük el (March, J.: *Advanced Organic Chemistry, Reactions, mechanism and structure*, 4<sup>th</sup> Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992).

A találmány szerinti e) eljárásnál a felhasznált kiindulási anyagoktól függően általában (I) általános képletű vegyületek keverékét kapjuk. A reakciótermék tehát X helyén (II) általános képletű csoportot és Y helyén halogénatomot, valamint X helyén halogénatomot és Y helyén (II) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek keverékéből áll. A keveréket a preparatív szerves kémiában használatos módszerekkel (például frakcionált kristályosítás) komponenseire választhatjuk szét.

Az X vagy Y helyén halogénatomot – előnyösen klóratomot – tartalmazó (I) általános képletű vegyületek katalitikus hidrogénezésekor dehalogéneződés játszódik le és a megfelelő X vagy Y helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet vagy hidrokloridsóját kapjuk.

A katalitikus hidrogénezést az irodalomban leírt eljárásokkal analóg módon folytatjuk le (például March, J.: *Advanced Organic Chemistry, Reactions, mechanism and structure*, 4<sup>th</sup> Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992). Hidrogénforrásként alkalmazhatunk például hidrogéngázt, hidrazint, hidrazin-hidrátot, hangyasavat, trialkil-ammonium-formiátot vagy alkálifém-formiátot. A katalizátor célszerűen palládium, platina-oxid, Raney-nikkel stb. A reakciót kivitelezhetjük savmegkötő szer jelenlétében vagy anélkül. Savmegkötő szerként szerves bázist, például hidrazint, trietil-amint, diizopropil-etil-amint stb. használhatunk. A reakció közömbös protikus vagy aprotikus oldószerben vagy ezek keverékében folytathatjuk le. A protikus oldószer például alkohol, víz vagy elegyeik, az aprotikus oldószer célszerűen dioxán vagy diklór-metán lehet. Az alkalmazott reakció-hőmérséklet általában 0–150 °C, előnyösen 20–100 °C.

Az (Ia) általános képletű szabad bázisból a savadékos só előállítását, illetve a savadékos sóból a bázis felszabadítását önmagában ismert módon végezzük el.

A kiindulási anyagként alkalmazott (III) és (V) általános képletű alkil-amino-piridazinon-származékokat a PCT/HU98/00054 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírt eljárással állíthatjuk elő.

A (IV) általános képletű aminok egy része a szakirodalomból ismert. Az új vegyületek analóg módon állíthatók elő [Pollard és munkatársai, *J. Am. Chem. Soc.*, 56, 2199 (1934)].

A (VI) és (VIII) általános képletű amino-alkil-amino-piridazinon-származékok egy része szintén ismert a szakirodalomból. Az új vegyületek a szakirodalomban leírt módszerekhez hasonlóan állíthatók elő [Haerer és munkatársai, *Arzneim. Forsch.*, 39(6), 714–716 (1989)].

A (VII) általános képletű vegyületek szintén részben ismertek. Az új vegyületek a szakirodalomban le-

írt módszerek felhasználásával állíthatók elő [Augs-tein, J. és munkatársai, *J. Med. Chem.*, 8, 356–367 (1965)].

A (IX) általános képletű dihalogén-piridazinon-származékok részben ismertek. Az új vegyületeket a szakirodalomból ismert eljárások alkalmazásával állíthatjuk elő [Homer és munkatársai, *J. Chem. Soc.*, 1948, 2194].

A (X) általános képletű vegyületeket a megfelelő (VI) általános képletű aminból állíthatjuk elő önmagában ismert módon [Shigenaga, S. és munkatársai, *Arch. Pharm.*, 329(1), 3–10 (1996); Janssens, F. és munkatársai, *J. Med. Chem.*, 28(12), 1934–1943 (1985); He Xiao Shu és munkatársai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7(18), 2399–2402 (1997)].

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek farmakológiai hatását az alábbi tesztek segítségével igazoljuk.

#### Szorongásoldó hatás vizsgálata

##### Vogel-féle ivási konfliktus teszt

160–180 g tömegű him Wistar-patkányokat 48 órán át szomjazzattunk, illetve 24 órán át éhezettünk a kísérletet megelőzően. A vizsgálandó anyagokat, illetve a vívíanyagokat az állatok intraperitoneálisan kapták, fél órával a mérés előtt. A kísérleti kamrában a patkányok az oda benyúló itatócsőből ihattak. Minden huszadik nyalást követően azonban a készülék az itatócsövön keresztül 0,7 mA erősségű áramütést bocsátott ki. Az 5 percig tartó mérés alatt azt regisztráltuk, hogy az állatok hány áramütést hajlandóak elfogadni azért, hogy szomjukat csillapítsák. Az anyaghatást az elviselt áramütések számának százalékos növekedésével jellemeztük. Vegyületenként meghatároztuk a minimális effektív dózist (MED) [Vogel és munkatársai, *Psychopharmacologia*, 21, 1 (1971)]. A kapott eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be. Összehasonlító anyagként diazepamot (7-klór-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzo-diazepin-2-on) használtunk.

#### 1. táblázat

##### Vogel-féle ivási konfliktus teszt

Tesztvegyület (példa sorszáma)	MED, mg/kg ip.
2.	20,0
4.	20,0
6.	<5,0
7.	<10,0
10.	5,0
11.	20,0
Diazepam	5,0

A táblázat adatai azt mutatják, hogy az (I) általános képletű helyettesített alkil-piridazinon-származékok számottevő anxiolitikus hatással rendelkeznek. A hatás eléri a diazepam hatásának erősségét.

### Emelt keresztlabirintus teszt patkányon

Vizsgálatainkat Pelow és munkatársai módszere alapján végeztük [J. Neurosci. Methods, 14, 149 (1985)]. A vizsgálathoz a talajtól 50 cm magasra megemelt, 100 cm hosszú és 15 cm széles karokkal rendelkező, fa padlózatú keresztet használtunk. A kereszt két szemközti karja a két hosszanti oldalán és a végén 40 cm magasan zárt, csak a kereszt középső 15 cm×15 cm nagyságú része felé nyitott (zárt karok). A másik két, egymással szemben lévő karnak nincs fala (nyitott karok).

A kísérlethez 200–220 g tömegű Sprague–Dawley-törzshöz tartozó hím patkányokat használtunk. A vizsgált állatnak perorálisan adtuk be a vizsgálandó vegyületet, majd az ezt követő 60 perces előkezelési idő leletével az állatot a kereszt alakú labirintus közepére helyeztük. 5 perc mérési idő alatt négy különféle paramétert mértünk:

- a nyitott karban töltött idő,
- a zárt karban töltött idő,
- a nyitott karba történő belépések száma,
- a zárt karba történő belépések száma.

A vizsgált vegyületek hatását a nyitott karban töltött idő (sec) és a nyitott karba történő belépések számának százalékos növekedésével fejeztük ki. Vegyületenként meghatároztuk a minimális effektív dózist (MED) a nyitott karban töltött időre vonatkozólag. A kapott eredményeket a 2. táblázatban foglaljuk össze. Összehasonlító anyagként buspiron [8-{4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-butil}-8-aza-spiro[4,5]dekán-7,9-dion] használtunk.

2. táblázat

Emelt keresztlabirintus teszt patkányon

Testzvegyület (példa sorszám)	MED, mg/kg po.
2.	10,0
3.	10,0
4.	1,0
5.	0,003
9.	0,3
10.	0,01
Buspiron	3,0

A táblázatból jól látható, hogy az (I) általános képletű helyettesített alkil-piridazinon-származékok kimagasló anxiolitikus hatást mutatnak a fenti vizsgálatban, jelentősen meghaladva az összehasonlító anyag hatékonyságát.

### Szedatív hatás

#### A spontán motoros aktivitás gátlása

A spontán motilitásra gyakorolt hatást Borsy és munkatársai módszere [Borsy, I. és munkatársai, Arch. Int. Pharmacodyn., 124, 180–190 (1960)] szerint vizsgáltuk 10 csatornás Dews-rendszerű készülékben, csatornánként egy-egy egéren. A vizsgálandó anyag, illetve a vívőanyag perorális beadása után 1 óra eltelté-

vel helyeztük a készülékbe az állatokat, és 30 percen keresztül regisztráltuk az infravörös fénysugár-megszakítások számát. Ez utóbbi adatokból regressziós egyenes segítségével határoztuk meg az 50%-os gátlódózist ( $ID_{50}$ ). A kapott eredményeket a 3. táblázat tartalmazza. Összehasonlító anyagként diazepamot használtunk.

3. táblázat

Spontán motilitás gátlása egéren

Testzvegyület (példa sorszám)	$ID_{50}$ , mg/kg po.
4.	30,0
5.	11,0
9.	>30,0
10.	53,3
Diazepam	7,0

Ellentétben az összehasonlító anyagként használt diazepammal, a vizsgált (I) általános képletű helyettesített alkil-piridazinon-származékok csak viszonylag nagy dózisban fejtenek ki szedatív hatást.

### Vérnyomásra kifejtett hatás

A vizsgálatokat Wistar-törzshez tartozó éber, szabadon mozgó hím patkányokon radiotelemetriás rendszer (Data Sciences International, St. Paul, Minnesota, USA) felhasználásával végezzük el. A kezelések megkezdése előtt a patkányokba transzmittereket (típus: TL11M2-C50-PXT) implantálunk, amelyek segítségével az artériás vérnyomást folyamatosan monitorozzuk. Steril sebészeti körülmények között az artériás vérnyomás mérése céljából a hasi aortába a transzmitter katéterét vezetjük be, és pentobarbitálnátriummal érzéstelenített (60 mg/kg, ip.; Nembutal inj. Phylaxia-Sanofi, Budapest) állatok hasfalához transzmittert varrunk. A sebészeti beavatkozás után az állatokat antibiotikummal kezeljük (1 ml/kg i. m. Tardomyocel comp. inj. ad us. vet., Bayer AG, Leverkusen, Germany). A sebészeti beavatkozás után 7 napos felépülési időszakot iktatunk be. A transzmitterek által kibocsátott rádiójeleket minden állat ketreце alá helyezett RLA 1000 típusú vevőberendezés segítségével detektálunk. Az adatokat Dataquest IV. software from Data Sciences segítségével gyűjtjük össze, mentjük és értékeljük. A komputer megfelelő beállításával a paraméterek mintáit 2 percnként 10 mp-ig vesszük fel.

A testzvegyületet vagy hordozót (0,4 tömeg/térfogat% metil-cellulóz) gyomorszondán keresztül orálisan 1 ml/kg térfogatban adagoljuk. A testzvegyületek hatását 6 órán át mérjük. A testzvegyületek hatását a hordozóval végzett kezeléssel a variancia kétirányú analízisével, Scheffe-féle post hoc teszt szerinti ismételt mérésekkel hasonlítjuk össze.

A kapott eredményeket a 4. táblázatban tüntetjük fel. Egyetlen vizsgált találmány szerinti vegyület sem mutatott vérnyomáscsökkentő hatást.

#### 4. táblázat

Tesztvegyületek, illetve hordozó hatása az átlagos artériás vérnyomásra, éber patkányon, 6 órán át a kezelés után

Tesztvegyület (példa sorszáma)	Átlagos vérnyomás				Statisztikus értékelés eredményei
	placebóval végzett kezelés után (Hgmm)		tesztvegyülettel végzett kezelés után (Hgmm)		
	Mean	S. E.	Mean	S. E.	
8.	91,5	2,9	95,4	2,2	N. S.
7.	96,0	2,7	97,0	2,1	N. S.
6.	101,5	3,8	106,3	2,7	N. S.
12.	91,5	2,9	89,9	2,5	N. S.
11.	91,5	2,9	101,5	3,9	N. S.
16.	99,1	1,9	105,2	1,6	N. S.

S. E.=standard hiba (átlag),

N. S.=statisztikusan nem szignifikáns (placebóval összehasonlítva).

A fenti eredményekből kitűnik, hogy a találmány szerinti vegyületek a vérnyomásra nem fejtenek ki hatást, azaz antihipertenzív tulajdonságokkal nem rendelkeznek.

#### Tanulási folyamatra és memóriára kifejtett hatás Módszer

Vizsgálatainkat 200–220 g him Wistar-patkányokon végeztük. Állatainkat a Charles River cégtől szereztük be. Állatainkat normál 12-12 órás fény-sötét ciklusra beállított szobában tartottuk (fény bekapcsolás 6<sup>00</sup>-kor) 60±10% relatív páratartalom mellett.

Méréseinket az úgynevezett átlépéses típusú (step-through) passzív elkerülési tanulás vizsgálatára alkalmas 5 csatornás készülékben végeztük. A berendezés két egymással szemben lévő 20×20×16 cm-es plexidobozból áll. Az egyik doboz átlátszó plexi, a másik nem fényáteresztő, feketére festett. A dobozok között egy elválasztó fal van, amelyen egy 7,5×8 cm-es nyílás található. A nyílás számítógép vezérelte guillotine ajtóval zárható, illetve nyitható. A patkány áthaladását az egyik dobozból a másikba a nyílásban elhelyezett két párhuzamos fotocellásor érzékeli, az ajtó az állat áthaladását követően automatikusan lecsukódik. A sötét oldal padlója rozsdamentes acélrudakból áll, amelyen keresztül elektromos áramütés (sokk) adható. A világos oldalon az átjáró felett 10 W fényerejű izzó található. Méréseinket két egymást követő napon 24 órás elteréssel végeztük.

Az első napi mérés az úgynevezett akvizíció (ismeretszerzés), ahol az állat a szituációhoz kapcsolódó ismeretet szerez (sötét dobozban áramütést kap), a második napi mérés az úgynevezett retenció (az ismeretre való emlékezés, „ha be fogok menni a sötét részbe áramütés fog érni, tehát inkább kint maradok a világos dobozban”).

#### Első napi mérés (akvizíció)

A megszámozott állatokat zárt elválasztó ajtó mellett a fent leírt két egymással összekapcsolt dobozból a világos átlátszóba helyeztük, majd 30 mp után az ajtó kinyílt, és az állat szabadon átmehetett a sötét dobozba. Ezzel egy időben a bemeneti latenciát mérő óra is automatikusan elindult. A bemeneti latencia az az időtartam, ami alatt az állat a világos dobozból a sötét dobozba átment. Amint az állat áthaladt a sötét dobozba, az ajtó lecsukódott és latenciát mérő óra leállt. A belépést követő 3 mp múlva az állatokat egy csoport állat kivételével (abszolút kontroll) 0,5 mA erősségű 1,2 mp időtartamú kellemetlen áramütés érte, talpsokk formájában. Az áramütés után az állatokat azonnal eltávolítottuk a készülékből. Az abszolút kontrollcsoport funkciója annak kimutatása, hogy az állat emlékezni fog az áramütésre. Ez az ismeretszerzés lényege.

#### Második napi mérés (retenció)

Az állatokat 24 óra elteltével ismét a mérőapparátusba helyeztük. A további eljárás megegyezett az akvizíciós napon történtekkel, azzal a különbséggel, hogy a sötét térfélbe lépést követően az állatok egy csoport esetében sem kaptak áramütést. Az állatoknak ezen a napon is 180 mp állt rendelkezésükre, hogy átlépjenek a világos dobozból a sötét dobozba.

#### Kezelések

A tanulásra gyakorolt hatás esetében az 5-[2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil-amino]-2H-piridazin-3-on (a továbbiakban A-vegyület), illetve vivőanyag (0,4% metil-cellulóz) felhasználásával történő kezelés az első napon, 30 perccel az állatok készülékbe helyezése előtt történt 1 mg/kg ip. dózisban 1 ml/kg volumenben. Amikor a visszahívásra (long term memory) gyakorolt hatást vizsgáltuk, a kezelés a második napon 30 perccel az állatok készülékbe helyezése előtt történt 1 mg/kg dózisban ip. 1 ml/kg volumenben. A statisztikai értékelést többszemponos varianciaanalízis segítségével végeztük. A csoportok közötti szignifikáns különbségeket Duncan-teszt elvégzésével elemeztük.

#### Értékelés

Vizsgálataink során meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy az anxiolitikus hatással, mint központi idegrendszeri főhatással rendelkező A-vegyület jelentősen emelte mind az első, mind pedig a második napi kezelést követően a bemeneti latenciát (1. ábra).

Az ábrán látható, hogy azon csoport esetében, ahol egyik nap sem volt áramütés (abszolút kontroll), a bemeneti latencia mindkét nap közel azonos (nincs mire emlékezni a második nap).

Abban a csoportban, ahol az első napon áramütést kaptak az állatok, látható, hogy az áramütés jelentősen emelte a második napon a bemeneti latenciát az áram nélküli kontrollhoz képest. Az állatok tehát emlékeztek arra, hogy az előző nap a sötét térfélben kellemetlen hatás érte őket (áramütés), ezért hosszabb idő múlva mentek csak be a sötét térfélbe (nő a latencia).

Az A-vegyület 1 mg/kg ip. dóziséval kezelt állatok ezt az emelkedést mindkét nap növelték, tehát az 1. napi kezelés esetében „gyorsabban tanultak”, a 2. napi kezelés esetében pedig jobban emlékeztek arra, hogy előző nap áramütést kaptak. A második napi kezelést követően a hatás statisztikailag is szignifikánsnak bizonyult.

Ez azért meglepő, mert ahogy eddigi vizsgálataink mutatják, a szorongásoldók a memóriát vagy nem befolyásolják (például buspiron), vagy rontják (például diazepam).

Az (I) általános képletű vegyületek tanulásra és memóriára kifejtett kedvező hatása terápiás szempontból azt jelenti, hogy e hatóanyag alkalmas lehet olyan körképek vagy körképeket kísérő állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére, amelyekben a tanulási, illetve a memóriefunkciók károsodtak, vagy a károsodás veszélye fennáll.

A fenti betegségek közül példálódzó nem korlátozó jelleggel az alábbiakat említjük meg: Alzheimer-betegség, Korsakoff-szindróma, Huntington-betegség, Parkinson-betegség és öregedéssel járó mentális hanyatlás, kognitív funkciók romlása vagy toxikus anyagok következtében bekövetkező kognitív funkció romlás.

A fenti vizsgálatok igazolják, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek a szorongás különböző klinikai körképeinek kezelésére alkalmazhatók. Bizonyos találmány szerinti vegyületek anxiolitikus potenciálja a kereskedelmi forgalomban levő gyógyszerek (diazepam, buspiron) hatását több nagyságrenddel felülmúlja. Szedatív mellékhatások csupán a várt gyógyászati hatás előidézéséhez szükséges dózisek többszörösének beadása esetén jelentkeznek. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek tehát a benzo-diazepinekre jellemző szedatív, az életminőséget rontó mellékhatásokat nem mutatják.

Összefoglalva megállapítható, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek kitűnő anxiolitikus tulajdonságokkal rendelkeznek, ugyanakkor az anxiolitikus dózistartományban szedatív mellékhatásokat meglepő módon nem mutatnak. A találmány szerinti vegyületek az anxiolitikus hatás mellett a tanulási folyamatra és a memóriára is kedvező hatást fejtenek ki. Vizsgálataink szerint az (I) általános képletű vegyületek antihipertenzív hatást meglepő módon nem mutatnak.

Vizsgálataink alapján az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati alkalmas sóik a gyógyászatban hatóanyagként alkalmazhatók.

A találmány tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű helyettesített alkil-piridazin-származékot vagy gyógyászati alkalmas savaddíciós sóját tartalmazza a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott vivőanyagok mellett.

A találmány szerinti gyógyászati készítmény a hatóanyagot általában 0,1–95 tömeg%, előnyösen 1–50 tömeg%, célszerűen 5–30 tömeg% mennyiségben tartalmazza.

A gyógyászati készítmény perorális, parenterális, rektális vagy transzdermális beadásra vagy helyi keze-

lésre alkalmas, szilárd vagy folyékony készítmény lehet.

A perorálisan beadható szilárd gyógyászati készítmények lehetnek porok, kapszulák, tabletták, filmbevonatú tabletták, mikrokapszulák stb., és vivőanyagként tartalmazhatnak kötőanyagokat, például zselatint, szorbitot, poli(vinil-pirrolidon)-t, stb; töltőanyagokat, például laktózt, glukózt, keményítőt, kalcium-foszfátot stb.; tablettázási segédanyagokat, például magnézium-sztearátot, talkumot, polietilénlikolt, szilícium-dioxidot stb.; nedvesítőszerket, például nátrium-lauril-sulfátot stb.

A perorálisan beadható folyékony gyógyászati készítmények oldatok, szuszpenziók vagy emulziók, amelyek vivőanyagként például szuszpendálószeret, így zselatint, karboxi-metil-cellulózt stb.; emulgeálószeret, így szorbitán-monooléatot stb.; oldószeret, így vizet, olajokat, glicerint, propilénlikolt, etanolt; tartósítószerket, így p-hidroxi-benzoosav-metil- vagy -propil-észteret stb. tartalmaznak.

A parenterálisan beadható gyógyászati készítmények általában a hatóanyag steril oldatából állnak.

A fentebb példaként megemlített és az egyéb adagolási formák önmagukban ismertek, lásd például Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. kiadás, Mack Publishing Co., Easton, USA (1990) kézikönyvet.

A gyógyászati készítmény többnyire egységnyi dózist tartalmaz. Jellemző napi dózis felnőtt személy számára 0,1–1000 mg hatóanyag 1 kg testtömegre számítva. A napi dózis egy vagy több részletben adható be. A tényleges dózis számos tényezőtől függ, és az orvos állapítja meg.

A gyógyászati készítményt a hatóanyag és egy vagy több vivőanyag összekeverésével, majd a kapott keverék önmagában ismert módon gyógyászati készítménnyé való alakításával állítjuk elő. Az alkalmazható módszerek a szakirodalomból, például a fentebb említett Remington's Pharmaceutical Sciences kézikönyvből ismertek.

A hatóanyagként az (I) általános képletű helyettesített alkil-piridazin-származékot vagy gyógyászati alkalmas savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítményt hasonló módon állítjuk elő, mint a hatóanyagként az új (I) általános képletű helyettesített alkil-piridazin-származékot vagy gyógyászati alkalmas savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítményt.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

#### 1. példa

4-(3-((2-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil)-metil-amino)-propil-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-on oxalát előállítás

Összemérünk 2,66 g (0,01 mol) 4-(3-bróm-propil-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-ont, 2,51 g (0,012 mol) (2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil-metil-amint, 2,8 cm<sup>3</sup> (0,02 mol) trietil-amint és 40 cm<sup>3</sup> acetont, majd a kapott reakcióelegyet 120 órán át reflux-

hőmérsékleten visszafolyó hűtő használata mellett kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet visszaszűrjük, szűrjük és az anyalúgot csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot acetone-til-acetát-kloroform 1:1:2 arányú eluenssel szilikagél oszlopon kromatografáljuk. A hatóanyagot tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk és dietil-éter-til-acetát 15:1 arányú oldószerkeletben feloldjuk. Az oldathoz oxálsav dietil-éteres oldatát csepegtetjük hozzá szobahőmérsékleten keverés mellett. A kapott kristályokat szűrjük és dietil-éterrel mossuk. Így 2,76 g (57,0%) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 115–117 °C.

Elemanalízis:  $C_{20}H_{25}ClN_4O_8$  (484,90) képlet alapján: számított: C 49,54%, H 5,20%, Cl 7,31%, N 11,55%; mért: C 49,04%, H 5,11%, Cl 7,18%, N 11,42%. IR (KBr): 3300, 1720, 1640, 1610, 1114.

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ,  $i400$ ): 12,8 (b, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,77 (bt,  $J=6,7$  Hz, 1H), 6,74 (~t,  $J=8,2$  Hz, 1H), 6,60 (dd,  $J_1=1,5$  Hz,  $J_2=8,3$  Hz, 1H), 6,53 (dd,  $J_1=1,4$  Hz,  $J_2=8,2$  Hz, 1H), 4,27 (t,  $J=5,1$  Hz, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,69 (~q,  $J=6,7$  Hz, 2H), 3,38 (t,  $J=5,0$  Hz, 2H), 3,10 (~t,  $J=7,7$  Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,95 (m, 2H).

### 2. példa

#### 4-(3-[[2-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil]-propil-amino]-propil-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-on előállítás

Összemérünk 1,33 g (0,005 mol) 4-(3-bróm-propil-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-ont, 1,42 g (0,006 mol) (2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil)-propil-amint, 1,01 g (0,01 mol) trietil-amint és 20  $cm^3$  acetont, majd a kapott reakcióelegyet 32 órán át refluxhőmérsékleten visszafolyó hűtő használata mellett kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet visszaszűrjük, szűrjük és az anyalúgot csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot acetone-til-acetát 1:1 arányú eluenssel szilikagél oszlopon kromatografáljuk. A hatóanyagot tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk és diizopropil-éterben szuszpendáljuk. A kapott kristályokat szűrjük és dietil-éterrel mossuk.

Így 1,52 g (72,0%) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 87–89 °C.

Elemanalízis:  $C_{20}H_{27}ClN_4O_4$  (422,92) képlet alapján: számított: C 56,80%, H 6,44%, Cl 8,38%, N 13,25%; mért: C 56,48%, H 6,62%, Cl 8,17%, N 13,01%. IR (KBr): 3328, 1642, 1612.

$^1H$ -NMR (CDCl $_3$ ,  $g200$ ): 11,05 (b, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,49 (m, 2H), 6,60 (bt,  $J=6,6$  Hz, 1H), 4,27 (m, 4H), 4,12 (t,  $J=6,4$  Hz, 2H), 3,87 (~q,  $J=6,4$  Hz, 2H), 2,93 (t,  $J=6,4$  Hz, 2H), 2,69 (t,  $J=6,2$  Hz, 2H), 2,51 (~t,  $J=7,6$  Hz, 2H), 1,80 (~qn,  $J=6,4$  Hz, 2H), 1,54 (~bx,  $J=7,5$  Hz, 2H), 0,89 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H).

$^{13}C$ -NMR (CDCl $_3$ ,  $g200$ ): 157,77, 148,22, 144,26, 140,86, 140,19, 133,51, 120,05, 110,00, 106,77, 105,41, 67,50, 64,38, 64,17, 57,13, 53,01, 52,87, 43,40, 28,12, 20,19, 11,80.

### 3. példa

#### 4-(3-(Benzil-(2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil)-amino)-propil-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-on-hidroklorid előállítás

Összemérünk 5,3 g (0,02 mol) 4-(3-bróm-propil-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-ont, 7,82 g (0,027 mol) benzil-(2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil)-amint, 5,6  $cm^3$  (0,04 mol) trietil-amint és 150  $cm^3$  acetont, majd a kapott reakcióelegyet 24 órán át refluxhőmérsékleten visszafolyó hűtő használata mellett kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 200  $cm^3$  etil-acetátban feloldjuk, 1×100  $cm^3$  vízzel, 1×30  $cm^3$  10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal és 2×50  $cm^3$  vízzel extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szűrés után az anyalúgot csökkentett nyomáson bepároljuk. Ezután a kapott maradékot etil-acetát-hexán-kloroform-metanol 4:3:5:0,2 arányú eluenssel szilikagél oszlopon kromatografáljuk. A hatóanyagot tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk és dietil-éter-til-acetát 30:1 arányú oldószerkeletben feloldjuk. Az oldathoz sósavas dietil-étert csepegtetünk hozzá szobahőmérsékleten keverés mellett. A kapott kristályokat szűrjük és dietil-éterrel mossuk.

Így 3,65 g (36,0%) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 207–209 °C.

Elemanalízis:  $C_{24}H_{28}Cl_2N_4O_4$  (507,42) képlet alapján: számított: C 56,81%, H 5,56%, Cl 13,97%, N 11,04%;

mért: C 56,24%, H 5,51%, Cl 13,90%, N 10,74%.

IR (KBr): 2931, 1641, 1607.

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ,  $i400$ ): 12,79 (s, 1H), 11,22 (bs, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 6,76 (~t, 1H), 6,72 (~t, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 4,46 (m, 5H), 4,22 (s, 4H), 3,68 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).

$^{13}C$ -NMR (CDCl $_3$ ,  $i400$ ): 156,87, 147,11, 144,35, 139,72, 139,44, 133,81, 131,47, 130,07, 129,53, 128,83, 120,13, 110,79, 106,54, 106,37, 64,09, 64,06, 63,79, 56,74, 50,67, 49,58, 40,25, 24,98.

### 4. példa

#### 4-(4-(4-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-butil-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-on előállítás

Összemérünk 1,65 g (0,01 mol) 4,5-diklór-2H-piridazin-3-ont, 7,28 g (0,025 mol) 4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-butil-amint és 40  $cm^3$  dioxánt, majd a kapott reakcióelegyet 24 órán át refluxhőmérsékleten visszafolyó hűtő használata mellett kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot toluolban feloldjuk, 10%-os vizes nátrium-karbonátos oldattal, majd vízzel többször extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szűrés után az anyalúgot csökkentett nyomáson bepároljuk. Ezután a kapott maradékot hexán-acetone-metanol 3:2:0,5 arányú eluenssel szilikagél oszlopon kromatografáljuk. A hatóanyagot tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk. A ma-



radékot dietil-éterrel eldörzsöljük és a kapott kristályokat szűrjük. Így 1,91 g (45,6%) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 160–162 °C.

Elemanalízis:  $C_{20}H_{25}ClN_5O_3$  (419,92) képlet alapján: számított: C 57,21%, H 6,24%, Cl 8,44%, N 16,68%; mért: C 57,26%, H 6,32%, Cl 8,33%, N 16,49%. IR (KBr): 3345, 1648, 1613.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , i400): 11,02 (bs, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,77 (t, 1H, J=8,1 Hz), 6,59 (dd, 1H, J1=1,4 Hz, J2=8,2 Hz), 6,54 (dd, 1H, J1=1,5 Hz, J2=8,0 Hz), 5,89 (m, 1H), 4,28 (m, 4H), 3,77 (~q, 2H, J=6,7 Hz), 3,11 (m, 4H), 2,67 (m, 4H), 2,46 (t, 2H, J=7,0 Hz), 1,68 (m, 4H).

#### 5. példa

*5-(2-(4-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etil-amino)-4-klór-2H-piridazin-3-on előállítása*

Összemérünk 1,33 g (0,006 mol) 1-(2,3-dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazint 4,5 cm<sup>3</sup> dimetil-formamidot, 2 cm<sup>3</sup> (0,014 mol) trietil-amint, 0,1 g kálium-jodidot (0,0006 mol) és 1,23 g (0,0049 mol) 5-(2-bróm-etil-amino)-4-klór-2H-piridazin-3-ont, majd a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át kevertetjük. Ezután a reakcióelegyhez hozzácepegtetünk 33 cm<sup>3</sup> vízből és 1,2 g nátrium-hidrogén-karbonáttól (0,014 mol) készült oldatot. A víz hatására csapadék kiválás történik. A kapott kristályokat szűrjük és vízzel többször mossuk. A nyerterméket refluxhőmérsékleten keverés mellett acetonitrilben feloldjuk, szűrjük és az anyalúgot az ötödére bepároljuk. Ezután a reakcióelegyet jeges-vizes mellett kevertetjük és a kapott kristályokat szűrjük.

Így 1,51 g (78,6%) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 217–219 °C.

Elemanalízis:  $C_{18}H_{22}ClN_5O_3$  (391,86) képlet alapján: számított: C 55,17%, H 5,66%, Cl 9,05%, N 17,87%; mért: C 54,99%, H 5,68%, Cl 8,80%, N 18,16%. IR (KBr): 3360, 1637, 1602.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , i400): 11,38 (bs, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,78 (t, 1H, J=8,1 Hz), 6,61 (dd, 1H, J1=1,5 Hz, J2=8,2 Hz), 6,55 (dd, 1H, J1=1,5 Hz, J2=8,0 Hz), 5,80 (bs, 1H), 4,29 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,74 (m, 6H).

#### 6. példa

*4-Klór-5-(2-(4-(2,3-dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etil-amino)-2-metil-2H-piridazin-3-on előállítása*

Összemérünk 1,31 g (0,0059 mol) 4-klór-5-(2-klór-etil-amino)-2-metil-2H-piridazin-3-ont, 1,5 g (0,0068 mol) 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)-piperazint, 1,68 g (0,012 mol) kálium-karbonátot, 0,2 g kálium-jodidot és 34 cm<sup>3</sup> acetonitrilt, majd a kapott reakcióelegyet 48 órán át refluxhőmérsékleten visszafolyó hűtő használata mellett kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük és az anyalúgot csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot először átkristályosítjuk 2-propanolból, majd acetonitrilből. Így 1,25 g (71,1%) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 132–134 °C.

Elemanalízis:  $C_{19}H_{26}ClN_5O_3$  (492,83) képlet alapján: számított: C 53,84%, H 6,18%, Cl 8,36%, N 16,52%; mért: C 54,02%, H 6,39%, Cl 8,37%, N 16,71%. IR (KBr): 3335, 1633, 1263.

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , i400): 7,87 (s, 1H), 6,70 (~t, J=8,1 Hz, 1H), 6,49 (dd, J1=1,1 Hz, J2=8,2 Hz, 1H), 6,44 (dd, J1=1,1 Hz, J2=8,0 Hz, 1H), 6,36 (bt, J=5,8 Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,45 (~q, J=6,1 Hz, 1H), 2,94 (m, 4H), 2,57 (m, 6H).

$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , i400): 156,89, 144,75, 143,99, 141,71, 136,33, 126,82, 120,47, 111,20, 110,35, 104,68, 63,97, 63,87, 57,17, 53,03, 50,34, 39,62.

#### 7. példa

*4-Klór-5-((2-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etil)-metil-amino)-2H-piridazin-3-on előállítása*

Összemérünk 4,65 g (0,021 mol) 4-klór-5-((2-klór-etil)-metil-amino)-2H-piridazin-3-ont, 6,6 g (0,03 mol) 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)-piperazint, 5,1 cm<sup>3</sup> trietil-amint és 12 cm<sup>3</sup> dimetil-formamidot, majd a kapott reakcióelegyet 48 órán át refluxhőmérsékleten visszafolyó hűtő használata mellett kevertetjük. Ezután a reakcióelegyhez vizet adunk hozzá és vizes nátrium-hidroxid-oldattal a pH-t 10-re állítjuk és a vizes fázist kétszer diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízzel többször mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az anyalúgot csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot etil-acetát-hexán-metanol 2:1:0,5 arányú eluenssel szilikagél oszlopon kromatografáljuk. A hatóanyagot tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk. A maradékot dietil-éterben szuszpendáljuk. A kapott kristályokat szűrjük.

Így 2,4 g (28,2%) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 214–215 °C.

Elemanalízis:  $C_{19}H_{24}ClN_5O_3$  (405,89) képlet alapján: számított: H 5,96%, Cl 8,73%, N 17,25%; mért: H 5,68%, Cl 8,94%, N 16,89%.

IR (KBr): 2827, 1641, 1596.

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , g200): 12,71 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,70 (~t, J=8,1 Hz, 1H), 6,48 (dd, J1=1,5 Hz, J2=8,3 Hz, 1H), 6,38 (dd, J1=1,5 Hz, J2=8,3 Hz, 1H), 4,20 (~s, 4H), 3,59 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,81 (m, 4H), 2,56 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,48 (m, 4H).

$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , g200): 158,91, 148,77, 144,00, 141,68, 136,31, 132,43, 120,47, 111,21, 110,90, 110,26, 63,97, 55,09, 53,06, 50,29, 40,95, 40,53.

#### 8. példa

*2-terc-Butil-5-klór-4-(2-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etil-amino)-2H-piridazin-3-on előállítása*

Összemérünk 2,71 g (0,00122 mol) 2-terc-butil-4,5-diklór-2H-piridazin-3-ont, 4,67 g (0,0177 mol) 2-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etil-amint, 60 cm<sup>3</sup> dioxánt és 3,3 g kálium-karbonátot, majd a kapott reakcióelegyet 24 órán át refluxhőmérsékleten

visszafolyó hűtő használata mellett kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük és az anyalúgot csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot hexán–aceton 2:1 arányú eluenssel szilikagél oszlopon kromatografáljuk. A hatóanyagot tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk. A maradékot diizopropil-éterben szuszpendáljuk. A kapott kristályokat szűrjük. Így 1,34 g (24,5%) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 177–178 °C.

Elemanalízis:  $C_{22}H_{30}ClN_5O_3$  (447,97) képlet alapján: számított: C 58,99%, H 6,75%, Cl 7,91%, N 15,63%; mért: C 58,78%, H 6,66%, Cl 7,80%, N 15,35%. IR (KBr): 3321, 1602, 1475, 1143, 998.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $i400$ ): 7,45 (s, 1H), 6,77 (~t,  $J=8,1$  Hz, 1H), 6,59 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 6,35 (bt, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,87 (~q,  $J=5,6$  Hz, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,71 (m, 6H), 1,62 (s, 9H).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $i400$ ): 156,44, 144,02, 141,58, 140,32, 137,37, 136,38, 120,60, 111,90, 110,74, 106,2, 64,73, 64,29, 63,91, 57,57, 53,01, 50,48, 40,53, 27,84.

#### 9. példa

##### 4-(3-(2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil-amino)-propil-amino)-2H-piridazin-3-on előállítás

Egy nyomásálló hidrogénezőkészülékbe bemérünk 12,52 g (0,027 mol) 4-(3-(benzil-(2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil)-amino)-propil-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-ont, 420  $cm^3$  metanolt, 1,2 g (0,03 mol) nátrium-hidroxidot és 12,5 g EGIS Kémia II üzemban készített csontszenes palládiumot (8% Pd, 28% C, 64%  $H_2O$ ). Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 atmoszféra hidrogénnyomás alatt 48 órát kevertetjük. Ezután a hidrogént kiengedjük a készülékből és a reakcióelegyet szűrjük és a csontszenes palládiumot még  $3 \times 100$   $cm^3$  metanollal mossuk. Az anyalúgot csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot diklór-metán–metanol 4:1 arányú eluenssel szilikagél oszlopon kromatografáljuk. A hatóanyagot tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk. A maradékot diizopropil-éterben szuszpendáljuk. A kapott kristályokat szűrjük. Így 5,92 g (63,4%) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 118–120 °C.

IR (KBr): 3289, 1646, 16136, 1112.

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ,  $i400$ ): 12,50 (b, 1H), 7,55 (d,  $J=4,9$  Hz, 1H), 6,79 (bt,  $J=5,9$  Hz, 1H), 6,74 (~t,  $J=8,2$  Hz, 1H), 6,60 (dd,  $J_1=1,4$  Hz,  $J_2=8,2$  Hz, 1H), 6,53 (dd,  $J_1=1,5$  Hz,  $J_2=8,2$  Hz, 1H), 6,09 (d,  $J=4,9$  Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,18 (t,  $J=5,4$  Hz, 2H), 3,21 (~q,  $J=6,3$  Hz, 2H), 3,16 (t,  $J=5,4$  Hz, 2H), 2,92 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H), 1,87 (~qn,  $J=7,1$  Hz, 2H). Cím szerinti termék HCl-sója.

Olvadáspont: 203–204 °C.

Elemanalízis:  $C_{17}H_{23}ClN_4O_4$  (382,85) képlet alapján: számított: C 53,23%, H 6,06%, Cl 9,26%, N 14,63%; mért: C 53,26%, H 6,05%, Cl 9,14%, N 14,41%.

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ,  $i400$ ): 12,50 (b, 1H), 7,55 (d,  $J=4,9$  Hz, 1H), 6,79 (bt,  $J=5,9$  Hz, 1H), 6,74 (~t,  $J=8,2$  Hz, 1H), 6,60 (dd,  $J_1=1,4$  Hz,  $J_2=8,2$  Hz, 1H),

6,53 (dd,  $J_1=1,5$  Hz,  $J_2=8,2$  Hz, 1H), 6,09 (d,  $J=4,9$  Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,18 (t,  $J=5,4$  Hz, 2H), 3,21 (~q,  $J=6,3$  Hz, 2H), 3,16 (t,  $J=5,4$  Hz, 2H), 2,92 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H), 1,87 (~qn,  $J=7,1$  Hz, 2H).

#### 10. példa

##### 5-{2-[4-(2,3-Dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil-amino}-2H-piridazin-3-on előállítás

Egy nyomásálló hidrogénezőkészülékbe bemérünk 3,9 g (0,01 mol) 5-{2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil-amino}-4-klór-2H-piridazin-3-ont, 400  $cm^3$  metanol–desztillált víz 9:1 arányú oldószerkeveréket, 0,45 g (0,0112 mol) nátrium-hidroxidot és 4 g EGIS Kémia II üzemban készített csontszenes palládiumot (8% Pd, 28% C, 64%  $H_2O$ ). Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 atmoszféra hidrogénnyomás alatt három órát kevertetjük. Ezután a hidrogént kiengedjük a készülékből és a reakcióelegyet refluxhőmérsékletre melegítjük és ezen a hőmérsékleten 5 percet kevertetjük. A reakcióelegyet forrón szűrjük és a csontszenes palládiumot még  $3 \times 33$   $cm^3$  metanol-diklór-metán 1:1 eleggyel mossuk. Az egyesített anyalúgot 30  $cm^3$ -re bepároljuk. Az így nyert anyalúgot jeges-vizes hűtés mellett fél órát kevertetjük, a kapott kristályokat szűrjük és 10  $cm^3$  hűtött metanollal mossuk. A kapott terméket 3 órát 140 °C-on motorvákuumban foszfor-pentoxid felett szárítjuk.

Így 2,92 g (81,7%) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 244–246 °C.

Elemanalízis:  $C_{18}H_{23}N_5O_3$  (357,42) képlet alapján:

számított: C 60,49%, H 6,49%, N 19,59%;

mért: C 60,33%, H 6,44%, N 19,46%.

IR (KBr): 3325, 3277, 1612.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $i400$ ): 11,85 (bs, 1H), 7,44 (d,  $J=2,1$  Hz, 1H), 6,80 (bt, 1H), 6,66 (~t,  $J=8,1$  Hz, 1H), 6,44 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 6,41 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 5,35 (~s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,08 (~q,  $J=5,4$  Hz, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,51 (m, 6H).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $i400$ ): 162,31, 149,38, 143,99, 141,75, 136,34, 131,65, 120,48, 111,19, 110,33, 94,32, 63,98, 63,88, 55,91, 53,13, 50,16, 39,15.

Cím szerinti termék HCl-sója.

IR (KBr): 32 505, 2591, 1085.

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ,  $i400$ ): 12,04 (bs, 1H), 11,33 (bs, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,76 (t,  $J=8,1$  Hz, 1H), 6,58 (dd,  $J_1=1,2$  Hz,  $J_2=8,2$  Hz, 1H), 6,52 (dd,  $J_1=1,1$  Hz,  $J_2=7,9$  Hz, 1H), 5,62 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,7–3,0 (m, 12H).

$^{13}C$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ,  $i400$ ): 162,31, 148,86, 144,15, 140,02, 136,30, 131,55, 120,65, 112,14, 110,59, 95,44, 64,12, 63,92, 53,29, 51,42, 47,06, 36,19.

#### 11. példa

##### 5-{2-[4-(7-Klór-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil-amino}-2H-piridazin-3-on előállítás

Összemérünk 3,24 g (0,0127 mol) 1-(7-klór-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazint, 5  $cm^3$  dimetil-

formamidot, 3,6 cm<sup>3</sup> trietil-amint és 1,82 g (0,0086 mol) 5-(2-klór-etil-amino)-2*H*-piridazin-3-on hidrokloridot, majd a kapott reakcióelegyet refluxhőmérsékleten 2 órán át kevertetjük. Ezután a reakcióelegyhez hozzá-csepegtetünk 50 cm<sup>3</sup> vízből és 3,17 g nátrium-hidrogén-karbonáttól készült oldatot. A víz hatására olajleválás történik. Az olajos részről a vizet dekantáljuk és a maradékhoz 30 cm<sup>3</sup> diklór-metánt adunk. Keverés hatására a kapott kristályokat szűrjük. Így 1,35 g (27,2%) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 115–117 °C.

Elemanalízis: C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (391,86) képlet alapján: számított: H 5,66%, Cl 9,05%, N 17,87%;

mért: H 5,68%, Cl 9,14%, N 17,23%.

IR (KBr): 3266, 1616, 1066, 1005.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, i400): 11,89 (bs, 1H), 7,50 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,90 (b, 1H), 6,58 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,45 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J=1,70 Hz, 1H), 4,24 (~s, 4H), 3,14 (q, J=5,1 Hz, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,57 (m, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, i400): 162,32, 149,38, 144,45, 142,61, 135,14, 131,66, 124,32, 110,69, 110,44, 94,33, 64,12, 63,96, 55,80, 52,92, 49,82, 39,08.

#### 12. példa

5-{3-[4-(2,3-Dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil-amino}-2*H*-piridazin-3-on előállítása

Egy 1000 cm<sup>3</sup>-es visszafolyó hűtővel és azon buborékolóval felszerelt készülékbe bemérünk 2,94 g (0,007 mol) 5-{3-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil-amino}-4-klór-2*H*-piridazin-3-ont, 300 cm<sup>3</sup> metanol-víz 9:1 arányú elegyet és 3 g EGIS Kémia II üzemben készített csontszénés palládiumot (8% Pd, 28% C, 64% H<sub>2</sub>O). A reakcióelegyhez hozzá-csepegtetünk 1,5 cm<sup>3</sup> hidrazin-hidrátot. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órát kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük és a csontszénés palládiumot még 3×33 cm<sup>3</sup> metanol-diklór-metán 1:1 eleggyel mossuk. Az egyesített anyalúgot bepároljuk és a kapott maradékot 90 cm<sup>3</sup> 2-propanol-víz 1:1 arányú elegyben melegén feloldjuk, szűrjük és a szűretet a felére bepároljuk. A lehűtés után a kapott kristályokat jeges-vizes hűtés mellett még fél órát kevertetjük, majd szűrjük és dietil-éterrel mossuk. A kapott terméket 3 órát 60 °C-on motorvákuumban foszfor-pentoxid felett szárítjuk. Így 2,16 g (83,1%) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 158–160 °C.

Elemanalízis: C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (371,44) képlet alapján:

számított: C 61,44%, H 6,78%, N 18,85%;

mért: C 60,98%, H 6,75%, N 18,61%.

IR (KBr): 3315, 1614, 1275, 1105.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, i400): 11,89 (bs, 1H), 7,42 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,99 (bt, J=5,2 Hz, 1H), 6,71 (~t, J=8,1 Hz, 1H), 6,49 (dd, J1=1,3 Hz, J2=8,2 Hz, 1H), 6,46 (dd, J1=1,3 Hz, J2=8,1 Hz, 1H), 5,37 (d, J=2,2 Hz, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,03 (~q, J=5,7 Hz, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,51 (m, 4H), 2,40 (t, J=6,8 Hz, 2H), 1,70 (qn, J=6,8 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, i400): 162,32, 149,46, 143,99, 141,77, 136,33, 131,57, 120,47, 111,17, 110,34, 94,07, 63,98, 63,88, 55,43, 53,14, 50,25, 39,07.

#### 5 13. példa

5-(2-(2-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil-amino)-etil-amino)-2*H*-piridazin-3-on előállítása

Egy 500 cm<sup>3</sup>-es visszafolyó hűtővel és azon buborékolóval felszerelt készülékbe bemérünk 3,4 g (0,0075 mol) 5-(2-(benzil-(2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil-amino)-etil-amino)-4-klór-2*H*-piridazin-3-ont, 170 cm<sup>3</sup> etanol és 70 cm<sup>3</sup> víz elegyét és 3,4 g EGIS Kémia II üzemben készített csontszénés palládiumot (8% Pd, 28% C, 64% H<sub>2</sub>O). A reakcióelegyhez hozzá-csepegtetünk 6,8 cm<sup>3</sup> hidrazin-hidrátot. Ezután a reakcióelegyet 1 órát szobahőmérsékleten, majd 1,5 órát refluxhőmérsékleten kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük és a csontszénés palládiumot még 3×100 cm<sup>3</sup> metanol-diklór-metán 1:1 eleggyel mossuk.

20 Az egyesített anyalúgot 20 cm<sup>3</sup>-re bepároljuk. A lehűtés után a kapott kristályokat jeges-vizes hűtés mellett még fél órát kevertetjük, majd szűrjük és dietil-éterrel mossuk. A kapott nyerterméket acetonitrilből átkristályosítjuk.

25 Így 2,26 g (83,1%) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 81–83 °C.

Elemanalízis: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (332,36) képlet alapján:

számított: C 57,82%, H 6,07%, N 16,86%;

mért: C 57,70%, H 6,08%, N 16,78%.

IR (KBr): 3248, 3060, 1616, 1110.

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, i400): 11,91 (bs, 1H), 7,46 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,93 (bt, J=5,3 Hz, 1H), 6,71 (~t, J=8,2 Hz, 1H), 6,55 (dd, J1=1,4 Hz, J2=8,2 Hz, 1H), 6,47 (dd, J1=1,4 Hz, J2=8,2 Hz, 1H), 5,41 (d, J=2,6 Hz, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,99 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,09 (~q, J=5,9 Hz, 2H), 2,89 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,77 (t, J=6,2 Hz, 2H), 1,97 (b, 1H).

35 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, i400): 162,39, 149,54, 148,25, 144,23, 133,72, 131,69, 120,06, 109,97, 106,21, 94,20, 68,82, 64,04, 63,92, 48,21, 47,36, 41,95.

#### 14. példa

5-{2-[4-(2,3-Dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil-amino}-2-metil-2*H*-piridazin-3-on előállítása

45 Összemérünk 3,19 g (0,0145 mol) 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazint, 80 cm<sup>3</sup> acetonitril, 5,32 g (0,038 mol) kálium-karbonátot, 0,3 g kálium-jodidot és 2,88 g (0,0129 mol) 5-(2-klór-etil-amino)-2-metil-2*H*-piridazin-3-on-hidrokloridot, majd a kapott reakcióelegyet refluxhőmérsékleten 48 órán át kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, szűrjük. A kiszűrt anyagot 100 cm<sup>3</sup> vízben és 100 cm<sup>3</sup> diklór-metánban oldjuk, majd a szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist még 3×50 cm<sup>3</sup> diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 25 cm<sup>3</sup> nátrium-kloriddal telített vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. Így 2,8 g (58,6%) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 188–190 °C.

Elemanalízis: C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (371,44) képlet alapján:  
számított: C 61,44%, H 6,78%, N 18,85%;  
mért: C 61,49%, H 6,76%, N 18,76%.

IR (KBr): 3281, 1614, 1277.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, i400): 7,52 (d, J=2,7 Hz, 1H),  
6,80 (bt, 1H), 6,71 (~t, J=8,1 Hz, 1H), 6,47 (m, 2H),  
5,49 (d, J=2,7 Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,20 (m, 2H),  
3,46 (s, 3H), 3,13 (~q, J=5,6 Hz, 2H), 2,97 (m, 4H),  
2,55 (m, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, i400): 161,03, 149,14, 143,99,  
141,76, 136,33, 130,98, 120,47, 111,18, 110,32,  
94,37, 63,97, 63,87, 55,94, 53,13, 50,18, 39,28,  
38,30.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

### 1. (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

X és Y közül az egyik hidrogénatomot vagy halogénatomot és a másik (II) általános képletű csoportot képvisel;

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy aril-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

Z jelentése oxigénatom; vagy

R<sub>3</sub> és Z a köztük elhelyezkedő csoportokkal együtt piperazingyűrűt képez; és

R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil- vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport]

és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik, amelyekben

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

X és Y közül az egyik hidrogén- vagy klóratomot és a másik (II) általános képletű csoportot képvisel;

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom;

Z jelentése oxigénatom; vagy

R<sub>3</sub> és Z a köztük elhelyezkedő csoportokkal együtt piperazingyűrűt képez; és

R<sub>4</sub> jelentése hidrogén- vagy klóratom.

3. Az 1. igénypont szerinti 4-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-butil-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-on és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

4. Az 1. igénypont szerinti 4-klór-5-(2-(4-(2,3-dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etil-amino)-2-metil-2H-piridazin-3-on és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

5. Az 1. igénypont szerinti 4-klór-5-((2-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etil)-metil-amino)-2H-piridazin-3-on és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

6. Az 1. igénypont szerinti 4-(3-(2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil-amino)-propil-amino)-2H-piridazin-3-on és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

7. Az 1. igénypont szerinti 5-{2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil-amino}-2H-piridazin-3-on és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

8. Az 1. igénypont szerinti 5-{2-[4-(7-klór-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil-amino}-2H-piridazin-3-on és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

9. Az 1. igénypont szerinti 5-{3-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil-amino}-2H-piridazin-3-on és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

10. Az 1. igénypont szerinti 5-(2-(2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil-amino)-etil-amino)-2H-piridazin-3-on és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

11. Az 1. igénypont szerinti 5-{2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil-amino}-2-metil-2H-piridazin-3-on és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

12. Az 1. igénypont szerinti 5-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil}-amino)-2H-piridazin-3-on-hidroklorid-monohidrát és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

13. Az 1. igénypont szerinti 5-(2-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etil-metil-amino)-2-metil-2H-piridazin-3-on-hidroklorid és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

14. Az 1. igénypont szerinti 5-((2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil)-metil-amino)-4-klór-2-metil-2H-piridazin-3-on és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

15. Az 1. igénypont szerinti 5-{2-[2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil-amino]-etil-amino}-2-metil-2H-piridazin-3-on-hidroklorid és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

16. Eljárás (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

X és Y közül az egyik hidrogénatomot vagy halogénatomot és a másik (II) általános képletű csoportot képvisel;

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy aril-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

Z jelentése oxigénatom; vagy

R<sub>3</sub> és Z a köztük elhelyezkedő csoportokkal együtt piperazingyűrűt képez; és

R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil- vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport]

és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) X helyén hidrogén- vagy halogénatomot és Y helyén (II) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén

- (ahol  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  és  $n$  jelentése a tárgyi körben megadott), valamely (III) általános képletű vegyület (mely képletben  $L_1$  jelentése kilépőcsoport és  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$  és  $n$  jelentése a tárgyi körben megadott) valamely (IV) általános képletű aminnal reagáltatunk (mely képletben  $R_3$ ,  $R_4$  és  $Z$  jelentése a tárgyi körben megadott); vagy
- b) Y helyén hidrogén- vagy halogénatomot és X helyén (II) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén (ahol  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  és  $n$  jelentése a tárgyi körben megadott), valamely (V) általános képletű vegyület (mely képletben  $L_2$  jelentése kilépőcsoport és  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $Y$  és  $n$  jelentése a tárgyi körben megadott) valamely (IV) általános képletű aminnal reagáltatunk; vagy
- c) X helyén hidrogén- vagy halogénatomot és Y helyén (II) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén [ahol  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  és  $n$  jelentése a tárgyi körben megadott, azzal a feltétellel, hogy  $R_3$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport és  $Z$  jelentése oxigénatom], valamely (VI) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  és  $n$  jelentése a fent megadott) valamely (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben  $R_4$  és  $Z$  jelentése a fent megadott és  $L_3$  jelentése kilépőcsoport); vagy
- d) Y helyén hidrogén- vagy halogénatomot és X helyén (II) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén [ahol  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  és  $n$  jelentése a fent megadott, azzal a feltétellel, hogy  $R_3$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport és  $Z$  jelentése oxigénatom], valamely (VIII) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Y$  és  $n$  jelentése a fent megadott) valamely (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben  $Z$  és  $R_4$  jelentése a fent megadott és  $R_3$  jelentése kilépőcsoport); vagy
- e) X helyén halogénatomot és Y helyén (II) általános képletű csoportot és/vagy Y helyén halogénatomot és X helyén (II) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén (ahol  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  és  $n$  jelentése a tárgyi körben megadott), valamely (IX) általános képletű dihalogén-piridazinon-származékot (mely képletben  $R_1$  jelentése a fent megadott és  $X$  és  $Y$  jelentése egymástól függetlenül halogénatom) valamely (X) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  és  $n$  jelentése a tárgyi körben megadott)
- majd kívánt esetben egy kapott, X vagy Y helyén halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet katalitikus hidrogénezéssel a megfelelő X helyén hidrogénatomot és Y helyén (II) általános képletű csoportot vagy X helyén (II) általános képletű csoportot

és Y helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté vagy hidrokloridsójjá alakítunk; és/vagy kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatiul alkalmas savaddíciós sójjá alakítunk vagy savaddíciós sójából felszabadítunk.

17. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiul alkalmas savaddíciós sóját és inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokat és/vagy segédanyagokat tartalmaz.

18. A 17. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely alábbi vegyületet vagy gyógyászatiul alkalmas savaddíciós sóját tartalmaz:

4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-butil-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-on;

4-klór-5-(2-(4-(2,3-dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etil-amino)-2-metil-2H-piridazin-3-on;

4-klór-5-((2-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etil)-metil-amino)-2H-piridazin-3-on;

4-(3-(2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil-amino)-propil-amino)-2H-piridazin-3-on;

5-{2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil-amino}-2H-piridazin-3-on;

5-{2-[4-(7-klór-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil-amino}-2H-piridazin-3-on;

5-{3-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil-amino}-2H-piridazin-3-on;

5-{2-[2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil-amino]-etil-amino}-2H-piridazin-3-on;

5-{2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil-amino}-2-metil-2H-piridazin-3-on;

5-((2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil)-metil-amino)-2H-piridazin-3-on;

5-(2-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etil-metil-amino)-2-metil-2H-piridazin-3-on;

4-klór-5-((2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil)-metil-amino)-2-metil-2H-piridazin-3-on;

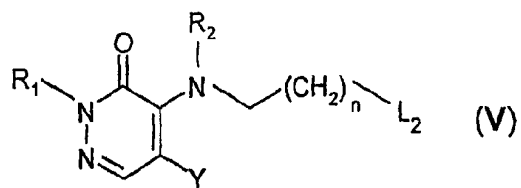
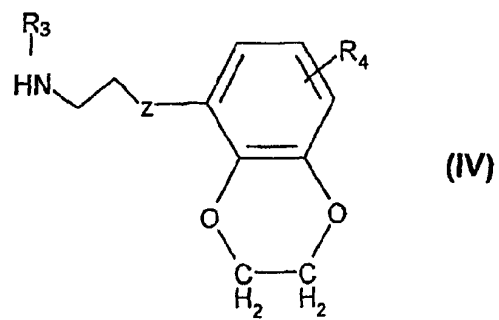
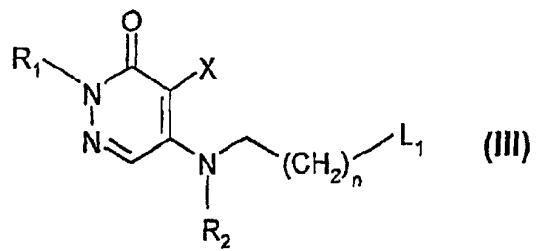
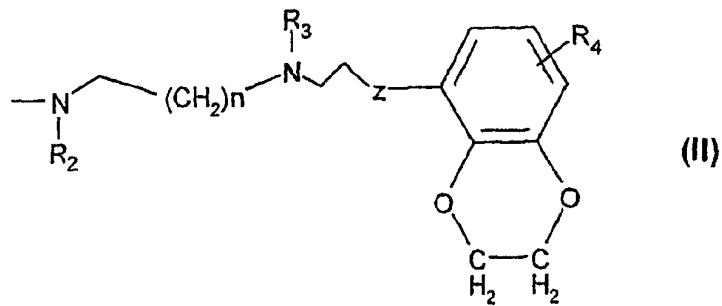
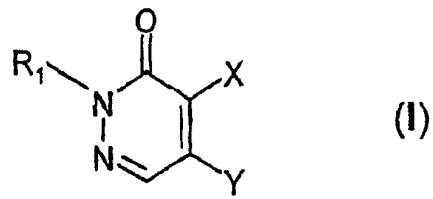
5-{2-[2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il-oxi)-etil-amino]-etil-amino}-2-metil-2H-piridazin-3-on;

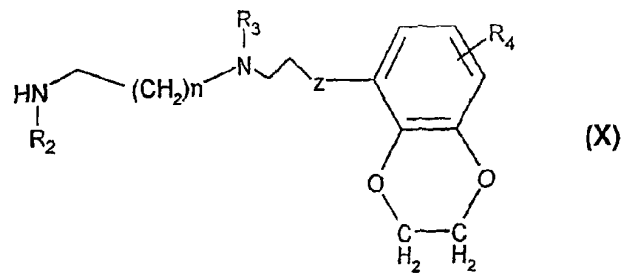
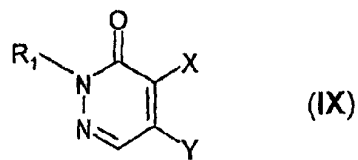
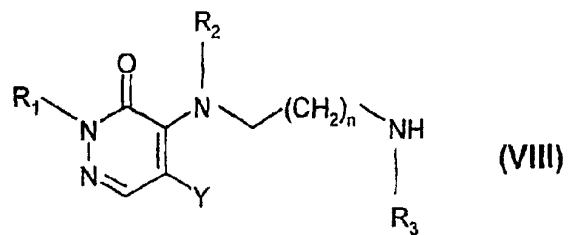
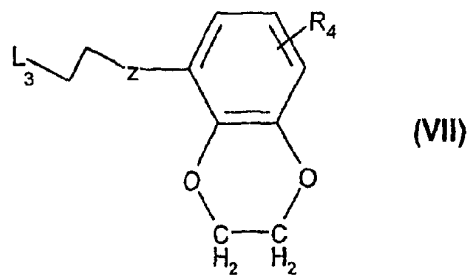
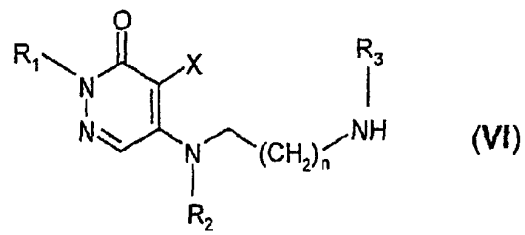
és gyógyászatiul alkalmas savaddíciós sóik

19. Eljárás a 17. igénypont szerinti gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiul alkalmas savaddíciós sóját inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverjük.

20. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatiul alkalmas savaddíciós sóik felhasználása gyógyászati hatóanyagként.

21. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatiul alkalmas savaddíciós sóik felhasználása anxiolitikus állapotokat és kognitív rendellenességeket javító hatású gyógyászati hatóanyagként.





Kiadja a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala, Budapest  
Felelős vezető: Szabó Richárd osztályvezető  
Windor Bt., Budapest