

Síntesis de Piridazin-3(2H)-onas asistida por Microondas en Condiciones Libre de Disolvente

Silvia Cruz, Diego Cifuentes, Nelson Hurtado y Maritza Román

Universidad de Nariño, Departamento de Química, Grupo de Investigación en Productos de Importancia Biológica (GIPIB), Calle 18 Carrera 50, Campus Torobajo, San Juan de Pasto, Nariño - Colombia
(e-mail: silvcruz@udenar.edu.co; marquez_sds@hotmail.com; nhurtado@udenar.edu.co; cemari.rf@gmail.com).

Recibido Ene. 8, 2016; Aceptado Mar. 15, 2016; Versión final May. 4, 2016, Publicado Oct. 2016

Resumen

Se describe la síntesis de una serie de piridazin-3(2H) onas y cinolin-3,5-diona a través de la reacción entre acetofenonas *p*-sustituídas o dimedona con ácido glioxílico e hidrato de hidracina bajo irradiación con microondas y en condiciones libre de disolvente. Las piridazinonas son sistemas heterocíclicos nitrogenados de procedencia sintética que han sido estudiados sistemáticamente debido a su promisoría actividad biológica y farmacológica. La elucidación estructural de los productos se realizó mediante análisis de RMN ¹H, ¹³C, experimentos bidimensionales de HSQC, HMBC y espectrometría de masas. La metodología propuesta produce buenos rendimientos en tiempos cortos de reacción. Esto es de especial interés desde el punto de vista ambiental.

Palabras clave: piridazinona; cinolina; reacciones inducidas; irradiación con microondas; reacciones one-pot

Solvent-free Microwave Synthesis of Pyridazin-3(2H)-ones

Abstract

The synthesis of a series of pyridazin-3(2H)-ones and cinnolin-3,5-dione in the reaction of acetophenones *p*-substituted or dimedone with glyoxilic acid and hydrazine hydrate under microwave irradiation and solvent-free conditions is described. Pyridazinones are nitrogenated heterocyclic compound synthetically produced which have been systematically studied due to their promising biological and pharmacological activity. The structure of the products is based on detailed NMR analysis of experiments such as ¹H, ¹³C, HSQC, HMBC and mass spectrometry. This methodology leads to good yields in short reaction times. This is of especial interest from the environmental point of view.

Keywords: pyridazinone; cinnoline; induced reactions; microwave irradiation; one-pot reaction

INTRODUCCIÓN

Las piridazinonas son sistemas heterocíclicos nitrogenados de procedencia sintética que han sido estudiados sistemáticamente debido a su promisoría actividad biológica y farmacológica. La importancia de generar nuevos sistemas piridazínicos está en el reconocimiento de esta clase de compuestos como farmacóforos versátiles en química médica y en el estudio de algunos de sus derivados que han mostrado un amplio rango de actividad biológica, por ejemplo, se ha publicado que tienen una amplia aplicación como agentes anticancerígenos (Jiang, et al., 2010; George, et al, 2016), antiinflamatorios (Savall, et al., 2015), analgésicos (Piaz, et al., 1996), antibacteriales (Al-Kamali, et al.,2014) antihipertensivos (George y Saleh 2016), antiobesidad (Roth, et al., 2015), antimicrobiales (Othman, et al., 2014), antivirales (Wang, et al., 2012), antiplaquetarios (Coelho et al., 2004). Por estos aspectos, es de interés no solo el diseño de nuevas rutas sintéticas para obtener este tipo de sistemas sino también estudiar su comportamiento químico.

Si bien se han descrito métodos de síntesis de sistemas piridazínicos, la mayoría de ellos utiliza precursores o intermediarios que son poco comunes o resultan muy costosos. Algunas metodologías requieren un exceso de reactivos que luego es necesario recuperar (Coates, et al.,1993) o usan sistemas de calentamiento convencional (Bel Abed, et al., 2012); sin embargo, el gran potencial fármaco-biológico de este tipo de sistemas ha hecho que se despierte el interés en diseñar metodologías nuevas y más eficientes, por ello se han estudiado metodologías alternativas a la clásicas, como es el caso de las reacciones “*one pot*” (reacciones secuenciales o reacciones en cascada) (Khalafy et al., 2013), que junto con la radiación de microondas (MW) ((Dandia et al., 2006) proporcionan una interesante solución, ya que su implementación reduce considerablemente los tiempos de reacción, mejoran los rendimientos (Kaur 2015) con gran selectividad y especificidad y son más amigables con el medio ambiente (Majumder et al, 2013). Actualmente el uso de la tecnología de microondas se ha incrementado en los diferentes campos de la ciencia, por ejemplo, se conoce su aplicación en la extracción de productos naturales (Torrenegra et al., 2015) y particularmente en síntesis orgánica en condiciones libre de disolvente (Martins et al., 2009), ya que las reacciones son más simples, menos contaminantes y sobre todo con tiempos de reacción más cortos.

Las reacciones “*one pot*” son reacciones donde otro reactivo, mediador o catalizador es añadido después de la primera transformación, sin aislar el primer producto formado; es decir, reacciones en las que los distintos pasos de la secuencia sintética se realizan en diferentes condiciones de reacción (por ejemplo a diferentes temperaturas) y posteriormente sin necesidad de aislar los productos formados adicionar un nuevo reactivo o catalizador para finalmente, sin importar el número de etapas, obtener el producto de interés (Khalafy et al., 2013). Este trabajo se ha enfocado en la síntesis de moléculas con estructuras 6-aril-piridazin-3(2H)-ona que representan, como se ha mencionado, un núcleo importante con un amplio perfil farmacológico que incluye actividad vasodilatadora, un ejemplo son los medicamentos conocidos como Zardaverina, Levosimendan y motapisona (George y Saleh 2016). Es igualmente importante la búsqueda de nuevas metodologías que permitan sintetizar esta clase de compuestos de manera más rápida y eficiente, en este sentido su síntesis se evaluó a través de la reacción tipo “*one pot*” entre hidracina, ácido glioxílico y moléculas con grupos metileno activo en condiciones libre de disolvente e induciendo la reacción mediante calentamiento no convencional (MW).

MATERIALES Y MÉTODOS

Los reactivos empleados fueron grado síntesis, de las marcas J. T. Baker, Aldrich y Merck, y usados sin purificación previa. Las mezclas de reacción se irradiaron en un reactor microondas focalizado CEM-Discover a temperatura de 110°C. El avance de la reacción se controló por cromatografía de capa fina sobre cromatofolios AL TLC de sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck), utilizando como revelador una lámpara UV-Vis Compact UV Lamp con doble longitud de onda 254/365 nm. Los puntos de fusión se determinaron con un fusiómetro digital ELECTROTHERMAL.

Las piridazinonas obtenidas se disolvieron en DMSO-*d*₆ y los espectros de RMN ¹H y ¹³C, HMBC y HSQC se midieron en un equipo Bruker UltraShield operando a 400 MHz. Los espectros de masas se tomaron en un espectrómetro HEWLETT PACKARD HP ENGINE-5989 con introducción directa de la muestra en la cámara de ionización a 70 eV.

En la primera etapa de reacción, inicialmente se homogenizó una cantidad equivalente a 2,6 mmol de ácido glioxílico (3) y 1 mmol de la correspondiente acetofenona *p*-sustituída (1a-f) o dimedona (2) y posteriormente la mezcla de reacción se llevó a irradiación con microondas por un tiempo de 15-35 min utilizando un reactor focalizado CEM-Discover. Para la segunda etapa, se adicionó 0,64 mmol de hidrato de hidracina (6) y nuevamente se irradió con microondas por un tiempo de 1-2 min (Tabla 1). Los respectivos derivados (7a-f) y (8), fueron aislados y purificados por recristalización de etanol o con CCl₄ caliente, con 3% en peso de carbón activado.

6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (7a)

A partir de 120 mg (1 mmol) de acetofenona (1a), 192.4 mg (2,6 mmol) de ácido glioxílico y 64 mg (0,64 mmol) de hidrato de hidracina, se obtuvo 141 mg (0,82 mmol, 82 %) de un sólido blanco. La primera etapa de reacción consumió un tiempo de 15 min y la segunda de 1 min, la temperatura en ambos casos fue de 110°C. Purificado de CCl₄. C₁₀H₈N₂O (172,19 g/mol); pf. 198-200°C; EM (70 eV) m/z (%): 172 (100 [M⁺]).

6-(p-toluil)piridazin-3(2H)-ona (7b)

A partir de 134 mg (1 mmol) de *p*-metilacetofenona (1b), 192.4 mg (2,6 mmol) de ácido glioxílico y 64 mg (0,64 mmol) de hidrato de hidracina, se obtuvo 149 mg (0,80 mmol, 80 %) de cristales blancos. La primera etapa de reacción consumió un tiempo de 35 min y la segunda de 2 min, la temperatura en ambos casos fue de 110°C. Purificado de EtOH. C₁₁H₁₀N₂O (186,21 g/mol); pf. 223-228°C; EM (70 eV) m/z (%): 186 (100 [M⁺]).

6-(4-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona (7c)

A partir de 150 mg (1mmol) de *p*-metoxiacetofenona (1c), 192.4 mg (2,6 mmol) de ácido glioxílico y 64 mg (0,64 mmol) de hidrato de hidracina, se obtuvo 178 mg (0,88 mmol, 88 %) de cristales blancos. La primera etapa de reacción consumió un tiempo de 25 min y la segunda de 1 min, la temperatura en ambos casos fue de 110°C. Purificado de EtOH. C₁₁H₁₀N₂O₂ (202,21 g/mol); P.f. 180-184°C; EM (70 eV) m/z (%): 202 (100 [M⁺]).

6-(4-clorofenil)piridazin-3(2H)-ona (7d)

A partir de 154 mg (1 mmol) de *p*-cloroacetofenona (1d), 192.4 mg (2,6 mmol) de ácido glioxílico y 64 mg (0,64 mmol) de hidrato de hidracina, se obtuvo 155 mg (0,75 mmol, 75 %) de un sólido blanco. La primera etapa de reacción consumió un tiempo de 20 min y la segunda de 1 min, la temperatura en ambos casos fue de 110°C. Purificado de EtOH. C₁₀H₇ClN₂O (206,63 g/mol); P.f. 262-268°C; EM (70 eV) m/z (%): 206 (100 [M⁺]).

6-(4-hidroxifenil)piridazin-3(2H)-ona (7e)

A partir de 136 mg (1 mmol) de *p*-cloroacetofenona (1e), 192.4 mg (2,6 mmol) de ácido glioxílico y 64 mg (0,64 mmol) de hidrato de hidracina, se obtuvo 134 mg (0,71 mmol, 71 %) de un sólido amarillo. La primera etapa de reacción consumió un tiempo de 15 min y la segunda de 1 min, la temperatura en ambos casos fue de 110°C. Purificado de EtOH. C₁₀H₈N₂O₂ (188,19 g/mol); P.f. 360-364°C; EM (70 eV) m/z (%): 188 (100 [M⁺]).

6-(4-nitrofenil)piridazin-3(2H)-ona (7f)

A partir de 165 mg (1 mmol) de *p*-nitroacetofenona (1f), 192.4 mg (2,6 mmol) de ácido glioxílico y 64 mg (0,64 mmol) de hidrato de hidracina, se obtuvo 143 mg (0,66 mmol, 66 %) de un sólido naranja. La primera etapa de reacción consumió un tiempo de 20 min y la segunda de 1 min, la temperatura en ambos casos fue de 110°C. Purificado de EtOH. C₁₀H₇N₃O₃ (217,18 g/mol); P.f. 276-280°C; EM (70 eV) m/z (%): 217 (100 [M⁺]).

7,7-dimetil-tetrahidrocinolin-3,5-diona (8)

A partir de 140 mg (1 mmol) de dimedona (2), 192.4 mg (2,6 mmol) de ácido glioxílico y 64 mg (0,64 mmol) de hidrato de hidracina, se obtuvo 116 mg (0,60 mmol, 60 %) de un sólido violeta. La primera etapa de reacción consumió un tiempo de 28 min y la segunda de 2 min, la temperatura en ambos casos fue de 110°C. Purificado de EtOH. C₁₀H₁₂N₂O₂ (192,2 g/mol); P.f.130-134; EM (70 eV) m/z (%): 191 (100 [M⁺]).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La reacción entre los compuestos con metileno activo (acetofenonas (1a-f) o dimedona (2)), el ácido glioxílico (3) y posteriormente con hidrato de hidracina (6), en condiciones libre de disolvente e induciendo la reacción con irradiación de microondas, lleva a la formación de los compuestos piridazin-3(2H)-onas (7a-f) y cinolin-3,5-diona (8) con rendimientos de reacción entre moderados y buenos (60-88%). Se destaca que el proceso se llevó a cabo en tiempos cortos de reacción (16-37 min) (Figura 1 y Tabla 1). En contraste con lo publicado por Coates y colaboradores (Coates W., 1993) se determina que la metodología implementada permite la obtención de los derivados piridazínicos sin exceso de las acetofenonas, en tiempos que se reducen de horas a minutos, mejores rendimientos y con métodos de purificación más sencillos. Además la metodología fue aplicable a otro compuesto con metileno activo como la dimedona permitiendo obtener la cinolina (8).

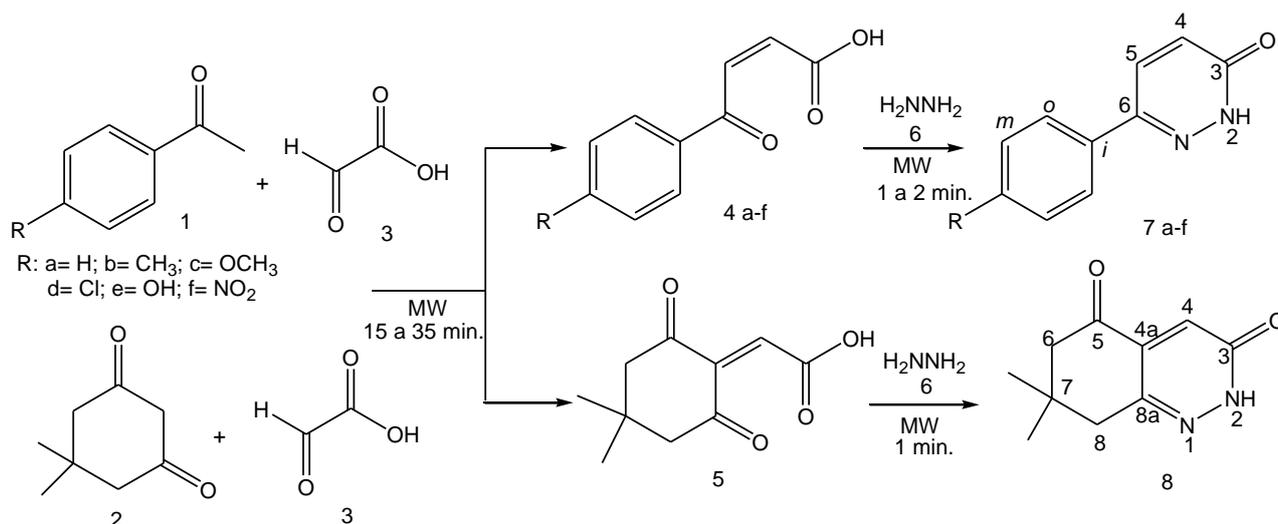


Fig.1: Esquema de reacción para la obtención de derivados de piridazin-3(2H)-onas y cinolin-3,5-diona

Tabla 1: Características de los derivados de piridazin-3(2H)-onas y cinolin-3,5-diona obtenidos

Compuesto	7a	7b	7c	7d	7e	7f	8
R	H	CH ₃	OCH ₃	Cl	OH	NO ₂	-
Trx (min)	16	37	26	21	16	21	30
Pf (°C)	198-200	223-225	180-184	262-264	360-362	276-280	130-134
%	82	70	88	75	71	66	60
m/z (M ⁺)	172	186	202	206	188	217	191

En la primera etapa de reacción la mezcla entre ácido glioxílico (3) con la correspondiente acetofenona *p*-sustituída (1a-f) o dimedona (2) inicialmente se sometió a irradiación de microondas por un tiempo de 15-35 min. El producto obtenido para la segunda etapa de reacción (sin purificación previa) se trató con hidrato de hidracina (6) y se sometió nuevamente a irradiación con microondas durante 1-2 min, y finalmente el producto de la reacción se purificó con etanol o con CCl₄. Las estructuras de los productos sintetizados se establecieron por análisis de espectrometría de masas, espectroscopía de RMN ¹H y ¹³C y experimentos bidimensionales HSQC y HMBC (Tablas 2 y 3).

El análisis RMN ¹H del compuesto (8) muestra un singulete a 0.93 ppm (integra para seis protones) que corresponde a los grupos metilo en la posición 7. Se observaron además dos singletes (integran para dos protones cada uno) a 2.17 ppm y 2.47 ppm correspondientes a los protones 6 y 8 del anillo de la cinolina, un singulete en 6.93 ppm (integra para un protón) que corresponde al H-4 y finalmente a 7.29 ppm un singulete (integra para un protón) que corresponde al grupo NH de la cinolina (Figura1, Tabla 2). En el espectro de RMN ¹³C y en el experimento DEPT 135 de esta molécula se destacan las señales a 42.01 ppm y 36.60 ppm, las que de acuerdo a la literatura científica se asignaron a los metileno 6 y 8 respectivamente. Además se observan las señales en 196.05 ppm y 161.81 ppm correspondientes al carbonilo 5 y al carbono amídico 3. (Figura 1, Tabla 3).

Mediante las técnicas HSQC y HMBC fue posible elucidar inequívocamente la estructura de la molécula. Por HSQC se observaron correlaciones entre la señal del carbono a 36.60 ppm y el singulete en 2.17 ppm, la señal del carbono a 42.01 ppm y el singulete a 2.47 ppm correspondientes a los metileno en las posiciones 8 y 6 de la cinolina. Además fue evidente la correlación entre la señal del carbono a 117.0 ppm y el singulete en 6.93 ppm correspondiente al carbono y el H-4 de la cinolina. De igual manera se asignaron los protones a 0.93 ppm y carbonos a 28.36 ppm de los metilos de la posición 7. Con el experimento HMBC la señal del carbono a 29.85 ppm se asignó a C-7 por su correlación a ³J con las dos señales a 2.17 ppm y a 2.47 ppm de los metileno 6 y 8, la señal a 134.8 ppm se asigna a C-8a por su correlación a ²J con la señal del metileno a 2.18 ppm y a ³J con la señal a 7.29 ppm del NH, finalmente la señal a 143.8 ppm corresponde a C-4a por su correlación a ³J con la señal a 2.47 ppm de los metileno en la posición 6 (Fig. 1). De manera análoga se asignaron las señales para las piridazin-3(2H)-onas estudiadas (Tablas 2 y 3).

El espectro de masas de la cinolina (8) corroboró el peso molecular de la estructura propuesta mediante el análisis por RMN, se observó una relación m/z correspondiente al ión molecular de 192 u.m.a., en el análisis de los iones fragmento más abundantes se observan pérdidas de $[M-15]^+$ correspondiente a los grupos metilo. Para todas las 6-arilpiridazin-3(2H)-onas se observa que el ión molecular (M^+) es el pico base y hay una fragmentación característica que indica la pérdida del grupo R mostrando una m/z de 171 u.m.a. en todos los espectros.

Tabla 2: Desplazamientos químicos (ppm) de RMN 1H de las 6-arilpiridazin-3(2H)-onas 7a-f y cinolin-3,5-diona (producto 8)

Producto	Protones piridazínicos			Protones aromáticos			Protones R
	2-H	4-H	5-H	o-H	m-H	p-H	
7a	13,20 (s)	7,00 (d)	8,03 (d)	7,86 (d)	7,49 (t)	7,44 (m)	---
7b	13,15 (s)	6,98 (d)	8,00 (d)	7,76 (d)	7,29 (d)	---	2,35 (s)
7c	13,08 (s)	6,97 (d)	7,99 (d)	7,81 (d)	7,04 (d)	---	3,81 (s)
7d	13,25 (s)	7,01 (d)	8,04 (d)	7,89 (d)	7,55 (d)	---	---
7e	13,01 (s)	6,94 (d)	7,95 (d)	7,70 (d)	6,86 (d)	---	9,81 (s)
7f	13,47 (s)	7,06 (d)	8,12 (d)	8,15 (d)	8,31 (d)	---	---
8	7,29 (s)	6,93 (s)	---	---	---	---	0,93 (s) (6H); 2,17 (s) (2H); 2,47(s) (2H).

Tabla 3: Desplazamientos químicos (ppm) de RMN ^{13}C de las 6-arilpiridazin-3(2H)-onas 7a-f y cinolin-3,5-diona (producto 8)

Producto	Carbonos piridazínicos				Carbonos aromáticos				Carbonos R
	3-C	4-C	5-C	6-C	i-C	o-C	m-C	p-C	
7a	160,73	130,65	131,96	144,29	135,10	126,12	129,40	129,67	---
7b	160,71	130,58	131,86	144,30	132,33	126,01	129,97	139,27	21,28
7c	160,62	130,55	131,78	144,13	---	127,55	114,79	160,60	55,75
7d	160,68	130,68	131,76	143,25	133,97	127,91	129,40	134,47	---
7e	160,57	130,49	131,72	144,42	126,01	127,61	116,14	159,03	---
7f	160,48	130,55	127,07	142,16	147,88	131,67	124,36	140,93	---
8	161,81	117	---	---	---	---	---	---	28,36; 29,85; 36,60; 42,01; 134,8, 143,8 196,05

Finalmente, un posible mecanismo de reacción de la estrategia de síntesis planteada involucra una condensación aldólica entre el enol del compuesto metileno activo ((1a-f) o (2)) y el ácido glioxílico para obtener los aductos de los ácidos γ -ceto- α,β -insaturados (4a-f) o (5), los cuales reaccionan mediante una adición nucleofílica de la hidracina al carbonilo γ y posterior sustitución nucleofílica intramolecular sobre el carboxilo para obtener las correspondientes piridazin-3(2H)-onas (7a-f) y cinolina (8).

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos y la discusión se pueden obtener las siguientes conclusiones principales: (1) La metodología "one pot" inducida por medio de irradiación con microondas y en condiciones libre de disolvente permite la obtención de derivados de piridazin-3(2H)onas con buenos rendimientos (60-88%) y en tiempos de reacción cortos, lo que es de gran interés desde el punto de vista ambiental. (2) Se comprobó que la estrategia de síntesis es aplicable no sólo a las acetofenonas sino también a estructuras moleculares con grupos metileno activo como la dimedona, lo que hace posible la síntesis de nuevos compuestos usando otros núcleos metileno activo y diferentes hidracinas. (3) Los compuestos piridazin-3(2H)-onas (7a-f) ya han sido previamente publicados en la literatura, sin embargo no se encontraron reportes sobre la cinolina (8) sintetizada en este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Vicerrectoría de Investigaciones (VIPRI) de la Universidad de Nariño por el soporte financiero. Igualmente agradecen al grupo de investigación en compuestos Heterocíclicos (GICH) de la Universidad de Nariño por su colaboración.

REFERENCIAS

- Al-Kamali A., Al-Hazmi A., Alhousami M., Al-Masany M., *Synthesis and antibacterial activity of some novel thieno[2,3-c]pyridazines using 3-amino-5-phenyl-2-ethoxycarbonylthieno[2,3-c]pyridazine as a starting material*, doi:10.1016/j.arabjc.2010.12.020, Arab. Jour. Chem., 7, 775–780, (2014)
- Bel Abed H., Mammoliti O., Van Lommen G., Herdewijn P., *A short and convenient strategy for the synthesis of pyridazines via Diaza–Wittig reaction*, doi: 10.1016/j.tetlet.2012.09.059, Tetrah. Lett. 53, 6489–6491, (2012)
- Coates, W.J. y McKillop, A., *One-pot preparation of 6-substituted 3(2H)-pyridazinones from ketones*, doi: 10.1055/s-1993-25861, Synthesis, 3, 334–342 (1993)
- Coelho, A.; Sotelo, E.; Fraiz, N.; Yanez, M.; Laguna, R.; Cano, E. y Raviña, E., *Pyridazines. Part 36: Synthesis and antiplatelet activity of 5-substituted-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14698150>, ISSN: 0960-894X, Bioorg. Med. Chem. Lett.: 14, 321–324 (2004)
- Dandia A., Arya K., Nidhi Dhaka N., *Multistep microwave assisted solvent free green chemical synthesis of 2,7-dihydro-3H-pyridazino[3',4':4,5]indolo[3,2-c]quinoline-3,13(12H)-dione*, doi: 10.3184/030823406776330666, Jour. Chem. Res., 192-198, (2006)
- George R.F., Fouad M. A, Gomaa I. E., *Synthesis and cytotoxic activities of some pyrazoline derivatives bearing phenyl pyridazine core as new apoptosis inducers*, doi:10.1016/j.ejmech.2016.01.048, Eur. Jour. Med. Chem. 112, 48-59, (2016)
- George R. F. and, Saleh O. D., *Synthesis, vasorelaxant activity and 2D-QSAR study of some novel pyridazine derivatives*, doi: 10.1016/j.ejmech.2015.12.015, Eur. Jour. Med. Chem., 108, 663-673, (2016)
- Jiang, J, K; y otros 13 autores, *Evaluation of thieno[3,2-b]pyrrole[3,2-d]pyridazinones as activators of the tumor cell specific M2 isoform of pyruvate kinase*, doi: 10.1016/j.bmcl.2010.04.015, Bioorg. Med. Chem. Lett.: 20 (11), 3387-3393 (2010)
- Kaur N., *Six-Membered N-Heterocycles: Microwave-Assisted Synthesis*, doi: 10.1080/00397911.2013.813548, Synth. Commun., 1, 45, 1–34, (2015)
- Khalafy J., Rimaz M., Farajzadeh S., Ezzati M., *A Simple Three-component Synthesis of 3-Amino-5-arylpyridazine-4-carbonitriles*, <http://journals.sabinet.co.za/sajchem>, ISSN: 0379-4350, S. Afr. J. Chem., 66, 179–182, (2013)
- Majumder A., Gupta R., Jain A., *Microwave-assisted synthesis of nitrogen-containing heterocycles*, doi: 10.1080/17518253.2012.733032, Green Chem. Lett. Rev., 6, 2,151-182, (2013)
- Martins M.A., Frizzo C. P., Moreira D. N., Buriol L., Machado P., *Solvent-Free Heterocyclic Synthesis*, doi: 10.1021/cr9001098, Chem. Rev.,109 (9), 4140–4182, (2009)
- Othman I., Nasr H., Hassan M., *Synthesis of Some Novel Pyridazine, Thienopyridazine, Pyrazolopyridine, Pyridopyrazolopyrimidine and Pyridopyrazolotriazine Derivatives with Their Antimicrobial Activity*, doi:10.13179/canchemtrans.2014.02.04.0133, Can. Chem. Trans., 2 (4), 504-517, (2014)
- Piaz, V. D; Giovannoni, M. P.; Ciciani, G.; Barlocco, D.; Giardina, G.; Petrone, G. y Clarke, G.D., *4,5-Functionalized 6-phenyl-3(2H)-pyridazinones: synthesis and evaluation of antinociceptive activity*, doi: 10.1016/S0223-5234(96)80008-0, Eur. J. Med. Chem., 31, 65-70 (1996)
- Roth G.J., Heckel A., Kley J. T., Lehmann T, Müller S, Oost T., Rudolf K., Arndt K., Budzinski R., Lenter M., Lotz R., Schindler M., Thomas L., Stenkamp D., *Design, synthesis and evaluation of MCH receptor 1 antagonists—Part II: Optimization of pyridazines toward reduced phospholipidosis and hERG inhibition*, doi:10.1016/j.bmcl.2015.05.074, Bioorg. Med. Chem. Lett. 25, 3270–3274, (2015)
- Savall B., y otros 8 autores, *Diaminopyrimidines, diaminopyridines and diaminopyridazines as histamine H4 receptor modulators*, doi: 10.1016/j.bmcl.2014.12.027, Bioorg. Med. Chem. Lett., 25, 956–959, (2015)
- Torrenegra M.,Granados C., Osorio M., León G., *Method Comparison of Microwave Radiation-assisted Hydro-distillation (MWHd) with Conventional Hydro-distillation (HD) in the Extraction of Essential Oil of *Menthostachys mollis**, doi: 10.4067/S0718-07642015000100013, Inf. tecnol., 26 (1), (2015)
- Wang Z., Wang M., Yao X., Li Y., Tan J., Wang L., Qiao W.,Geng Y. , Liu Y.,Wang Q., *Design, synthesis and antiviral activity of novel pyridazines*, doi: 10.1016/j.ejmech.2012.04.020, Eur. Jour. Med. Chem. 54, 33-41, (2012)