

LA SYNTHÈSE DE QUELQUES NOUVELLES PYRIDAZINES BICYCLIQUES

L. ERICHOMOVITCH ET FRANCIS L. CHUBB

Depuis la découverte par Druey des propriétés pharmacologiques des phtalazines (1, 2), de nombreux chercheurs ont orienté leurs travaux vers des composés bicycliques similaires, l'un des cycles étant une pyridazine plus ou moins substituée, l'autre étant un hétérocycle (3-5). D'autre part, la généralisation par Huisgen des réactions de cycloaddition 1,3 dipolaire a permis une synthèse facile de certains esters de diacides carboxyliques hétérocycliques, lesquels sont de très utiles produits de départ dans la synthèse de pyridazines bicycliques. Jones (3) et d'autres chercheurs (4,5) ont déjà rapporté la synthèse de pyridazines bicycliques par réaction de l'hydrazine sur des esters ou des anhydrides d'acides dicarboxyliques. Dans cette communication, nous nous proposons de décrire la synthèse de quelques nouveaux dérivés de pyridazine en partant de la réaction de l'hydrazine, soit avec le phényl-1 triazole-1,2,3 dicarboxylate de diméthyle (I), soit avec le phényl-3 isoxazole dicarboxylate de diméthyle (XII).

Le phényl-1 triazole-1,2,3 dicarboxylate de diméthyle préparé selon Michael (6) a été converti en dihydrazide II par action de l'hydrazine en milieu alcoolique. La cyclisation de II conduit à la dihydroxy-4,7 phényl-1 triazolo (4,5-*d*) pyridazine (III). Néanmoins, selon la méthode de préparation utilisée, deux modifications solides différentes mais interconvertibles ont été obtenues, lesquelles diffèrent seulement par leur spectre infrarouge (pastilles de KBr).

La pyrolyse de II donne un solide A dont le spectre infrarouge montre des pics à 1 720 et 1 650 cm^{-1} . Le même composé A a été obtenu par acidification de la solution résultant du traitement de II par un large excès d'hydrazine à reflux. En chauffant le dihydrazide II avec une solution d'acide chlorhydrique 2 *N* pendant 4 h au bain-marie, on a obtenu un composé B montrant deux pics à 1 690 et 1 575 cm^{-1} à l'infrarouge. On peut convertir A en B par recristallisation dans eau-dioxane. Une solution de B dans NaOH, acidifiée par HCl, donne naissance au produit A. En solution, A et B montrent des spectres ultraviolets identiques (il est possible que A et B soient deux des formes tautomériques de III). (Voir le Schéma 1.)

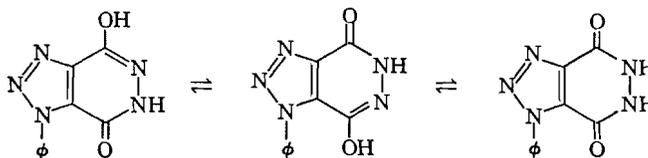


SCHÉMA 1.

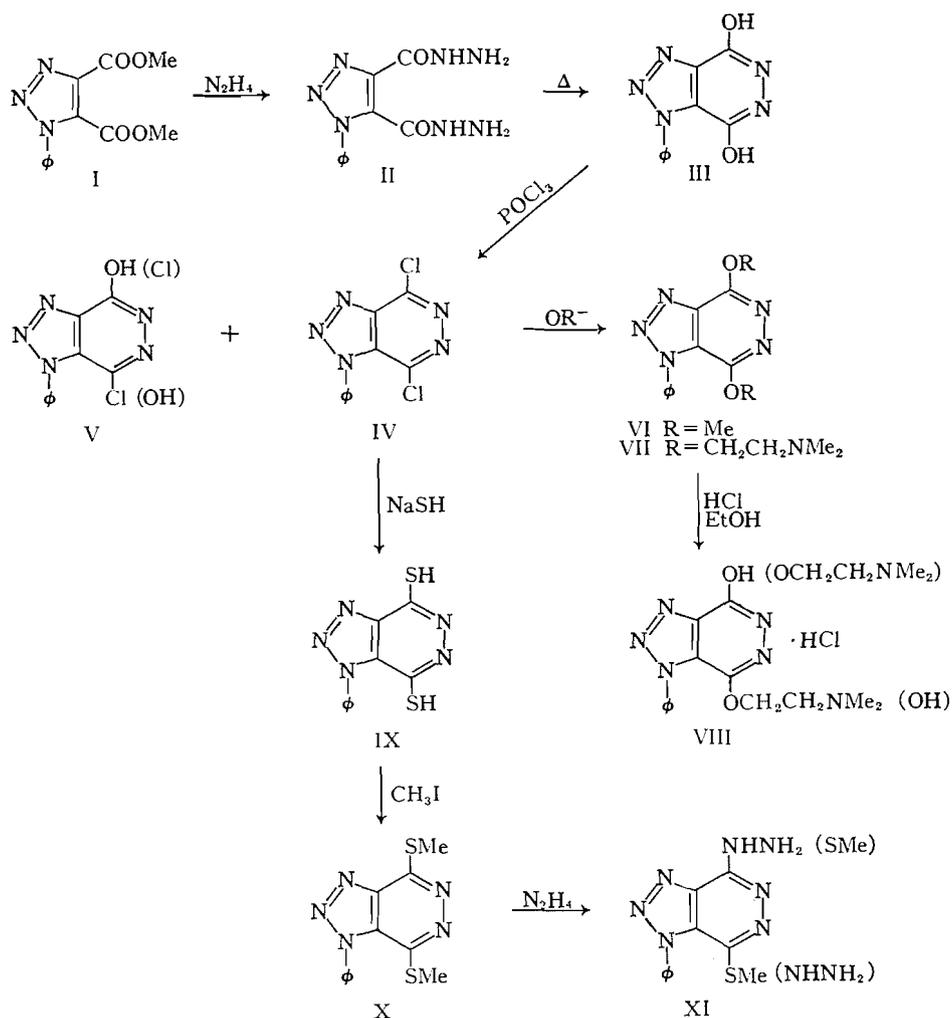
La dihydroxypyridazine III, traitée par POCl_3 , donne le composé dichloré IV ainsi que le composé monochloré V. Le spectre infrarouge de V montre un pic à 1 700 cm^{-1} , indiquant qu'il existe sous la forme cétonique. Aucune absorption dans la région OH n'a été observée. Pour ce dernier composé V nous n'avons pas encore déterminé la position exacte du chlore et du carbonyle. Il convient de noter que le même problème s'est présenté dans le cas des composés VIII, XI, XIII et XVII. En traitant le composé dichloré IV par deux molécules de méthoxide de sodium, on obtient le dérivé VI correspondant. L'action de deux molécules de diméthylaminoéthanolate de sodium sur le composé dichloré IV nous a conduit au

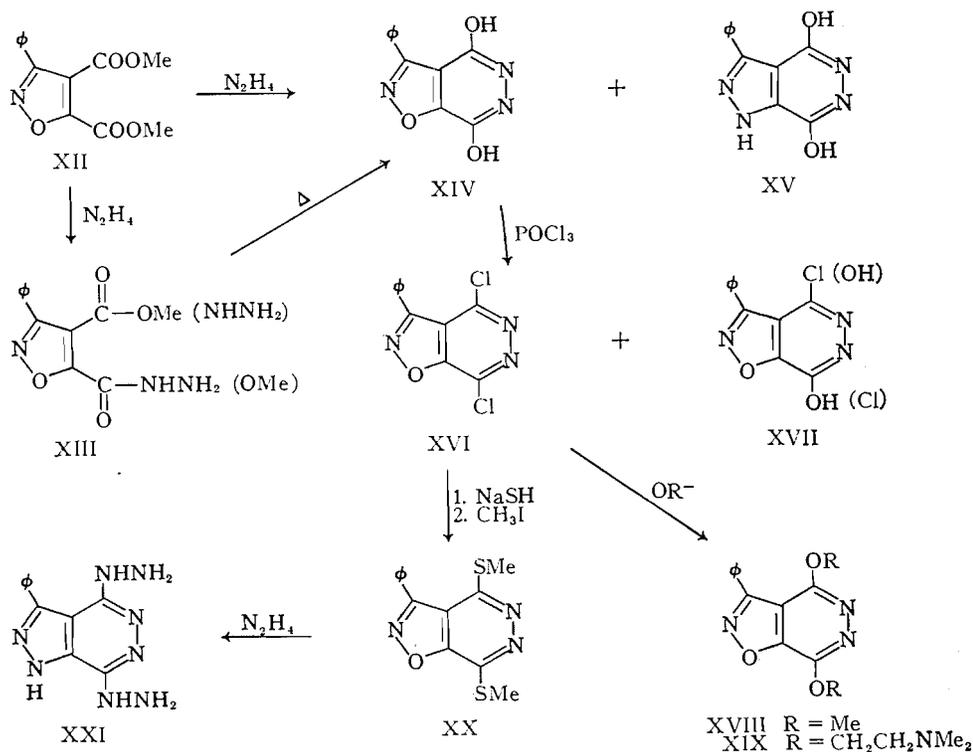
dérivé disubstitué VII. Ce dernier, traité par HCl alcoolique, s'hydrolyse partiellement pour conduire au chlorhydrate du dérivé monosubstitué VIII.

Des tentatives de conversion du composé dichloré IV en composé diaminé ou dihydraziné correspondant, par action d'ammoniac ou d'hydrazine en autoclave, ont échoué. Cependant, IV a été converti en dimercaptan IX, qui à son tour a été méthylé en diméthylmercaptan X. Ce dernier traité par de l'hydrazine en excès a donné naissance au dérivé monohydrazino monométhylmercapto XI.

Toutes ces réactions sont résumées dans le Schéma 2.

Dans le cas des composés dérivés du phényl-3 isoxazole, nous avons suivi une procédure analogue à celle du phényl-1 triazole-1,2,3. Nous avons ainsi préparé les dérivés suivants (voir le Schéma 3): dihydroxy-4,7 phényl-3 isoxazolo (4,5-*d*) pyridazine (XIV), diméthoxy-4,7 phényl-3 isoxazolo (4,5-*d*) pyridazine (XVIII), dichloro-4,7 phényl-3 isoxazolo (4,5-*d*) pyridazine (XVI), chloro-7(4) oxo-4(7) phényl-3 isoxazolo (4,5-*d*) pyridazine (XVII), diméthylmercapto-4,7 phényl-3 isoxazolo (4,5-*d*) pyridazine (XX) et diméthylamino-éthoxy-4,7 phényl-3 isoxazolo (4,5-*d*) pyridazine (XIX).





Il faut, néanmoins, noter quelques différences. Lors de l'action de l'hydrazine sur l'ester méthylique du dicarboxy-4,5 phényl-3 isoxazole (XII), nous avons pu obtenir trois produits différents selon les conditions employées. L'action d'une molécule d'hydrazine sur 1 mole de diester XII conduit, avec un rendement de 40%, au monohydrazide XIII. L'action de deux molécules d'hydrazine sur le diester conduit au dérivé cyclique XIV (40%) plus un dérivé pyrazolique, la dihydroxy-4,7 phényl-3 pyrazolo (4,5-d) pyridazine (XV) (40%). La formation de ce dernier est facilement explicable par hydrazinolyse du dérivé XIV (7). Ici aussi, la pyrolyse du monohydrazide XIII conduit au produit cyclique XIV. Il est à noter que nous n'avons pu obtenir un dihydrazide comme dans le cas des dérivés du phényl-1 triazole-1,2,3 (II).

Autre différence qu'il convient de noter, au cours de la réaction de l'hydrazine sur le diméthylmercaptan XX, nous avons obtenu la dihydrazino-4,7 pyrazolo (4,5-d) pyridazine (XXI), un autre exemple de l'hydrazinolyse du cycle isoxazole.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les microanalyses ont été faites par le Dr. Claude Daesslé, 5757 Decelles, Montréal. Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouges sont mesurés avec un appareil Perkin-Elmer modèle 237 dans du Nujol.

Dicarboxyhydrazide-4,5 phényl-1 triazole-1,2,3 (II)

L'ester diméthylique du dicarboxy-4,5 phényl-1 triazole-1,2,3 (6) (50 g) est mis en suspension dans 200 ml de méthanol et on y ajoute, en agitant, 32 g d'hydrate d'hydrazine à 85%. La réaction est exothermique. On chauffe ensuite la masse pendant 40 min au bain-marie, puis filtre et obtient 46 g (90%) de produit, p.f. 160°.

Anal. Calc. pour C₁₀H₂₂N₇O₂: C, 45.96; H, 4.24; N, 37.53. Trouvé: C, 45.77; H, 3.83; N, 38.15.

Dihydroxy-4,7 phényl-1 triazolo (4,5-d) pyridazine (III)

(a) Le dihydrazide II (10 g) est chauffé pendant 6 h à 240°. On obtient ainsi 8.7 g de produit brut qui, recristallisé dans eau-dioxane plus charbon, donne 6.8 g (75%) de solide, p.f. 310–312°. Infrarouge: 1 720 et 1 650 cm^{-1} .

Le dihydrazide II (5 g) est chauffé à reflux pendant 4 h avec 10 ml d'hydrazine. On laisse refroidir et dilue avec 100 ml d'eau. On acidifie ensuite avec HCl. On obtient ainsi 3.6 g (80%) de solide, p.f. 310–312° (recristallisé dans eau-dioxane). Infrarouge: 1 720 et 1 650 cm^{-1} .

(b) Le dihydrazide II (3 g) est chauffé pendant 4 h avec 25 ml d'HCl 2 N. On obtient ainsi 2.4 g (88%) de solide, p.f. 306–308°. Infrarouge: 1 690 et 1 575 cm^{-1} . Ce dernier produit, recristallisé dans eau-dioxane, donne un point de fusion de 310–312°. Infrarouge: 1 720 et 1 650 cm^{-1} .

Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$: C, 52.40; H, 3.08; N, 30.56. Trouvé: C, 52.48; H, 3.39; N, 30.77.

Dichloro-4,7 phényl-1 triazolo (4,5-d) pyridazine (IV)

La dihydroxy-4,7 phényl-1 triazolo (4,5-d) pyridazine (III) (5 g) est chauffée pendant 6 h à reflux dans 50 ml de POCl_3 . Le tout se dissout. On chasse ensuite POCl_3 sous vide et verse le résidu sur de la glace pilée. On neutralise avec NH_4OH 28%, filtre et recristallise le solide dans l'éthanol. On obtient 2.7 g (50%), p.f. 168–170°.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_5\text{Cl}_2$: C, 45.13; H, 1.89; N, 26.32; Cl, 26.64. Trouvé: C, 45.26; H, 2.03; N, 26.04; Cl, 26.86.

Chloro-4(7) oxo-7(4) phényl-1 dihydro-4,5(6,7) triazolo (4,5-d) pyridazine (V)

En évaporant à sec les eaux-mères alcooliques de recristallisation du composé dichloré IV, on a pu isoler 0.5 g (9%) de V.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_5\text{OCl}$: C, 48.49; H, 2.44; N, 28.28; Cl, 14.31. Trouvé: C, 48.29; H, 2.71; N, 28.57; Cl, 14.16.

Diméthoxy-4,7 phényl-1 triazolo (4,5-d) pyridazine (VI)

Le composé IV (2.65 g) est traité par du méthoxide de sodium (0.5 g de sodium dissout dans 50 ml méthanol) dans la bombe Parr à 120° pendant 6 h. On obtient 2.15 g (68%) de solide après lavage à l'eau bouillante pour éliminer NaCl. Le produit, recristallisé dans eau-dioxane, fond à 195–197°.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 56.02; H, 4.31; N, 27.22. Trouvé: C, 55.77; H, 4.12; N, 27.17.

Bis diméthylaminoéthoxy-4,7 phényl-1 triazolo (4,5-d) pyridazine (VII)

A une solution de 1.80 g de diméthylaminoéthanol, 0.5 g de sodium et 20 ml de xylène, on ajoute 2.65 g de composé dichloré IV. La réaction est exothermique. On reflue pendant 4 h, filtre à chaud le NaCl formé puis chasse le xylène sous vide. Il reste 2.4 g de résine. On chromatographie ces 2.4 g sur une colonne d'alumine et on obtient 1 g d'huile (30%) en éluant avec une solution benzène-éther. Cette huile peu à peu cristallise et fond à 58–61°.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2$: C, 58.20; H, 6.78; N, 26.39. Trouvé: C, 57.73; H, 6.50; N, 26.36.

Une tentative de préparer le chlorhydrate de ce dernier produit nous a amené à un rendement quantitatif de chlorhydrate de diméthylaminoéthoxy-7(4) oxo-4(7) phényl-1 dihydro-4,5(6,7) triazolo (4,5-d) pyridazine (VIII), fondant à 257–258° (recristallisé dans alcool).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_2\text{Cl}$: C, 49.92; H, 5.09; N, 24.95; Cl, 10.52. Trouvé: C, 49.91; H, 5.19; N, 24.90; Cl, 10.32.

Dimercapto-4,7 phényl-1 triazolo (4,5-d) pyridazine (IX)

Le composé dichloré IV (5 g) est agité avec 4 g de NaSH et 40 ml d'éthanol absolu pendant 4 h à température ordinaire. La réaction est exothermique. On étend d'eau, puis acidifie par 4 ml d'HCl concentré. Il se forme un précipité que l'on filtre. On obtient 3.5 g (70%) de composé IX, p.f. 195–198° (recristallisé dans alcool).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5\text{S}_2$: C, 45.96; H, 2.70; N, 26.80. Trouvé: C, 46.32; H, 2.99; N, 26.86.

Diméthylmercapto-4,7 phényl-1 triazolo (4,5-d) pyridazine (X)

Les 3.5 g précédents (IX) sont dissouts dans 50 ml de NaOH 15%. On ajoute 5 ml de CH_3I et agite pendant 2 h à température ordinaire. On chasse le CH_3I sous vide et extrait au chloroforme. On chasse ce dernier et cristallise le solide dans du méthanol. On obtient 2.6 g (70%), p.f. 167–168°.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{S}_2$: C, 49.80; H, 3.83; N, 24.20; S, 22.16. Trouvé: C, 50.07; H, 3.88; N, 24.22; S, 22.38.

Hydrazino-4(7) méthylmercapto-7(4) phényl-1 triazolo (4,5-d) pyridazine (XI)

Le dérivé précédent (X) (1 g) est dissout dans 40 ml d'isopropanol auquel on ajoute 3 ml d'hydrazine 95%. On chauffe pendant 14 h à reflux. Au refroidissement un précipité volumineux se forme. On filtre et on obtient 6 g (66%) de solide, p.f. 210–211° (recristallisé dans isopropanol).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{S}$: C, 48.30; H, 4.05; N, 35.87; S, 11.73. Trouvé: C, 48.41; H, 3.89; N, 36.07; S, 11.87.

Ester méthylique du dicarboxy-4,5 phényl-3 isoxazole (XII)

A une solution étherée comprenant un mélange de 40 g d'ester méthylique du dicarboxy-1,2 acétylène et de 40 g de chlorure de l'acide benzhydroxamique, on ajoute, après avoir refroidi à -5° , 40 g de triéthylamine goutte à goutte en agitant fortement. On filtre le chlorhydrate de triéthylamine et lave ce dernier à l'éther. On sèche le filtrat étheré sur sulfate de sodium et chasse l'éther. On obtient 53 g (72%) d'une huile qui cristallise, p.f. 62–63°.

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{11}NO_5$: C, 59.76; H, 4.24; N, 5.36. Trouvé: C, 59.64; H, 4.24; N, 5.31.

Carboxyhydrazide-4(5) carbométhoxy-5(4) phényl-3 isoxazole (XIII)

Le diester XII (5 g) dissout dans 30 ml d'alcool absolu est chauffé pendant 2 h à reflux avec une solution de 1.2 g d'hydrate d'hydrazine 85% dans 10 ml d'alcool. La solution évaporée à sec, donne 2 g (40%) d'une huile qui cristallise, p.f. 100–101°.

Anal. Calc. pour $C_{12}H_{11}N_3O_4$: C, 55.36; H, 4.74; N, 15.75. Trouvé: C, 55.16; H, 4.24; N, 16.08.

Dihydroxy-4,7 phényl-3 isoxazolo (4,5-d) pyridazine (XIV)

Le diester XII (5 g) dissout dans 30 ml d'alcool absolu est chauffé pendant 45 min avec 3.6 g d'hydrate d'hydrazine 85%. On concentre la solution à moitié, puis refroidit et filtre. On traite le solide par de l'acide chlorhydrique 2 N pendant 1 h au bain-marie. On filtre à froid le solide et on obtient 2.5 g (50%), p.f. 280° (recristallisé dans eau-dioxane).

Anal. Calc. pour $C_{11}H_7N_3O_3$: C, 57.63; H, 3.07; N, 18.34. Trouvé: C, 57.73; H, 3.04; N, 18.19.

Dihydroxy-4,7 phényl-3 pyrazolo (4,5-d) pyridazine (XV)

Le filtrat éthanologique obtenu au cours de la préparation précédente du composé XIV est évaporé à sec. On obtient 2 g (40%) de solide, p.f. $>300^{\circ}$ (recristallisé dans eau-dioxane).

Anal. Calc. pour $C_{11}H_8N_4O_2$: C, 57.89; H, 3.53; N, 24.55. Trouvé: C, 57.53; H, 3.70; N, 24.88.

Dichloro-4,7 phényl-3 isoxazolo (4,5-d) pyridazine (XVI)

On chauffe à reflux 10 g de dérivé XIV dans 100 ml $POCl_3$ pendant 5 h. Puis on chasse le $POCl_3$ sous vide et traite le résidu par de la glace pilée. On neutralise la suspension aqueuse par de l'ammoniaque 28%. On filtre et recristallise dans l'alcool absolu, et on obtient 5 g (45%), p.f. 158–160°.

Anal. Calc. pour $C_{11}H_8N_3OCl_2$: C, 49.65; H, 1.89; N, 15.78; Cl, 26.64. Trouvé: C, 49.58; H, 1.88; N, 16.11; Cl, 27.07.

Chloro-4(7) oxo-7(4) phényl-3 dihydro-6,7(4,5) isoxazolo (4,5-d) pyridazine (XVII)

Des eaux-mères alcooliques du produit précédent (XVI) on a obtenu 2 g (20%) d'un produit fondant à 235°.

Anal. Calc. pour $C_{11}H_8O_2N_3Cl$: C, 53.34; H, 2.44; N, 16.96; Cl, 14.31. Trouvé: C, 53.29; H, 3.02; N, 16.37; Cl, 14.81.

Diméthoxy-4,7 phényl-3 isoxazolo (4,5-d) pyridazine (XVIII)

On chauffe pendant 6 h à 120° dans la bombe Parr un mélange de 2.65 g de produit dichloré XVI et de 0.5 g de sodium dissout dans 50 ml de méthanol. On obtient, après filtration, 2.5 g (90%) de fines aiguilles, p.f. 114–115° (recristallisé dans eau-dioxane).

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{11}O_3N_3$: C, 60.69; H, 4.31; N, 16.33. Trouvé: C, 61.14; H, 4.65; N, 16.12.

Bis diméthylaminoéthoxy-4,7 phényl-3 isoxazolo (4,5-d) pyridazine (XIX)

On dissout 1.5 g de sodium dans un mélange de 5.4 g de diméthylaminoéthanol et de 60 ml de xylène. On y ajoute 7.95 g de composé dichloré XVI et on chauffe le tout à reflux pendant 4 h. On filtre le chlorure de sodium et chasse le xylène sous vide. On obtient 7 g (70%) d'huile qui se solidifie peu à peu, p.f. 52–56°. On a identifié ce produit par son dipicrate, p.f. 157–160° (recristallisé dans eau-dioxane).

Anal. Calc. pour $C_{31}H_{31}N_3O_{17}$: C, 44.86; H, 3.78; N, 18.57. Trouvé: C, 44.70; H, 3.89; N, 18.52.

Diméthylmercapto-4,7 phényl-3 isoxazolo (4,5-d) pyridazine (XX)

On agite à température ordinaire pendant 4 h un mélange de 5 g de produit dichloré XVI, 4 g de sulfhydrate de sodium et 40 ml d'alcool absolu. La réaction est exothermique. On dissout le tout dans une solution d'hydroxyde de sodium 10%, filtre et acidifie la solution. Il se forme un précipité que l'on filtre, dissout dans de l'hydroxyde de sodium 15% et agite pendant 2 h avec 5 ml d'iodure de méthyle. On chasse l'iodure de méthyle sous vide et extrait au chloroforme. On chasse le solvant et recristallise le solide obtenu dans du méthanol. On obtient ainsi 4.4 g (85%), p.f. 134–136°.

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{11}N_3OS_2$: C, 53.95; H, 3.83; N, 14.52. Trouvé: C, 53.69; H, 4.14; N, 14.34.

Dihydrazino-4,7 phényl-3 pyrazolo (4,5-d) pyridazine (XXI)

La diméthylmercapto-4,7 phényl-3 isoxazolo (4,5-d) pyridazine (1 g) est chauffée à reflux pendant 12 h avec 6 ml d'hydrazine (95%) et 15 ml d'isopropanol. Le tout se dissout, puis reprécipite peu à peu. On obtient ainsi 0.6 g (70%), p.f. 265°.

Anal. Calc. pour $C_{11}H_{12}N_8$: C, 51.55; H, 4.71; N, 43.72. Trouvé: C, 51.33; H, 4.98; N, 43.02.

1. F. GROSS, J. DRUEY et R. MEIER. *Experientia*, **6**, 19 (1950).
2. B. N. GRAVES et F. F. YONKMAN. *Federation Proc.* **9**, 265 (1950). J. DRUEY et B. H. RINGIER. *Helv. Chim. Acta*, **34**, 195 (1951).
3. R. G. JONES. *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 159 (1956).
4. R. SEKA et H. PREISSEKER. *Monatsh.* **57**, 71 (1931).
5. M. MALM et R. CASTLE. *J. Heterocyclic Chem.* **1**, 182 (1965).
6. A. MICHAEL. *J. Prakt. Chem.* **2**, 48 (1893).
7. C. MUSANTE et S. FATTUTA. *Gazz. Chim. Ital.* **88**, 879 (1958).

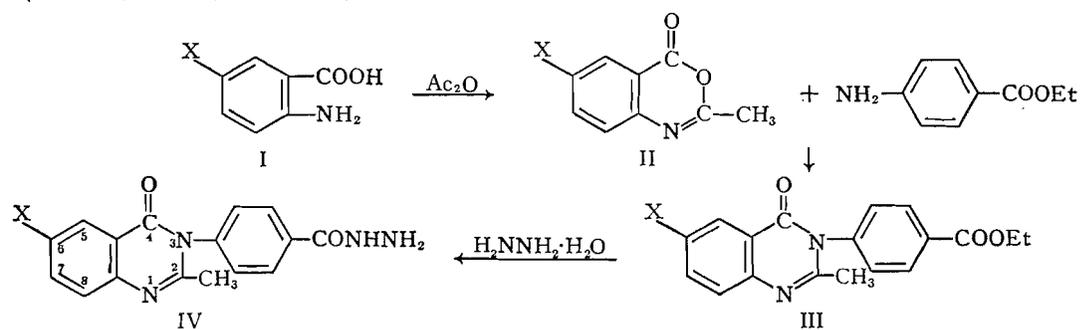
REÇU LE 15 MARS 1966.
RESEARCH LABORATORIES,
FRANK W. HORNER LIMITED,
MONTRÉAL, QUÉBEC.

SYNTHESIS OF QUINAZOLONE HYDRAZIDES AS MONOAMINE OXIDASE INHIBITORS¹

SURENDRA S. PARMAR AND R. C. ARORA

The specific inhibition of monoamine oxidase by the hydrazine derivative iproniazid, 1-isonicotinic acid-2-isopropyl hydrazine, was reported by Zeller *et al.* (1). Monoamine oxidase, an enzyme responsible for oxidative deamination of biologically active amines, is considered to play a role in the activity of the central nervous system, and the inhibitors of this enzyme have been shown to possess pronounced anticonvulsant properties (2). Furthermore, when 2,3-disubstituted quinazolones were investigated (3), 2-methyl-3-*o*-tolyl-4-quinazolone was found to be a potent anticonvulsant, and was superior to sodium phenobarbitone when used against pentylenetetrazole-induced seizures (4). In a continuation of our work on the synthesis of 2,3-disubstituted quinazolones (5), we have synthesized some hydrazides having a quinazolone moiety, with a view to obtaining compounds affecting the activity of the central nervous system. The present study describes the synthesis and the inhibition of the rat liver mitochondrial monoamine oxidase by such hydrazide derivatives. Structure-activity relationships have been examined briefly.

The quinazolone hydrazides have been synthesized according to the following scheme (X = H, Cl, Br, I, or NO₂).



EXPERIMENTAL²

Synthesis of Anthranilic Acids (I)

The various substituted anthranilic acids (I) were synthesized according to the methods reported earlier in the literature. The anthranilic acids used were 5-chloroanthranilic acid (6), 5-bromoanthranilic acid (7), 5-iodoanthranilic acid (8), and 5-nitroanthranilic acid (9); their melting points were found to be identical with those reported earlier.

¹This investigation was supported in part by the State Medical Research Council, Lucknow (U.P.), and the Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi, India. A summary of this work was presented at the 23rd International Congress of Physiological Sciences, Tokyo, Japan, September 1965.

²Melting points were determined in a capillary tube and are corrected.