

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 53–60 (1980)

Pyridazin-Analoga biologisch aktiver Verbindungen, 1. Mitt.

trans-4-Styrylpyridazine¹⁾

Gottfried Heinisch* und Andreas Mayrhofer**

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währingerstraße 10, A-1090 Wien
Eingegangen am 3. April 1979

Ein Verfahren zur rationellen Darstellung C-4-styrylsubstituierter Pyridazine **2**, gekennzeichnet durch Reaktion von 4-Methylpyridazin mit aromatischen Carbaldehyden in DMSO/50 proz. NaOH, wird beschrieben. Einige der neuen Verbindungen zeigen Inhibitoraktivität gegenüber Cholin-Acetyltransferase in vitro.

Pyridazine Analogues of Biologically Active Compounds, I: *trans*-4-Styrylpyridazines¹⁾

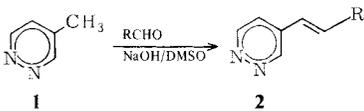
A facile method is reported for the preparation of 4-styrylpyridazines **2**. It involves the reaction of 4-methylpyridazine with aromatic carbaldehydes in DMSO/50 % NaOH. Some of the new compounds inhibit cholin acetyl transferase in vitro.

Im Rahmen von Arbeiten zur Frage, in welcher Weise die biologische Aktivität von Wirkstoffmolekülen bei (formalem) Ersatz eines Azin-Systems durch das 1,2-Diazin-System Veränderungen erfährt, interessierten uns Derivate des 4-Styrylpyridazins u.a. als Aza-Analoga von C-4 styrylsubstituierten Pyridinen, einer infolge selektiver Inhibitoraktivität gegenüber Cholin-Acetyltransferase^{2–7)} bemerkenswerten Substanzklasse. Wir berichten hier über ein rationelles, neues Syntheseverfahren für 4-Styrylpyridazine und über Ergebnisse vorläufiger Untersuchungen der biologischen Aktivität.

Soweit die zugängliche Literatur erkennen läßt, sind bisher nur zwei Verbindungen des Typs **2** dargestellt worden, nämlich **2a** und **2j** · HCl. Man bediente sich dabei der Reaktion von 4-Methylpyridazin (**1**) mit einem Überschuß an aromatischem Carbaldehyd bei Temperaturen > 150°, entweder unter erhöhtem Druck oder unter Anwendung von wasserfreiem Zink(II)-chlorid^{8–10)}. Daß aldolartige Reaktionen in Anwesenheit eines Phasentransfer-Katalysators schon bei Raumtemperatur stattfinden, wurde von *Dryanska* und *Ivanov*¹¹⁾ am Beispiel der Reaktion von 2-Methylbenzoxazol bzw. 2-Methylbenzothiazol mit aromatischen Carbaldehyden gezeigt. Eine Untersuchung der Umsetzung von **1** mit Benzaldehyd, 2-Chlorbenzaldehyd und 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd in Gegenwart von 50 proz. NaOH und Benzyltriethylammoniumchlorid ergab jedoch, daß es auch unter

diesen Bedingungen in beträchtlichem Ausmaß zur Bildung polymerer Produkte kommt und dementsprechend unbefriedigende Ausbeuten an den gewünschten Styrylpyridazin-Derivaten resultieren. Darüber hinaus deutet der Umstand, daß bei Umsetzung von **1** mit 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd als Hauptprodukt die Aldoladditionsverbindung gebildet wird, darauf hin, daß unter diesen Bedingungen nicht zwangsläufig mit Dehydratisierung zu den gesuchten Olefinen gerechnet werden kann.

Ein leistungsfähiges Verfahren zur Synthese von 1-(4-Pyridazinyl)-2-aryl- bzw. heteroarylethenen **2** konnte – ausgehend von der Beobachtung¹², daß Reaktionen vom Aldoltyp auch im Zweiphasensystem Dimethylsulfoxid/50proz. Natronlauge leicht stattfinden – erarbeitet werden.



Wie sich dünnschichtchromatographisch zeigen ließ, ist die Umsetzung von **1** mit äquimolaren Mengen verschiedener aromatischer Carbaldehyde an der Grenzfläche des genannten Zweiphasensystems bei Raumtemperatur schon nach wenigen Stunden beendet. Bildung polymerer Nebenprodukte tritt dabei in der Mehrzahl der Fälle nur in geringem Ausmaß ein, intermediäre Additionsprodukte waren auch mittels DC nicht nachweisbar. Da zudem mit äquimolaren Mengen Carbaldehyd das Auslangen gefunden wird, gestaltet sich die Aufarbeitung der Reaktionsgemische sehr einfach. Meist genügt Verdünnen der Reaktionslösung mit Wasser zur kristallinen Abscheidung der gesuchten Styrylpyridazine, ölig anfallende Produkte können durch Benzolextraktion von Dimethylsulfoxid befreit werden.

Das Verfahren erlaubt auch die Darstellung von 1-(4-Pyridazinyl)-2-heteroarylethenen wie **2o** und **2p**. Keine nennenswerte Umsetzung von **1** zu Aldolreaktionsprodukten erfolgt jedoch unter diesen Bedingungen mit Carbaldehyden π -mangelheteroaromatischer Systeme wie Pyridazin¹³ oder Pyridin. Ebenso wenig erfolgreich waren Kondensationsversuche mit 4-Nitrobenzaldehyd.

Die Strukturen der in Tab. 1 angeführten Verbindungen stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Elementaranalysen, massenspektrometrischer Molekulargewichtsbestimmung (Tab. 2) und den spektroskopischen Daten (Tab. 3). Aus dem Auftreten starker Absorptionssignale zwischen 955 und 990 cm⁻¹ in den IR-Spektren der Verbindungen **2** ließ sich die u.a. auch für die biologische Aktivität bedeutsame¹⁴ trans-Anordnung der Substituenten am Ethen nicht zweifelsfrei feststellen, schon der Pyridazinring selbst weist nämlich in diesem Bereich Absorptionsbanden auf¹⁵. Eine indirekte Beweisführung auf Basis fehlender δ_{C-H} („out of plane“) – Banden cis-substituierter Olefine läßt sich ebensowenig vornehmen, auch in diesem Bereich liefert der Heteroaromat Absorptionssignale¹⁵.

Das Vorliegen der Verbindungen **2a–2g** und **2n–2q** in Form der trans-Isomere ließ sich jedoch eindeutig aus der Größe der Kopplungskonstante ($J = 16$ Hz) im AB-System der

Tab. 1: Dargestellte *trans*-1-(4-Pyridazinyl)-2-aryl- bzw. heteroarylethene 2

| Substanz Nr. | R | Ausb. % | Schmp. ° (krist. aus) bzw. Sdp. °/mbar |
|--------------|-------------------------------------|---------|--|
| 2a | Phenyl ^a | 83 | 64 (THF/Cyclohexan) |
| 2b | 2-Fluorphenyl | 45 | 112–114 (THF/Cyclohexan) |
| 2c | 2-Chlorphenyl ^b | 33 | 66–68 (THF/Cyclohexan) |
| 2d | 3-Chlorphenyl | 35 | 133–135 (Ethanol/Wasser) |
| 2e | 4-Chlorphenyl | 51 | 128 (Ethanol/Wasser) |
| 2f | 3,4-Dichlorphenyl | 11 | 153–155 (THF/Cyclohexan) |
| 2g | 4-Bromphenyl | 55 | 148–150 (Ethanol 50proz.) |
| 2h | 4-Dimethylaminophenyl | 70 | 211–212 (n-Butanol) |
| 2i | 3-Methoxyphenyl ^c | 77 | · HCl : 191–192 (Ethanol absol.) |
| 2j | 4-Methoxyphenyl | 72 | 97–98 (Benzol/Cyclohexan) |
| 2k | 3,4-Methylenedioxyphenyl | 88 | 168–169 (Ethanol) |
| 2l | 2,3-Dimethoxyphenyl | 69 | 87 (THF/Petroleumbenzin 50–75°) |
| 2m | 2,3,4-Trimethoxyphenyl ^c | 95 | · HCl : 182–183 (Ethanol absol.) |
| 2n | 3,4,5-Trimethoxyphenyl ^d | 50 | 145 (Ethanol) |
| 2o | 2-Furyl | 65 | 70 (Wasser) |
| 2p | 2-Thienyl | 48 | 127–128 (Wasser) |
| 2q | 1-Naphthyl | 95 | 200–220/10 ⁻³ mbar · HCl : 199–200 (Wasser) |

^a Die Verbindung ist nach Mischschmp. und IR-Spektrum ident. mit authent. Material¹⁰⁾.

^b Das Rohprodukt wurde vor dem Umkristallisieren im Kugelrohr (170–190°/10⁻³ mbar) destilliert.

^c Die ölig anfallende Substanz zersetzt sich beim Versuch der Destillation auch i. Hochvak.

^d Das Reaktionsgemisch wurde abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit nur 20 ml Eiswasser verdünnt.

Tab. 2: Kennzahlen der *trans*-1-(4-Pyridazinyl)-2-aryl- bzw. heteroarylethene **2**

| Substanz Nr. | Summenformel (Mol.-Masse) | MS: M ⁺ | Analysen | | |
|-----------------|--|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | | Ber.: Gef.: | C | H |
| 2b | C ₁₂ H ₉ N ₂ F (200,2) | 200 | 72,0 | 4,53 | 14,0 |
| | | | 72,2 | 4,59 | 14,0 |
| 2c | C ₁₂ H ₉ N ₂ Cl (216,7) | 216, 218 (3 : 1) | 66,5 | 4,19 | 12,9 |
| | | | 66,4 | 4,27 | 12,8 |
| 2d | C ₁₂ H ₉ N ₂ Cl (216,7) | 216, 218 (3 : 1) | 66,5 | 4,19 | 12,9 |
| | | | 66,3 | 4,27 | 12,8 |
| 2e | C ₁₂ H ₉ N ₂ Cl (216,7) | 216, 218 (3 : 1) | 66,5 | 4,19 | 12,9 |
| | | | 66,4 | 4,28 | 12,8 |
| 2f | C ₁₂ H ₈ N ₂ Cl ₂ (251,1) | 250, 252, 254 (9 : 6 : 1) | — | — | — |
| 2g | C ₁₂ H ₉ N ₂ Br (261,1) | 260, 262 (1 : 1) | 55,2 | 3,47 | 10,7 |
| | | | 54,9 | 3,56 | 10,6 |
| 2h | C ₁₄ H ₁₅ N ₃ (225,3) | 225 | 74,6 | 6,71 | 18,7 |
| | | | 74,6 | 6,79 | 18,5 |
| 2i | C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O (212,3) | 212 | 62,8 ^{a)} | 5,27 ^{a)} | 11,3 ^{a)} |
| | | | 62,7 | 5,33 | 11,1 |
| 2j | C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O (212,3) | 212 | 73,6 | 5,70 | 13,2 |
| | | | 73,5 | 5,82 | 13,0 |
| 2k | C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ (226,2) | 226 | 69,0 | 4,46 | 12,4 |
| | | | 68,9 | 4,59 | 12,1 |
| 2l | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ (242,3) | 242 | 69,4 | 5,82 | 11,6 |
| | | | 69,2 | 5,92 | 11,4 |
| 2m | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ (272,3) | 272 | 58,3 ^{a)} | 5,55 ^{a)} | 9,1 ^{a)} |
| | | | 57,9 | 5,66 | 8,8 |
| 2n | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ (272,3) | 272 | 66,2 | 5,92 | 10,3 |
| | | | 65,9 | 6,09 | 10,1 |
| 2o | C ₁₀ H ₈ N ₂ O (172,2) | 172 | 69,8 | 4,68 | 16,3 |
| | | | 69,7 | 4,74 | 16,2 |
| 2p | C ₁₀ H ₈ N ₂ S (188,2) | 188 | 63,8 | 4,28 | 14,9 |
| | | | 63,6 | 4,31 | 14,9 |
| 2q | C ₁₆ H ₁₂ N ₂ (232,3) | 232 | — | — | — |

^{a)} Analysenwerte des Hydrochlorids

Tab. 3: IR- und ¹H-NMR-Spektren der *trans*-1-(4-Pyridazinyl)-2-aryl- bzw. heteroarylethene 2

| Substanz Nr. | IR (cm ⁻¹) | | H-NMR (δ ppm gegen TMS intern) | |
|-----------------|------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| | ν _{C=C} | δ _{C-H} (out of plane) | H-3 (m, 1H) H-6 (m, 1H) | H-5, Ar-H, Ethen-H (m) |
| 2b | 1635 ^a | 968, 982 | 9,41–9,66 ^c 9,26–9,41 | 6,85–7,77 (7H) |
| 2c | 1630 ^a | 965, 972 | 9,06–9,21 ^c 8,88–9,06 | 6,70–7,92 (7H) |
| 2d | 1640 ^a | 975 | 9,48–9,61 ^c 9,34–9,48 | 6,75–7,58 (7H) |
| 2e | 1637 ^a | 965, 980 | 9,46–9,58 ^c 9,31–9,48 | 6,70–7,59 (7H) |
| 2f | 1640 ^a | 970, 980 | 9,57–9,69 ^c 9,38–9,57 | 6,80–7,78 (6H) |
| 2g | 1638 ^a | 965, 978 | 9,54–9,67 ^c 9,34–9,54 | 6,75–7,68 (7H) |
| 2h | 1630 ^a | 965, 980 | 9,44–9,54 ^c 9,21–9,38 | 6,52–7,55 (7H) |
| 2i | 1640 ^b | 960, 985 | 9,44–9,65 ^c 9,26–9,44 | 6,67–7,60 (7H) |
| 2j | 1630 ^a | 960, 980 | 9,41–9,61 ^c 9,21–9,41 | 6,52–7,67 (7H) |
| 2k | 1643 ^a | 980 | 9,58–9,71 ^d 9,28–9,48 | 6,48–7,82 (6H) |
| 2l | 1632 ^a | 962, 990 | 9,55–9,70 ^c 9,33–9,51 | 6,75–7,98 (6H) |
| 2m | 1630 ^b | 990 | 9,44–9,61 ^c 9,21–9,44 | 6,60–7,90 (5H) |
| 2n | 1640 ^a | 970, 977 | 9,48–9,53 ^c 9,26–9,46 | 6,58–7,52 (5H) |
| 2o | 1640 ^a | 970 | 9,46–9,61 ^c 9,31–9,46 | 6,40–7,55 (6H) |
| 2p | 1630 ^a | 970, 980 | 9,45–9,66 ^c 9,26–9,45 | 6,35–7,80 (6H) |
| 2q | 1630 ^b | 955, 980 | 9,31–9,48 ^c 9,08–9,31 | 6,45–8,18 (10H) |

a) KBr-Preßling b) CHCl₃-Lösung c) CDCl₃-Lösung d) d₆-DMSO-Lösung

olefinischen Protonen ableiten, wenn auch in der Mehrzahl der Fälle nur der Hochfeld-Teil des AB-Systems deutlich vom Multipllett aromatischer Protonen separiert ist. Bei **2h–2m**, wo auch dieser von den Signalgruppen aromatischer Protonen überlagert ist, konnte das Vorliegen der *trans*-Isomere dadurch bewiesen werden, daß die Substanzen in DC-Systemen, in denen die beiden Isomere deutlich unterschiedliche Rf-Werte liefern (Benzol/Ethylacetat 2:1, Benzol/Ethylacetat/Methanol 5:4:1), nur einen Fleck, und zwar jeweils mit dem Rf-Wert des *trans*-Produktes, ergeben. Partielle Isomerisierung zur Erarbeitung der hierfür geeigneten DC-Bedingungen wurde durch fünfständiges Belichten 10^{-3} molarer methanolischer Lösungen mit Tageslicht erzielt.

Orientierende Untersuchungen ergaben, daß keine der Verbindungen **2a–2q** Aktivität gegen P 388 lymphatic leukemia bei Mäusen aufweist. Ebensowenig konnte signifikante antimikrobielle Wirksamkeit festgestellt werden.

Hingegen erwiesen sich von sechs – aufgrund postulierter Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bei analogen Pyridinderivaten^{2,3,6,7} – für die Untersuchungen auf Cholin-Acetyltransferase-Hemmung ausgewählten Substanzen die Verbindungen **2i**, **2q**, **2d** und **2f** als inhibitorisch aktiv. Wie aus Tab. 4 hervorgeht, weisen allerdings nur **2i** und **2q** eine mit den entsprechenden Pyridinderivaten^{2,6} vergleichbare Inhibitoraktivität auf, während bei **2d** und **2f** 50proz. Enzymhemmung erst in 10- bzw. 30-fach höherer Konzentration als bei den Pyridin-Analoga^{4,6} festzustellen ist.

Tab. 4: Inhibitoraktivitäten gegenüber Cholin-Acetyltransferase

| | 2i | 2q | 2d | 2f |
|-------------------|-------------|---------------------|---------------------|-------------|
| I ₅₀ % | 10^{-5} M | $5 \cdot 10^{-5}$ M | $5 \cdot 10^{-5}$ M | 10^{-4} M |

Auffällig erscheint in Anbetracht der postulierten^{2,6} strukturellen Anforderungen für Cholin-Acetyltransferase-Hemmung der Umstand, daß **2a** und **2e** auch in 10^{-2} M Lösung das Enzym nur zu 40 bzw. 30 Prozent hemmen. Ebensowenig aktiv erwiesen sich die Substanzen **2h**, **2o**, **2p**, die Strukturelemente enthalten, über deren Einfluß auf Cholin-Acetyltransferase bisher keine Beobachtungen vorlagen.

Die Selektivität der Enzymhemmung durch **2d**, **2f**, **2i** und **2q** entspricht weitgehend der entsprechender Pyridinderivate, wie aus Untersuchungen der Inhibitoraktivität dieser Verbindungen gegenüber Acetylcholinesterase hervorgeht.

Für Testung auf Hemmung von Cholin-Acetyltransferase und Acetylcholinesterase sind wir Herrn Prof. Dr. E. Wintersberger (Institut für Molekularbiologie der Universität Wien) sehr zu Dank verpflichtet. Untersuchungen auf Anticancer-Aktivität verdanken wir dem National Cancer Institute (Bethesda, Maryland), Untersuchungen im Hinblick auf antimikrobielle Wirksamkeit dem Sandoz Forschungsinstitut (Wien). Für Durchführung der Elementaranalysen danken wir Herrn Dr. J. Zak (Mikrochemisches Laboratorium des Instituts für Physikalische Chemie der Universität Wien).

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler Heizmikroskop, unkorrr.; *IR*: Perkin Elmer 237; $^1\text{H-NMR}$: Varian T 60 (TMS intern); *MS*: Varian-MAT 111. *Dünnschichtchromatogramme* wurden auf DC-Plastikfolien, Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck) ausgeführt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der trans-1-(4-Pyridazinyl)-2-aryl- bzw. heteroaryl-ethene 2

Eine Lösung von 940 mg (10 mmol) **1**⁸⁾ und 10 mmol des entsprechenden Carbaldehyds in 10 ml DMSO wird nach Zusatz von 3 ml 50proz. NaOH so lange bei Raumtemp. geschüttelt, bis die beiden Reaktionspartner im DC (Benzol/Ethylacetat/Methanol 5:4:1) nicht mehr nachzuweisen sind (etwa 5 h.). Das braungefärbte Reaktionsgemisch wird nach Verdünnen mit 100 ml Eiswasser über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt.

Kristallin ausgefallene Produkte werden mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Die Rohprodukte werden aus den in Tab. 1 angeführten Lösungsmitteln umkristallisiert.

Zur Reinigung der ölig anfallenden Substanzen **2f**, **2i**, **2m**, **2q** wird das mit Eiswasser verdünnte Reaktionsgemisch fünfmal mit je 80 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolextrakte werden nach 10maligem Waschen mit je 100 ml Wasser und Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. zur Trockene gebracht.

Die Hydrochloride von **2i**, **2m** und **2q** werden durch Einleiten von HCl in ethanolsche Lösungen, gefolgt von Versetzen mit Diethylether, erhalten.

Phasentransfer-katalysierte Reaktionen von 1 mit Benzaldehyd, 2-Chlorbenzaldehyd und 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd

940 mg (10 mmol) **1**, 10 mmol des entsprechenden Carbaldehyds, 228 mg (1 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid und 3 ml 50proz. NaOH wurden 15 h bei Raumtemp. kräftig gerührt. Nach Verdünnen mit 50 ml Wasser extrahierte man erschöpfend mit Chloroform, trocknete die vereinigten Chloroformauszüge über Natriumsulfat und brachte i. Vak. zur Trockene. Durch Kristallisation aus THF/Cyclohexan erhielt man **2a** in 33proz. Ausb., **2c** in 23proz. Ausb., **2n** wurde durch präparative SC [PSC-Fertigplatten, Kieselgel F₂₅₄ (Fa. Merck), Benzol/Ethylacetat/Methanol 5:4:1] in 21proz. Ausb. erhalten. Aus der Zone mit kleinerem R_f-Wert isolierte man durch Elution mit Methanol:

2-(4-Pyridazinyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethanol

Ockerfarbene Prismen aus Ethanol/Diethylether, Schmp. 155–156°; Ausb. 784 mg (27 % d. Th.). C₁₅H₁₈N₂O₄ (290,3) Ber.: C 62,1 H 6,25 N 9,7; Gef.: C 62,1 H 6,34 N 9,6 – MS (70 eV): m/e = 290 (21 %, M⁺), 272 (8 %, M⁺ – H₂O). – IR (KBr): 3300, 1592, 1507 cm⁻¹. –

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 9,06–9,31 (m, 2H, H-3, H-6), 7,15–7,40 (m, 1H, H-5), 6,50 (s, 2H, arom. H), 4,85 (t, 1H, H–C–OH), 4,47 (s, breit, austb., 1H, H–C–OH), 3,72 (s, 9H, OCH₃), 2,97 (d, 2H, CH₂).

Prüfung auf Inhibition von Cholin-Acetyltransferase

Die Messung der Cholin-Acetyltransferase-Aktivität erfolgte nach der von McCaman und Hunt¹⁶⁾ beschriebenen Methode. **2a**, **2d**, **2e**, **2f**, **2h**, **2i** · HCl, **2o**, **2p**, **2q** · HCl wurden in Form von Lösungen in DMSO zum Einsatz gebracht.

Prüfung auf Inhibition von Acetylcholinesterase

Die Acetylcholinesterase-Aktivität wurde durch Messung der Freisetzung von ^{14}C -Acetat aus ^{14}C -Acetylcholin bestimmt. Die Testmischung war: 10 mM TRIS (pH = 7,9), 50 mM NaCl, 10 mM MgCl_2 und enthielt in einem Gesamtvolumen von $100\ \mu\text{l}$ $1\ \mu\text{C}$ ^{14}C -Acetylcholin und Enzym. Der Inhibitor wurde aus einer 10^{-2}M Stammlösung in DMSO zugesetzt. Nach 15 min Inkubation bei 37° wurde das freigesetzte ^{14}C -Acetat durch Adsorption an DEAE-Cellulosepapier abgetrennt und durch Messung der mit Wasser gewaschenen und getrockneten Filter in einem Scintillationszähler bestimmt.

Literatur

** Teilergebnisse der Dissertation A. Mayrhofer, Wien 1978.

12. Mitt. über Pyridazine; 11. Mitt.: G. Heinisch und I. Kirchner, *Monatsh. Chem.* **110**, 365 (1979).
- J.C. Smith, C.J. Cavallito und F.F. Foldes, *Biochem. Pharmacol.* **16**, 2438 (1967).
- C.J. Cavallito, H.S. Yun, J.C. Smith und F.F. Foldes, *J. Med. Chem.* **12**, 134 (1969).
- C.J. Cavallito, H.S. Yun, T. Kaplan, J.C. Smith und F.F. Foldes, *J. Med. Chem.* **13**, 221 (1970).
- C.J. Cavallito, H.S. Yun, M.L. Edwards und F.F. Foldes, *J. Med. Chem.* **14**, 130 (1971).
- B.R. Baker und R.E. Gibson, *J. Med. Chem.* **14**, 315 (1971).
- B.R. Baker und R.E. Gibson, *J. Med. Chem.* **15**, 639 (1972).
- R. Mizzoni und P. Spoerri, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 2201 (1954).
- H. Perkampus und T. Bluhm, *Tetrahedron* **28**, 2099 (1972).
- G. Heinisch, E. Luszczak und M. Pailer, *Monatsh. Chem.* **104**, 1372 (1973).
- V. Dryanska und C. Ivanov, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3519.
- V. Dryanska und C. Ivanov, *Synthesis* **1976**, 37.
- G. Heinisch und A. Mayrhofer, *Monatsh. Chem.* **108**, 213 (1977).
- H.L. White und C.J. Cavallito, *Biochim. Biophys. Acta* **206**, 242 (1970).
- A. Lenhert und R.N. Castle in „Pyridazines“, R. Castle Ed., S. 11, John Wiley, New York–London–Sidney–Toronto 1973.
- R.E. McCaman und J.M. Hunt, *J. Neurochem.* **12**, 253 (1965).

[Ph 106]