

Literatur

- ** Aus der Dissertation *J. Reinhardt*, Saarbrücken 1981.
- 1 30. Mitt.: J. Knabe und J. Reinhardt, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 706 (1982).
 - 2 G.M. Whitesides und D.W. Lewis, J. Am. Chem. Soc. 92, 6979 (1970); J. Am. Chem. Soc. 93, 5914 (1971).
 - 3 H.L. Goering, J.N. Eikenberry und G.S. Koermer, J. Am. Chem. Soc. 93, 5913 (1971); H.L. Goering, J.N. Eikenberry, G.S. Koermer und C.J. Lattimer, J. Am. Chem. Soc. 96, 1493 (1974).
 - 4 J. Knabe und N. Franz, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 173 (1976).
 - 5 K. Ajisaka, M. Kamisaku und M. Kainosho, Chem. Lett. 1972, 857.
 - 6 C.J. Reich, G.R. Sullivan und H.S. Mosher, Tetrahedron Lett. 1973, 1505.
 - 7 G.R. Sullivan, D. Ciavarella und H.S. Mosher, J. Org. Chem. 39, 2411 (1974).
 - 8 M.D. McCreary, D.W. Lewis, D.L. Wernick und G.M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. 96, 1038 (1974).

[Ph 497]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 778–783 (1982)

Pyridazin-Analoga biologisch aktiver Verbindungen, 2. Mitt.¹⁾²⁾**4-Aryl-pyridazino[4,5-d]pyridazine mit cyclischem Amin-Substituenten an C-1**Norbert Haider³⁾, Gottfried Heinisch^{*)**)} und Ingrid Kirchner⁴⁾

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währingerstraße 10, A-1090 Wien
Eingegangen am 18. September 1981

Die Synthese der Titelverbindungen **6a–f** aus den 1-Chlor-4-aryl-pyridazino[4,5-d]pyridazinen **4a,b** und entsprechenden cyclischen Aminen wird beschrieben. **4a,b** sind aus 4-Aryl-pyridazino[4,5-d]pyridazin-1(2*H*)-onen durch Reaktion mit POCl₃ in Gegenwart von Pyridin in befriedigenden Ausbeuten erhältlich. Einige der neuen Verbindungen zeigen diuretische Aktivität.

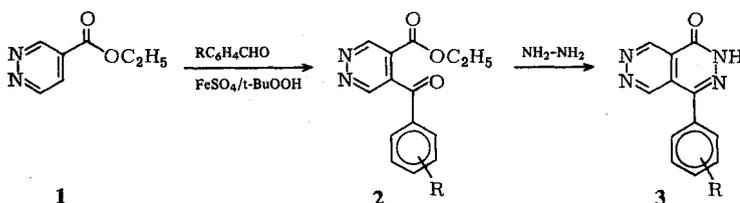
Pyridazine Analogues of Biologically Active Compounds, II: 4-Arylpyridazino[4,5-d]pyridazines with Cyclic Amine Substituents at C-1

Preparation of the title compounds **6a–f** by treatment of the 1-chloro-4-arylpyridazino[4,5-d]pyridazines **4a,b** with various cyclic amines is described. The compounds **4a,b** are obtained in satisfying yields by reaction of 4-arylpyridazino[4,5-d]pyridazin-1(2*H*)-ones with POCl₃ in the presence of pyridine. Some of the new compounds show diuretic activity.

**) Auszugsweise vorgetragen beim Internationalen Pharmazeutischen Symposium Wien, April 1979.

Heterocyclisch anellierte Pyridazine vom Triaza- bzw. Tetraaza-Naphthalin-Typ haben in den letzten Jahren aufgrund diuretischer Aktivität, die bei zahlreichen Vertretern dieser Verbindungs-klasse beobachtet wurde, erhöhte Aufmerksamkeit gefunden⁵⁾. In Anbetracht bisher aufgefundener Struktur-Wirkungsbeziehungen⁶⁾, die ein 2,3,6-Triazanaphthalin-System mit zumindest einem cyclischen Aminsubstituenten im Diazinteil als essentiell erkennen lassen, erschienen nun auch entsprechend substituierte 4-Aryl-pyridazino[4,5-d]pyridazine von Interesse. Hier berichten wir über die Erstdarstellung von Verbindungen des Typs **6**.

Die als Ausgangsmaterialien benötigten 4-Aryl-pyridazino[4,5-d]pyridazin-1(2*H*)one **3** sind, wie in einer früheren Mitt. gezeigt⁷⁾, aus gut zugänglichem Ethyl-4-pyridazincarboxylat (**1**) in zweistufiger Synthese bequem erhältlich (vgl. Schema 1); bei Einsatz entsprechender Carbaldehyde ermöglicht diese Reaktionsfolge weitgehende Variation des Substituenten am Heterocyclus.

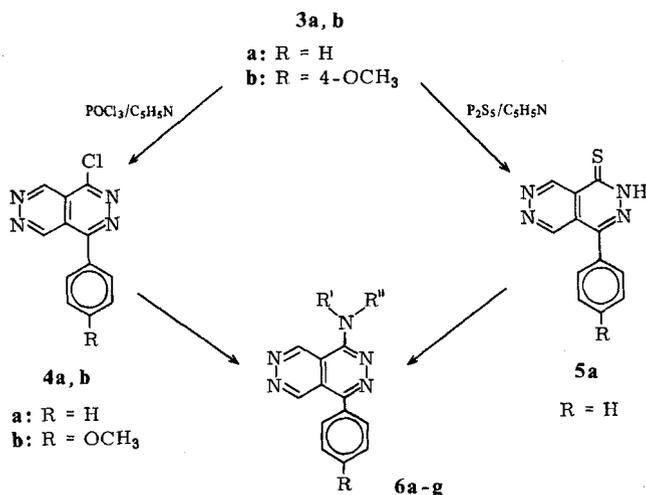


Aufgrund der Mitt. von *Chimichi* und *Nesi*, daß sich **3a** quantitativ über das Thion **5a** in das 1-Hydrazino-Derivat überführen läßt⁸⁾, lag es zunächst nahe, die Einführung von cyclischen Aminsubstituenten über die Thione vorzunehmen. Orientierende Versuche zeigten jedoch, daß beispielsweise **6a** bei Umsetzung von **5a** mit Morpholin nur in mäßiger Ausbeute (< 40 %) resultiert. Darüberhinaus ließ sich unter den in Lit.⁸⁾ angegebenen Bedingungen maximal 70proz. Ausbeute an reinem **5a** erzielen.

Während Hydroxypyridazine mit Phosphoroxchlorid in glatter Reaktion die entsprechenden Chlorderivate liefern⁹⁾, sind Sauerstoff-Funktionen am Pyridazino[4,5-d]pyridazin meist nur in unbefriedigendem Ausmaß gegen Chlor austauschbar¹⁰⁾. Auch **3b** läßt sich – im Einklang mit Befunden an **3a**⁸⁾ – durch mehrstündiges Erhitzen mit Phosphoroxchlorid nur zu etwa 30 % in **4b** überführen; bei Verlängerung der Reaktionsdauer resultieren vermehrt polymere Nebenprodukte. Da auch Chlorierungsversuche mit Dimethylchlormethylenammoniumchlorid¹¹⁾ ohne Erfolg blieben, untersuchten wir Umsetzungen von **3a** und **3b** mit Phosphoroxchlorid in Gegenwart von Basen. Einsatz von Dimethylanilin führte zu nur unwesentlicher Verbesserung der **4a**- bzw. **4b**-Ausbeute (ca. 35 %); durch Pyridinzusatz gelang hingegen eine Steigerung der Ausbeute auf ca. 60 % bei nur einstdg. Reaktionsdauer.

Die angestrebten Verbindungen **6a-f** sind aus **4a** bzw. **4b** glatt zugänglich. Man erhält sie in quantitativen Ausbeuten bei dreistdg. Erhitzen mit überschüssigem sekundären Amin. Die Abtrennung der gebildeten Ammoniumsalze gelingt bei **6a,b,d,f** durch zweimalige Kristallisation, bei **6c** und **6e** durch Extraktion; ohne nennenswerte Substanzverluste gelangt man so zu analysenreinen Produkten. Ebenso glatt verläuft die Umsetzung von **4b** mit Hydrazinhydrat in ethanol. Lösung zu **6g**.

Die Strukturen sämtlicher neuer Verbindungen erscheinen aufgrund von Analysenwerten und spektroskopischen Daten (vgl. Tab. 1) gesichert. Bemerkenswert ist die magnetische Äquivalenz der Protonen an den Kohlenstoffatomen 5 und 8 in den



	R	R'	R''	R	R'	R''
a	H	(CH ₂) ₂ O	(CH ₂) ₂	e	H	(CH ₂) ₅
b	OCH ₃	(CH ₂) ₂ O	(CH ₂) ₂	f	H	(CH ₂) ₄
c	H	(CH ₂) ₂ NH	(CH ₂) ₂	g	OCH ₃	H
d	H	(CH ₂) ₂ NCH ₃	(CH ₂) ₂			NH ₂

Tab. 1: Infrarot- und Protonenresonanzdaten der Pyridazino[4,5-d]pyridazine **6a-g**

Ver- bdg.	IR (cm ⁻¹)		¹ H-NMR (δ ppm)		
	ν _{C≡C}	bzw. ν _{C≡N}	H-5, H-8 (s)	Phenyl-H (m)	
6a	1580(w), 1570(w), 1480(m), 1465(m), 1440(s), 1430(s).		9,80 2H	8,00-7,50 5H	4,30-3,70 m 8H (-CH ₂ -).
6b	1650(w), 1615(m), 1575(w), 1520(w), 1470(w), 1440(s).		9,72 2H	7,65-7,06 4H	4,20-3,57 m 8H (-CH ₂ -); 3,92 s 3H (-OCH ₃).
6c	1585(w), 1575(w), 1485(m), 1440(s).		9,80 2H	7,90-7,50 5H	4,00-3,65 m 4H, 3,40-3,10 m 4H (-CH ₂ -); 1,95 s 1H (>N-H).
6d	1580(w), 1570(w), 1560(w), 1480(m), 1450(s), 1440(s), 1425(s).		9,80 2H	7,90-7,50 5H	3,95-3,70 m 4H, 2,85-2,60 m 4H (-CH ₂ -); 2,45 s 3H (>N-CH ₃).
6e	1580(w), 1570(w), 1480(m), 1460(s), 1440(s), 1430(s).		9,75 2H	7,85-7,50 5H	3,85-3,60 m 4H, 2,05-1,65 m 6H (-CH ₂ -).
6f	1575(s), 1510(s), 1480(s), 1465(s), 1450(s).		9,95 1H 9,70 1H	7,80-7,45 5H	4,20-3,90 m 4H, 2,30-2,05 m 4H (-CH ₂ -).
6g	1630(m), 1610(m), 1560(m), 1515(s).		9,53 1H 9,00 1H	7,49-7,08 4H	3,83 s 3H (-OCH ₃); 3,73-3,03 s (breit) 3H (-NH-NH ₂).

4-Aryl-pyridazino[4,5-d]pyridazinen mit sechsgliedrigem cyclischen Amins substituenten **6a–e**; beim Pyrrolidinoderivat **6f** kommen diese beiden Protonen ebenso wie bei der Hydrazinverbindung **6g** sowie bei **3a, b** erwartungsgemäß bei verschiedenen Frequenzen zur Resonanz. Die unterschiedliche Ringgröße findet auch im C=C- bzw. C=N-Valenzschwingungsbereich der IR-Spektren von **6a–e** und **6f** Ausdruck.

Die bisher vorliegenden Ergebnisse orientierender tierexperimenteller Untersuchungen lassen erkennen, daß einige der neuen Verbindungen in einer Dosierung von 30 mg/kg deutlich ausgeprägte diuretische Aktivität aufweisen. Erwähnenswert erscheint die signifikant erhöhte Natriumausscheidung bei unverändertem Ausmaß der Kaliumexkretion. Über weitergehende Studien dieser Verbindungsklasse wird an anderer Stelle berichtet.

Für Testung der Substanzen auf diuretische Aktivität sind wir Herrn Prof. Dr. M. Hohenegger (Institut für Allgemeine und Experimentelle Pathologie) sehr zu Dank verpflichtet. Frl. U. Burda und Herrn F. Slechta danken wir für Aufnahme der ¹H-NMR- und Massenspektren, Herrn Dr. J. Zak (Institut für Physikalische Chemie) für die Elementaranalysen.

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler Heizmikroskop, unkorrt.; IR: Jasco IRA-1 (KBr-Preßling); ¹H-NMR: Varian EM 390 und Varian T 60 (TMS int.); MS: Varian MAT 111; UV: Beckman-25 Spektrophotometer

4-Phenyl-pyridazino[4,5-d]pyridazin-1(2H)thion (**5a**)

Darstellung entsprechend Lit.⁸⁾ aus 230 mg **3a**⁷⁾. Ausb. nach 3maligem Umkristallisieren aus Ethylacetat 175 mg = 71 % d.Th.; Schmp. >260° (Zers.), [Lit.⁸⁾ Schmp. >260° (Zers.)]; UV (CH₃OH): λ_{max}(log ε) = 254 (4,12), 270 (4,04), 371 nm (4,07) [Lit.⁸⁾: 253 (4,15), 265 (4,08), 370 nm (4,09)].

1-Chlor-4(4-methoxyphenyl)pyridazino[4,5-d]pyridazin (**4b**)

1,78 g (7 mmol) **3b**⁷⁾ werden mit 1,3 ml Pyridin (getrocknet über Molekularsieb 4 Å) und 13 ml POCl₃ unter Feuchtigkeitsausschluß 1 h auf max. 110° (Badtemp.) erhitzt. Nach dem Erkalten wird vorsichtig in 50 g Eiswasser eingerührt und möglichst rasch mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser, mit 1N-NaOH und erneut mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird bei max. 30° i.Vak. zur Trockene eingeengt. Rohausb. 1,49 g = 78 % d.Th.. Durch Sublimation (140°, 10⁻¹ mbar) gefolgt von Kristallisation aus DMSO (über Molekularsieb 4 Å getrocknet) erhält man hellgelbe Kristalle. Schmp. 212–214°; Ausb. 1,17 g = 61 % d.Th.; C₁₃H₉N₄ClO (272,7). Ber.: C 57,3 H 3,33 N 20,6; Gef. C 57,4 H 3,39 N 20,5; Molmasse (ms.) 272, 274 (3:1).

1-Chlor-4-phenyl-pyridazino[4,5-d]pyridazin (**4a**)⁸⁾

Darstellung analog **4b** aus 900 mg **3a**^{7),8)}, Ausb. nach Sublimation (130°, 10⁻¹ mbar) und Kristallisation aus Ethylacetat 550 mg = 57 % d.Th.; Schmp. 175–177° (Lit.⁸⁾ Schmp. 169–170°); UV(CH₃OH): λ_{max}(log ε) = 290 nm (3,96) [Lit.⁸⁾: 297 nm (4,02)].

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der C-1 substituierten

4-Aryl-pyridazino[4,5-d]pyridazine **6a, b, d, e, f**

120 mg (0,5 mmol) **4a** bzw. 135 mg (0,5 mmol) **4b** werden mit 8 ml über Molekularsieb 4 Å

getrocknetem Morpholin bzw. 1-Methyl-piperazin bzw. Piperidin bzw. Pyrrolidin 3 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. zur Trockene werden **6a**, **b**, **d**, **f** durch Umkristallisieren analysenrein erhalten. Der bei **6e** verbleibende Rückstand wird in 30 ml Chloroform gelöst. Zur Entfernung von Piperidin · HCl wäscht man 2mal mit Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird i. Vak. zur Trockene gebracht und umkristallisiert.

1-Morpholino-4-phenyl-pyridazino[4,5-d]pyridazin (6a)

Gelbe Kristalle; Schmp. 212–214° (Ethylacetat); Ausb. quantitativ; C₁₆H₁₅N₅O (293,3). Ber.: C 65,5 H 5,15 N 23,9; Gef.: C 65,7 H 5,25 N 24,0; Molmasse (ms.): 293.

1-Morpholino-4-(4-methoxyphenyl)pyridazino[4,5-d]pyridazin (6b)

Gelbe Kristalle; Schmp. 190–191° (Ethanol); Ausb. quantitativ; C₁₇H₁₇N₅O₂ (323,4). Ber.: C 63,2 H 5,30 N 21,7; Gef.: C 63,0 H 5,50 N 21,4; Molmasse (ms.): 323.

1-(4-Methyl-piperazino)-4-phenyl-pyridazino[4,5-d]pyridazin (6d)

Gelbe Kristalle; Schmp. 185–186° (2-Propanol); Ausb. quantitativ; C₁₇H₁₈N₆ (306,4). Ber.: C 66,7 H 5,92 N 27,4; Gef.: C 66,6 H 5,98 N 27,2; Molmasse (ms.): 306.

1-Piperidino-4-phenyl-pyridazino[4,5-d]pyridazin (6e)

Gelbe Kristalle; Schmp. 181–182° (Ethylacetat); Ausb. quantitativ; C₁₇H₁₇N₅ (291,4). Ber.: C 70,1 H 5,88 N 24,0; Gef.: C 70,0 H 5,92 N 24,0; Molmasse (ms.): 291.

1-Pyrrolidino-4-phenyl-pyridazino[4,5-d]pyridazin (6f)

Gelbe Kristalle; Schmp. 213–214° (Ethylacetat); Ausb. quantitativ; C₁₆H₁₅N₅ (277,3). Ber.: C 69,3 H 5,45 N 25,3; Gef.: C 69,0 H 5,59 N 25,1; Molmasse (ms.): 277.

1-Morpholino-4-phenyl-pyridazino[4,5-d]pyridazin (6a) aus 5a

120 mg (0,5 mmol) **5a** werden mit 8 ml Morpholin (getrocknet über Molekularsieb 4 Å) 3 h zum Rückfluß erhitzt. Das nach Einengen i. Vak. zur Trockene und Kristallisation aus Ethylacetat erhaltene Produkt ist nach Schmp. und IR-Spektrum ident. mit aus **4a** erhaltenem **6a**. Ausb. 59 mg = 40 % d. Th.

1-Piperazino-4-phenyl-pyridazino[4,5-d]pyridazin (6c)

Die Lösung von 220 mg (0,9 mmol) **4a** und 7,0 g (80 mmol) wasserfreiem Piperazin in 25 ml absol. Ethanol wird 3 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. zur Trockene wird in 30 ml Wasser aufgenommen, mit 5 ml 1N-NaOH versetzt und 3mal mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Auszüge werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockene gebracht. Gelbe Kristalle vom Schmp. 186–191° (1-Propanol); Ausb. quantitativ. C₁₆H₁₆N₆ · 1/4H₂O (296,8). Ber.: C 64,7 H 5,60 N 28,3; Gef.: C 64,9 H 5,60 N 28,2; Molmasse (ms.): 292.

1-Hydrazino-4-(4-methoxyphenyl)pyridazino[4,5-d]pyridazin (6g)

270 mg (1 mmol) **4b** werden mit 10 ml 80proz. Hydrazinhydrat in 10 ml Ethanol 2 h zum Rückfluß erhitzt. Die nach Abkühlen ausfallenden rotbraunen Kristalle werden mit 50proz. Ethanol gewaschen. Schmp. 218–220°; Ausb. quantitativ. C₁₃H₁₂N₆O (268,3). Molmasse (ms.): 268.

Literatur

- 1 1. Mitt.: G. Heinisch und A. Mayrhofer, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 53 (1980).
- 2 Gilt als 16. Mitt. über Pyridazine; 15. Mitt.: F. Heresch, G. Allmaier und G. Heinisch, J. Heterocycl. Chem. 18, 255 (1981).
- 3 Aus der Diplomarbeit N. Haider, Wien 1980.
- 4 Teilergebnisse der Dissertation I. Kirchner, Wien 1979.
- 5 a) zum Chemismus vgl.: K. Omura, N. Tada, M. Tomimoto, Y. Usui, Y. Oka und S. Yurugi, Chem. Pharm. Bull. 24, 2699 (1976) und dort zit. Lit. b) zur Pharmakodynamik vgl.: M. Shida, K. Nishikawa und S. Kikuchi, Arzneim. Forsch. 29, 807 (1979) und dort zit. Lit. c) zur Pharmakokinetik vgl.: M. Kuwayama, S. Miyake, K. Omura und K. Itakura, Chem. Pharm. Bull. 27, 1544 (1979).
- 6 K. Nishikawa, H. Shimakawa, Y. Inada, Y. Shibouta, S. Kikuchi, S. Yurugi und Y. Oka, Chem. Pharm. Bull. 24, 2057 (1976).
- 7 G. Heinisch und I. Kirchner, Monatsh. Chem. 110, 365 (1979).
- 8 S. Chimichi und R. Nesi, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1979, 2215.
- 9 D. Aldous und R. Castle in Pyridazines, R. Castle Ed., S. 221, John Wiley and Sons, New York - London - Sydney - Toronto 1973.
- 10 L. Di Stefano und R. Castle, J. Heterocycl. Chem. 5, 53 (1968); G. Adembri, F. De Sio, R. Nesi und M. Scotton, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1972, 953; G. Adembri, F. De Sio, R. Nesi und M. Scotton, J. Chem. Soc. (C) 1968, 2857.
- 11 J. Žemlička, J. Smrt und F. Šorm, Tetrahedron Lett. 1962, 397; H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid und H. Zollinger, Helv. Chim. Acta 42, 1653 (1959); H. Eilingsfeld, M. Seefelder und H. Weidinger, Angew. Chem. 22, 836 (1960).

[Ph 498]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 783-790 (1982)

Reaktionen von 2-Benzoylacetamidin mit 1,3-Dicarbonylverbindungen

Monica Söllhuber-Kretzer** und Reinhard Troschütz*

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich
Eingegangen am 22. September 1981

2-Benzoylacetamidin (**1**) kondensiert mit Malondialdehyd-Derivaten und 1,3-Ketoaldehyden zu 2-Amino-3-pyridyl-phenylketonen. Aus **1** und 1,3-Diketonen entstehen 2-Phenacylpyrimidine, die in Lösung als chelatisierte Enole vorliegen.

Reactions of 2-Benzoylacetamide with 1,3-Dicarbonyl Compounds

The condensation of 2-benzoylacetamide (**1**) with derivatives of malondialdehyde and 1,3-ketoaldehydes yields 2-amino-3-pyridylphenyl ketones. 1,3-Diketones and **1** cyclize to give 2-phenacyl-pyrimidines which in solution exist as chelated enols.

** M. Söllhuber-Kretzer, Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid, dankt dem DAAD für die Gewährung eines einjährigen Stipendiums.