

Synthese neuer potentiell analgetisch bzw. antibiotisch wirksamer Pyridazino[4,3-e][1,3]oxazinone und Pyrimido[4,5-c]pyridazinone

Walter Ried* und Thomas A. Eichhorn¹⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt, Laboratorium Niederrad, Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt/Main 70

Eingegangen am 18. Januar 1988

Die Carboximidoylchloride **1a-d** werden mit Wasser bzw. N-Nucleophilen zu den Harnstoffen **6a-d** und **7a-c** bzw. zu den Guanidinen **9a-d** – **15a-d** sowie zu den 1,2,4-Oxadiazolen **18a-d** umgesetzt. **14a-d** und **15a-d** werden in die 1,2,4-Triazole **16a-d** und **17a-d** umgewandelt. **6a-c** sowie **10a-d** und **11a-d** lassen sich zu den im Titel genannten Pyridazino[4,3-e][1,3]oxazin-5-onen **8a-c** bzw. Pyrimido[4,5-c]pyridazin-5(8H)-onen **19a-d** und **20a-d** cyclisieren.

Synthesis of New Potentially Analgesically and Antibiotically Active Pyridazino[4,3-e][1,3]oxazinones and Pyrimido[4,5-c]pyridazinones

The carboximidoylchlorides **1a-d** react with water and N-nucleophiles to the ureas **6a-d** and **7a-c** resp., to the guanidines **9a-d** – **15a-d**, and to the 1,2,4-oxadiazoles **18a-d**. **14a-d** and **15a-d** were converted into the 1,2,4-triazoles **16a-d** and **17a-d**. **6a-c** as well as **10a-d** and **11a-d** can be cyclized to the title pyridazino[4,3-e][1,3]oxazin-5-ones **8a-c** and to the pyrimido[4,5-c]pyridazin-5(8H)-ones **19a-d** and **20a-d**.

Pyrimido[4,5-c]pyridazine²⁾ besitzen als Deaza-Analoga zum Ringsystem von Fervenuin, Toxoflavin³⁾ und Reumycin⁴⁾ sowie aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit den Pterinen pharmakologisches Interesse.

Ausgehend von den neuen Carboximidoylchloriden **1a-d** konnten wir auf einfache Weise neue Vertreter dieser Substanzklasse synthetisieren. Ebenso gelang es, neue Pyridazino[4,3-e][1,3]oxazinone darzustellen.

Die Carboximidoylchloride (Chlorformamidine) **1a-d** und **2a-d** werden durch Umsetzung der entspr. heteroaromatischen Säurechloride **3a** und **3b**⁵⁾ mit den Dialkylcyanamiden **4a-d** erhalten. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen⁶⁾ über die Darstellung von Chlorformamidinen aus Benzoylchloriden erreicht man nur durch Arbeiten in unpolaren Lösungsmitteln gute Ausbeuten. Die neuen Chlorformamidine **1a-d** und **2c** sind farblose kristalline Feststoffe, die sehr hydrolyseempfindlich sind.

Die Carboximidoylchloride **2a, b** und **2d** konnten nicht kristallin erhalten werden. Zur Charakterisierung dienen die Folgeprodukte **5a, b** und **5d**. **5c** wird aus **2c** in analoger Weise gewonnen.

Das Reaktionsverhalten der neuen Chlorformamidine wurde an den Verbindungen **1a-d** untersucht. Eine Übersicht über die durchgeführten Umsetzungen gibt das Schema 2.

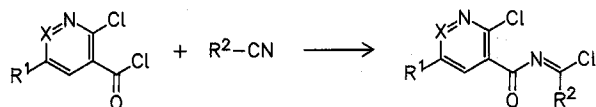
So führt die Reaktion von **1a-d** mit äquimolaren Mengen Wasser bei Raumtemp. zu den Harnstoffen **6a-d**. Die Struktur von **6a-d** wird durch das Auftreten einer zweiten C=O-Valenzschwingungsbande im IR-Spektrum bestätigt. Arbeitet man bei höheren Temp. und mit Wasser im Überschuß, gewinnt man die entspr. Hydroxyderivate **7a-c**. **1d** ließ sich unter Rückfluß in einem Gemisch aus THF und wäßriger Kaliumcarbonat-Lösung nur zu **6d** umwandeln. **6a-d** und **7a-c** fallen als farblose Feststoffe an.

Die Verbindungen **6a-c** eröffnen einen Zugang zum Ringsystem der Pyridazino[4,3-e][1,3]oxazinone. Diese sind von Interesse, da die antiinflammatorische und analgetische Wirkung von Pyridazino[4,5-b][1,4]oxazinonen⁷⁾ bekannt ist. Erhitzt man **6a-c** ohne Lösungsmittel über ihren Schmelzpunkt hinaus, so findet Ringschluß zu den entspr. 3-Chlor-7-dialkylaminopyridazino[4,3-e][1,3]oxazin-5-onen **8a-c** statt. **8a-c** sind farblose kristalline Substanzen. Bei der Thermolyse von **6d** trat weitgehend Zersetzung auf.

Die Chlorformamidine **1a-d** reagieren glatt auch mit N-Nucleophilen. So erhält man durch Reaktion mit Ammoniak, prim. Aminen sowie Hydrazin und Methylhydrazin die Guanidine **9a-d** – **15a-d**. **14a-d** und **15a-d** lassen sich in die 1,2,4-Triazole **16a-d** und **17a-d** umwandeln. Ein offenkettiges Zwischenprodukt konnte bei der Umsetzung von **1a-d** mit Hydroxylamin zu den Oxadiazolen **18a-d** nicht isoliert werden.

Einen Zugang zum System der Pyrimido[4,5-c]pyridazine sollte die Cyclisierung der Amidine **10a-d** und **11a-d** ermöglichen. In der Tat konnten wir mit starken Basen wie Kaliumtert.-butylat oder Natriumhydrid in THF den Ringschluß zu den 8-Alkyl-7-dialkylaminopyrimido[4,5-c]pyridazin-5(8H)-onen **19a-d** und **20a-d** erreichen, die als farblose kristalline Substanzen erhalten werden.

Die Strukturen aller beschriebenen Verbindungen stehen in Übereinstimmung mit den spektroskopischen Daten.

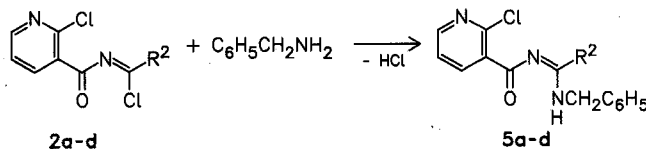


3a: X = N, R¹ = Cl **4a-d**

3b: X = CH, R¹ = H

1a-d: X = N, R¹ = Cl

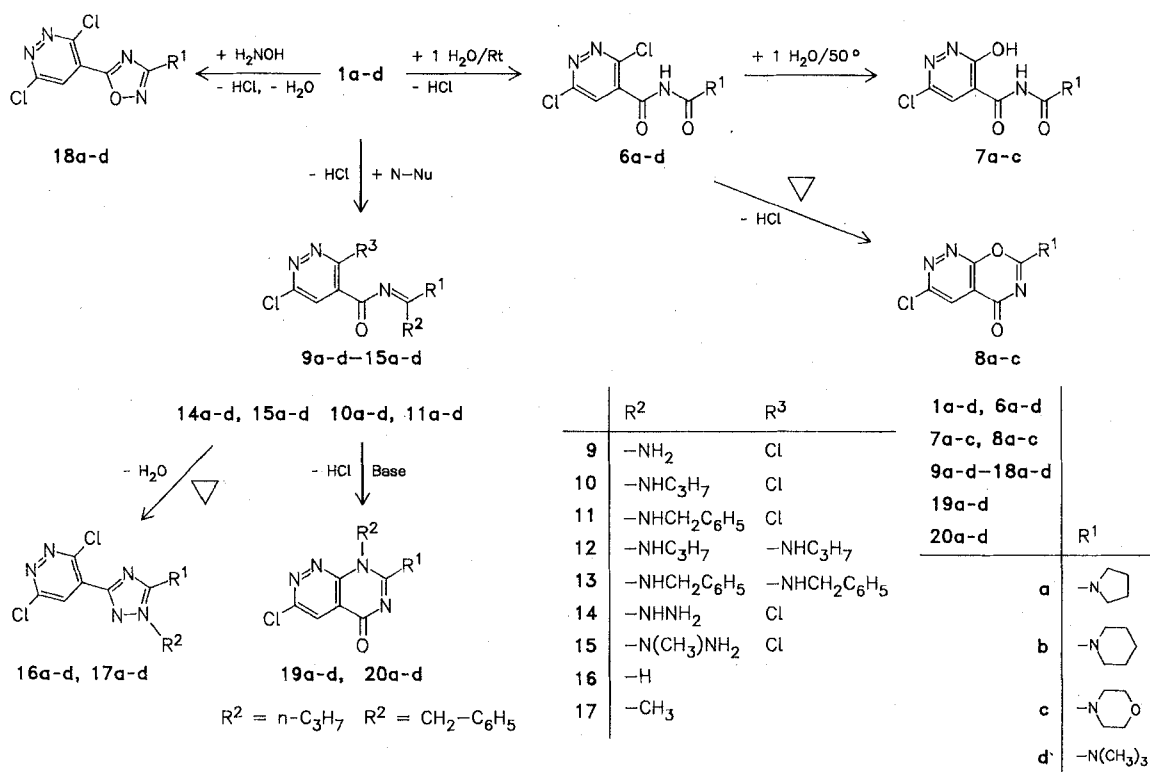
2a-d: X = CH, R¹ = H



2a-d

5a-d

1a-d, 2a-d				
4a-d, 5a-d	a	b	c	d
				



Wir danken der Degussa AG und der Cassella AG für Chemikalien-spenden, dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Gallenkamp Melting Point Apparatus. – IR-Spektren (KBr): Perkin-Elmer 398. – ¹H-NMR-Spektren (TMS als innerer Standard): Varian EM 360 (60 MHz), Bruker WM 300 (270 MHz). Falls nicht anders angegeben, handelt es sich um 60-MHz-Spektren. – Elementaranalysen: Heraeus CHN-Rapid. – Säulenchromatographie: Kieselgel 60 Ma-

cherey-Nagel, 0.063–0.2 mm. – Im folgenden steht Essigester für Essigsäureethylester und Ether für Diethylether.

3,6-Dichlor-4-pyridazincarbonsäurechlorid (3a)

3,6-Dichlor-4-pyridazincarbonsäure wurde nach Heinisch⁸⁾ hergestellt. Dabei ist auf gute Durchmischung und Kühlung besonders zu achten. Zur Darstellung des Säurechlorids werden 77.19 g (0.40 mol) Säure in 300 ml SOCl₂ und 1 ml DMF unter Rückfluß erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nach dem Entfernen des überschüssigen SOCl₂ i. Vak. wird 3a bei 110 °C/10 Torr destilliert. Ausb. 76.11 g (90 %). 3a kann im Kühlschrank unter Feuchtigkeitsausschluß problemlos aufbewahrt werden.

Tab. 1: Experimentelle Daten der Chlorformamidine 1a–d und 2c sowie der Verbindungen 5a–d

Nr.	Name	Schmp. (°C) (% Ausbeute)	Summenformel (Molmasse)	C	Analyse H N
1a	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-1-pyrrolidincarboximidoylchlorid	84 (90)	C ₁₀ H ₉ Cl ₃ N ₄ O (307.6)	Ber. 39.0 Gef. 39.3	2.95 18.2 2.95 18.3
1b	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-1-piperidincarboximidoylchlorid	80–81 (93)	C ₁₁ H ₁₁ Cl ₃ N ₄ O (321.6)	Ber. 41.1 Gef. 40.8	3.45 17.4 3.71 17.1
1c	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-4-morpholincarboximidoylchlorid	73 (85)	C ₁₀ H ₉ Cl ₃ N ₄ O ₂ (323.6)	Ber. 37.1 Gef. 37.2	2.80 17.3 3.04 17.1
1d	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-dimethylaminoformimidoylchlorid	97 (92)	C ₈ H ₇ Cl ₃ N ₄ O (281.5)	Ber. 34.1 Gef. 34.0	2.51 19.9 2.57 19.7
2c	N-(2-Chlornicotinoyl)-4-morpholin-carboximidoylchlorid	84 (70)	C ₁₁ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ (288.1)	Ber. 45.8 Gef. 45.9	3.85 14.6 3.94 14.6
5a	N-Benzyl-N'-(2-chlornicotinoyl)-1-pyrrolidincarboxamidin	198–200 (45)	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄ O (342.8)	Ber. 63.1 Gef. 63.0	5.59 16.3 5.48 16.2
5b	N-Benzyl-N'-(2-chlornicotinoyl)-1-piperidincarboxamidin	176 (58)	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₄ O (356.8)	Ber. 64.0 Gef. 64.2	5.93 15.7 5.73 15.5
5c	N-Benzyl-N'-(2-chlornicotinoyl)-4-morpholincarboxamidin	147–148 (56)	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ (358.8)	Ber. 60.2 Gef. 60.2	5.34 15.6 5.33 15.5
5d	N-Benzyl-N'-(2-chlornicotinoyl)-N'',N'''-dimethylguanidin	158 (34)	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₄ O (316.8)	Ber. 60.6 Gef. 60.6	5.41 17.7 5.37 17.9

Tab. 2: Experimentelle Daten der Verbindungen 6a-d-20a-d

Nr.	Name	Schmp. (°C) (% Ausbeute)	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
				C	H	N
6a	3,6-Dichlor-N-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-4-pyridazincarboxamid	121–123 (75)	C ₁₀ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ (289.1)	Ber. 41.5 Gef. 41.6	3.49 3.74	19.4 19.1
6b	3,6-Dichlor-N-(1-piperidinylcarbonyl)-4-pyridazincarboxamid	124–126 (63)	C ₁₁ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ (303.1)	Ber. 43.6 Gef. 43.7	3.99 4.01	18.5 18.7
6c	3,6-Dichlor-N-(4-morpholinylcarbonyl)-4-pyridazincarboxamid	115–116 (65)	C ₁₀ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₃ (305.1)	Ber. 39.4 Gef. 39.6	3.30 3.34	18.4 18.1
6d	3,6-Dichlor-N-(dimethylcarbamoyl)-4-pyridazincarboxamid	178 (68)	C ₈ H ₈ Cl ₂ N ₄ O ₂ (263.1)	Ber. 36.5 Gef. 36.4	3.07 3.02	21.3 21.1
7a	6-Chlor-3-hydroxy-N-1-pyrrolidinylcarbonyl-4-pyridazincarboxamid	185 (75)	C ₁₀ H ₁₁ ClN ₄ O ₃ (270.7)	Ber. 44.4 Gef. 44.3	4.10 4.02	20.7 20.5
7b	6-Chlor-3-hydroxy-N-(1-piperidinylcarbonyl)-4-pyridazincarboxamid	225 (85)	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₄ O ₃ (284.7)	Ber. 46.4 Gef. 46.1	4.60 4.47	19.7 19.5
7c	6-Chlor-3-hydroxy-N-(4-morpholinylcarbonyl)-4-pyridazincarboxamid	188–190 (86)	C ₁₀ H ₁₁ ClN ₄ O ₄ (286.7)	Ber. 41.9 Gef. 41.7	3.87 4.20	19.5 19.2
8a	3-Chlor-7-pyrrolidino-5H-pyridazino[4,3-e][1,3]oxazin-5-on	221 (75)	C ₁₀ H ₉ ClN ₄ O ₂ (252.7)	Ber. 47.5 Gef. 47.4	3.59 3.74	22.2 22.0
8b	3-Chlor-7-piperidino-5H-pyridazino[4,3-e][1,3]oxazin-5-on	164 (68)	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₄ O ₂ (266.7)	Ber. 49.5 Gef. 49.6	4.16 4.02	21.0 20.8
8c	3-Chlor-7-morpholino-5H-pyridazino[4,3-e][1,3]oxazin-5-on	199–200 (68)	C ₁₀ H ₉ ClN ₄ O ₃ (268.7)	Ber. 44.7 Gef. 44.9	3.38 3.65	20.8 20.6
9a	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-1-pyrrolidincarboxamidin	190 (Zers.) (76)	C ₁₀ H ₁₁ Cl ₂ N ₅ O (288.1)	Ber. 41.7 Gef. 41.5	3.85 3.97	24.3 24.0
9b	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-1-piperidincarboxamidin	179 (Zers.) (57)	C ₁₁ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ O (302.2)	Ber. 43.7 Gef. 43.5	4.34 4.42	23.2 23.0
9c	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-4-morpholincarboxamidin	191 (Zers.) (65)	C ₁₀ H ₁₁ Cl ₂ N ₅ O ₂ (304.1)	Ber. 39.4 Gef. 39.6	3.62 3.70	23.0 22.8
9d	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-N'-dimethylharnstoff	185 (Zers.) (68)	C ₈ H ₉ Cl ₂ N ₅ O (262.1)	Ber. 36.7 Gef. 36.4	3.46 3.60	26.7 26.7
10a	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-N'-propyl-1-pyrrolidincarboxamidin	173 (85)	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O (330.2)	Ber. 47.3 Gef. 47.0	5.19 5.13	21.2 21.1
10b	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-N'-propyl-1-piperidincarboxamidin	155 (72)	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ O (344.3)	Ber. 48.8 Gef. 48.9	5.56 5.57	20.3 20.2
10c	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-N'-propyl-14-morpholincarboxamidin	173 (92)	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O ₂ (346.2)	Ber. 45.1 Gef. 45.0	4.95 4.94	20.2 20.1
10d	2-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-1-dimethyl-3-propylguanidin	141 (75)	C ₁₁ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ O (304.2)	Ber. 43.4 Gef. 43.5	4.97 5.05	23.0 23.0
11a	N-Benzyl-N'-(3,6-dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-1-pyrrolidincarboxamidin	176 (63)	C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O (378.3)	Ber. 54.0 Gef. 54.2	4.53 4.64	18.5 18.3
11b	N-Benzyl-N'-(3,6-dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-1-piperidincarboxamidin	170 (78)	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ O (392.3)	Ber. 55.1 Gef. 55.2	4.88 4.98	17.8 17.8
11c	N-Benzyl-N'-(3,6-dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-4-morpholincarboxamidin	157–158 (57)	C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O ₂ (394.3)	Ber. 51.8 Gef. 51.8	4.35 4.59	17.8 17.6
11d	N-Benzyl-N'-(3,6-dichlorpyridazinylcarbonyl)-N'',N''-dimethylguanidin	178 (71)	C ₁₅ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ O (352.2)	Ber. 51.1 Gef. 51.0	4.29 4.19	19.9 19.9
12a	N-(6-Chlor-3-propylamino-4-pyridazinylcarbonyl)-N'-propyl-1-pyrrolidincarboxamidin	195 (65)	C ₁₆ H ₂₅ ClN ₆ O (352.9)	Ber. 54.4 Gef. 54.2	7.14 7.12	23.8 23.7
12b	N-(6-Chlor-3-propylamino-4-pyridazinylcarbonyl)-N'-propyl-1-piperidincarboxamidin	166 (59)	C ₁₇ H ₂₇ ClN ₆ O*1H ₂ O (384.9)	Ber. 53.0 Gef. 53.3	7.59 7.80	21.8 22.1
12c	N-(6-Chlor-3-propylamino-4-pyridazinylcarbonyl)-N'-propyl-4-morpholincarboxamidin	174 (69)	C ₁₆ H ₂₅ ClN ₆ O ₂ (368.9)	Ber. 52.1 Gef. 52.0	6.83 6.63	22.8 22.6
12d	N-(6-Chlor-3-propylamino-4-pyridazinylcarbonyl)-N',N'-dimethyl-N''-propylguanidin	169 (65)	C ₁₄ H ₂₃ ClN ₆ O (326.8)	Ber. 51.4 Gef. 51.3	7.09 6.94	25.7 25.7
13a	N-Benzyl-N'-(3-benzylamino-6-chlor-4-pyridazinylcarbonyl)-1-pyrrolidincarboxamidin	217 (75)	C ₂₄ H ₂₅ ClN ₆ O (449.0)	Ber. 64.2 Gef. 64.0	5.61 5.46	18.7 18.5
13b	N-Benzyl-N'-(3-benzylamino-6-chlor-4-pyridazinylcarbonyl)-1-piperidincarboxamidin	174 (55)	C ₂₅ H ₂₇ ClN ₆ O (463.0)	Ber. 64.8 Gef. 64.6	5.88 5.78	18.1 18.0

Fortsetzung Tab. 2

Nr.	Name	Schmp. (°C) (% Ausbeute)	Summenformel (Molmasse)		C	Analyse H	N
13c	N-Benzyl-N'-(3-benzylamino-6-chlor-4-pyridazinylcarbonyl)-4-morpholin-carboxamidin	201 (72)	C ₂₄ H ₂₅ ClN ₆ O ₂ (464.9)	Ber. Gef.	62.0 62.0	5.42 5.52	18.1 18.3
13d	N-Benzyl-N'-(3-benzylamino-6-chlor-4-pyridazinylcarbonyl)-NN'',N''-dimethyl-guanidin	170 (68)	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₆ O (422.9)	Ber. Gef.	62.5 62.3	5.48 5.57	19.9 20.0
14a	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-1-pyrrolidincarboxamidrazon	184 (84)	C ₁₀ H ₁₂ Cl ₂ N ₆ O (303.1)	Ber. Gef.	39.6 39.5	3.99 3.78	27.7 27.4
14b	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-1-piperidincarboxamidrazon	166 (71)	C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ N ₆ O (317.2)	Ber. Gef.	41.7 41.4	4.45 4.59	26.5 26.4
14c	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-4-morpholincarboxamidrazon	208 (89)	C ₁₀ H ₁₂ Cl ₂ N ₆ O ₂ * 1/2 H ₂ O (328.2)	Ber. Gef.	36.6 36.8	3.99 4.26	25.6 25.3
14d	N-Amino-N'-(3,6-dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-N'',N''-dimethylguanidin	170 (87)	C ₈ H ₁₀ Cl ₂ N ₆ O (277.1)	Ber. Gef.	34.7 34.5	3.64 3.87	30.3 30.2
15a	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-N ¹ -methyl-1-pyrrolidincarboximidsäurehydrazid	198 (62)	C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ N ₆ O * 1/2 H ₂ O (326.2)	Ber. Gef.	40.5 40.8	4.63 4.35	25.8 25.5
15b	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-N ¹ -methyl-1-piperidincarboximidsäurehydrazid	142 (65)	C ₁₂ H ₁₆ Cl ₂ N ₆ O (331.2)	Ber. Gef.	43.5 43.4	4.87 4.84	25.4 25.1
15c	N-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-N ¹ -methyl-4-morpholincarboximidsäurehydrazid	147 (62)	C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ N ₆ O ₂ * 1/2 H ₂ O (342.2)	Ber. Gef.	38.6 38.6	4.42 4.59	24.6 24.7
15d	N-Amino-N'-(3,6-Dichlor-4-pyridazinylcarbonyl)-N'',N''-dimethyl-N-methylguanidin	167 (59)	C ₉ H ₁₂ Cl ₂ N ₆ O (291.1)	Ber. Gef.	37.1 37.1	4.15 4.32	28.9 28.6
16a	3-(3,6-Dichlor-4-pyridazinyl)-5-pyrrolidino-1,2,4-triazol	254 (65)	C ₁₀ H ₁₀ Cl ₂ N ₆ (285.1)	Ber. Gef.	42.1 42.4	3.54 3.70	29.5 29.1
16b	3-(3,6-Dichlor-4-pyridazinyl)-5-piperidino-1,2,4-triazol	272 (64)	C ₁₁ H ₁₂ Cl ₂ N ₆ (299.2)	Ber. Gef.	44.2 44.2	4.04 4.16	28.1 27.9
16c	3-(3,6-Dichlor-4-pyridazinyl)-5-morpholino-1,2,4-triazol	232 (60)	C ₁₀ H ₁₀ Cl ₂ N ₆ O (301.1)	Ber. Gef.	39.9 40.1	3.35 3.44	27.9 27.7
16d	3-(3,6-Dichlor-4-pyridazinyl)-5-dimethylamino-1,2,4-triazol	259 (56)	C ₈ H ₈ Cl ₂ N ₆ (259.1)	Ber. Gef.	37.1 36.9	3.11 3.25	32.4 32.2
17a	3-(3,6-Dichlor-4-pyridazinyl)-1-methyl-5-pyrrolidino-1H-1,2,4-triazol	211 (45)	C ₁₁ H ₁₂ Cl ₂ N ₆ (299.2)	Ber. Gef.	44.2 44.3	4.04 4.09	28.1 27.8
17b	3-(3,6-Dichlor-4-pyridazinyl)-1-methyl-5-piperidino-1H-1,2,4-triazol	127 (48)	C ₁₂ H ₁₄ Cl ₂ N ₆ (313.2)	Ber. Gef.	46.0 46.0	4.51 4.30	26.8 26.7
17c	3-(3,6-Dichlor-4-pyridazinyl)-1-methyl-5-morpholino-1H-1,2,4-triazol	168 (58)	C ₁₁ H ₁₂ Cl ₂ N ₆ O (315.2)	Ber. Gef.	41.9 42.0	3.84 3.91	26.7 27.0
17d	3-(3,6-Dichlor-4-pyridazinyl)-5-dimethylamino-1-methyl-1H-1,2,4-triazol	172 (55)	C ₉ H ₁₀ Cl ₂ N ₆ (273.1)	Ber. Gef.	39.6 39.6	3.69 3.70	30.8 31.0
18a	5-(3,6-Dichlor-4-pyridazinyl)-3-pyrrolidino-1,2,4-oxadiazol	152 (55)	C ₁₀ H ₉ Cl ₂ N ₅ O (286.1)	Ber. Gef.	42.0 41.9	3.17 3.32	24.5 24.2
18b	5-(3,6-Dichlor-4-pyridazinyl)-3-piperidino-1,2,4-oxadiazol	94 (48)	C ₁₁ H ₁₁ Cl ₂ N ₅ O (300.1)	Ber. Gef.	44.0 43.8	3.69 3.88	23.3 23.5
18c	5-(3,6-Dichlor-4-pyridazinyl)-3-morpholino-1,2,4-oxadiazol	136 (50)	C ₁₀ H ₉ Cl ₂ N ₅ O ₂ (302.1)	Ber. Gef.	39.8 40.0	3.00 3.10	23.2 22.9
18d	5-(3,6-Dichlor-4-pyridazinyl)-3-dimethylamino-1,2,4-oxadiazol	98 (46)	C ₈ H ₇ Cl ₂ N ₅ O (260.1)	Ber. Gef.	36.9 37.0	2.71 2.87	26.9 26.7

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Chlorformamide **1a-d** und **2c**

10.57 g (50.0 mmol) **3a** bzw. 8.68 g (50.0 mmol) **3b** und 51.0 mmol Cyanamid **4a-d** werden in 100 ml wasserfreiem Ether (**2c**: Toluol) unter Rückfluß 8 h erhitzt. Auf strikten Feuchtigkeitsausschluß ist zu achten. Beim Abkühlen fallen die Chlorformamide analysenrein aus. Falls nötig, wird etwas n-Pentan zugegeben. Daten siehe Tab. 1.

1a: IR: $\tilde{\nu}$ = 3080 cm⁻¹; 3060 (arom. CH); 2980; 2960; 2880 (Alkyl-CH); 1650 (C=O); 1580; 1560 (C=N, C=C). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ =

1.90–2.20 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.50–3.95 (m, 4H, CH₂NCH₂), 7.75 (s, 1H, Pyridazin-H).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Carboxamide **5a-d**

3.52 g (20.0 mmol) **3b** und 21.0 mmol **4a-d** werden in 50 ml wasserfreiem Toluol 8 h unter Rückfluß erhitzt. Man entfernt das Toluol i. Vak. und nimmt mit 50 ml wasserfreiem THF auf. Bei 0 °C werden 4.29 g (40.0 mmol) Benzylamin in 5 ml THF zuge tropft, dann wird 10 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wäscht man den Rückstand mit Wasser und kristallisiert aus Essigester/Methanol um. **5c** wird aus **2c** in analoger Weise gewonnen.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Carboxamide 6a-d

10.0 mmol **1a-d** und 0.18 g (10.0 mmol) H₂O werden in 20 ml THF 2 d bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und aus Essigester/Hexan umkristallisiert. Daten siehe Tab. 2.

6c: IR: $\tilde{\nu}$ = 3240 cm⁻¹ (NH); 3040 (arom. CH); 2980; 2960; 2840 (Alkyl-CH); 1690; 1660 (C=O); 1560; 1480 (C=N, C=C). – ¹H-NMR (DMSO): δ = 3.25–3.80 (m, 8H, Morpholin-H), 8.20 (s, 1H, Pyridazin-H), 11.00 (s, 1H, NH).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Carboxamide 7a-c

10.0 mmol **1a-d** werden mit 3 ml Wasser in 20 ml THF 24 h auf 50 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Produkte abfiltriert. Daten siehe Tab. 2.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Pyridazino-oxazinone 8a-c

0.5 mmol eines Carboxamids **6a-d** werden ohne Lösungsmittel erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Es wird mit Essigester/Methanol = 10:1 aufgenommen und sc getrennt (l = 20 cm, $\varnothing$ = 2 cm, Essigester/Methanol = 10:1). Daten siehe Tab. 2.

8a: IR: $\tilde{\nu}$ = 3040 cm⁻¹ (arom. CH); 2970; 2950; 2880 (Alkyl-CH); 1680 (C=O); 1580; 1540 (C=N, C=C). – ¹H-NMR (DMSO): δ = 1.78–2.15 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.40–3.85 (m, 4H, CH₂NCH₂), 8.15 (s, 1H, Pyridazin-H).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Carboxamidine 9a-d – 11a-d

In eine Lösung von 10.0 mmol **1a-d** in 40 ml wasserfreiem THF wird 0.5 h ein schwacher Strom trockenen Ammoniaks eingeleitet bzw. bei 0 °C 20.0 mmol des entspr. Amins zugetropft. Man rührt noch 24 h bei Raumtemp. und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen und aus Essigester/Hexan umkristallisiert. Daten siehe Tab. 2.

11d: IR: $\tilde{\nu}$ = 3290 cm⁻¹ (NH); 3100; 3060; 3000; 2960; 2920 (Arom. CH, Alkyl-CH); 1620 (C=O); 1590; 1510; 1500 (C=N, C=C). – ¹H-NMR (DMSO): δ = 3.13 (s, 6H, N(CH₃)₂), 4.50 (d, 2H, J = 6 Hz, –CH₂–), 7.25 (s, 5H, Phenyl-H), 7.38 (s, 1H, Pyridazin-H), 7.70–8.05 (m, 1H, NH, mit D₂O austauschbar).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Amidine 12a-d und 13a-d

10.0 mmol **1a-d** und 40.0 mmol des entspr. Amins werden in 50 ml wasserfreiem Dioxan 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird mit Essigester/Methanol = 10:1 aufgenommen und mit dem gleichen Lösungsmittel sc (l = 20 cm, $\varnothing$ = 2 cm) getrennt. Daten siehe Tab. 2.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 14a-d und 15a-d

Bei 0 °C werden zu einer Lösung von 20.0 mmol **1a-d** in 50 ml wasserfreiem THF 40.0 mmol Hydrazin bzw. Methylhydrazin getropft, dann wird 6 h bei Raumtemp. gerührt. Man engt auf die Hälfte des Volumens ein und wäscht den ausgefallenen Niederschlag mit Wasser. Die gelben Feststoffe werden über P₂O₅ getrocknet, man erhält teilweise Hydrate. Daten siehe Tab. 2.

14a: IR: $\tilde{\nu}$ = 3400 cm⁻¹; 3320; 3260 (NH); 3100 (arom. CH); 2940; 2860 (Alkyl-CH); 1640 (C=O); 1620; 1560; 1540; 1520 (C=N, C=C). – ¹H-NMR (270 MHz, DMSO): δ = 1.70–2.15 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.15–3.60 (m, 4H, CH₂NCH₂), 7.15–7.70 br. (d, 2H, NH₂), 8.14 (s, 1H, Pyridazin-H), 9.00–10.00 (1H, NH).

15b: IR: $\tilde{\nu}$ = 3260 cm⁻¹; 3200 (NH); 3060 (arom. CH); 2915; 2900; 2820 (Alkyl-CH); 1660 (C=O); 1570; 1555 (C=N, C=C). – ¹H-NMR (270 MHz, DMSO): δ = 1.57 (s, 6H, CH₂CH₂CH₂), 3.15 (s, 3H, NCH₃), 3.20 (s, 4H, CH₂NCH₂), 8.00 (s, 2H, NH₂), 8.40 (s, 1H, Pyridazin-H).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Triazole 16a-d und 17a-d

5.0 mmol eines Amidrazons **14a-d** bzw. eines Methylhydrazids **15a-d** werden in 30 ml THF und 20 ml Eisessig (**15a-d**: 50 ml Toluol, 0.2 g Natriumacetat) 12 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt auf 1/3 des Volumens ein und filtriert die Niederschläge ab. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen werden die Produkte aus Essigester/Hexan umkristallisiert. Daten siehe Tab. 2.

17c: IR: $\tilde{\nu}$ = 3120 cm⁻¹; 3080 (arom. CH); 2950; 2905; 2860 (Alkyl-CH); 1560; 1530 (C=N, C=C). – ¹H-NMR (DMSO): δ = 3.10–3.35 (m, 4H, CH₂NCH₂), 3.60–3.85 (m, 7H, NCH₃, CH₂OCH₂), 8.20 (s, 1H, Pyridazin-H).

Tab. 3: Experimentelle Daten der Pyrimido[4,5-c]pyridazin-5(8H)-one

Nr.	Name	Schmp. (°C) (% Ausbeute)	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
				C	H	N
19a	3-Chlor-8-propyl-7-pyrrolidino-pyrimido[4,5-c]pyridazin-5(8H)-on	104 (82)	C ₁₃ H ₁₆ ClN ₅ O (293.8)	Ber. 53.2 Gef. 53.2	5.49 5.53	23.8 24.0
19b	3-Chlor-8-propyl-7-piperidino-pyrimido[4,5-c]pyridazin-5(8H)-on	136 (66)	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₅ O (307.8)	Ber. 54.6 Gef. 54.5	5.90 5.81	22.7 22.5
19c	3-Chlor-8-morpholino-8-propyl-pyrimido[4,5-c]pyridazin-5(8H)-on	178 (58)	C ₁₃ H ₁₆ ClN ₅ O ₂ (309.8)	Ber. 50.4 Gef. 50.5	5.21 5.29	22.6 22.4
19d	3-Chlor-7-dimethylamino-8-propyl-pyrimido[4,5-c]pyridazin-5(8H)-on	102 (72)	C ₁₁ H ₁₄ ClN ₅ O (267.7)	Ber. 49.3 Gef. 49.2	5.27 4.98	26.2 26.0
20a	8-Benzyl-3-chlor-7-pyrrolidino-pyrimido[4,5-c]pyridazin-5(8H)-on	217 (88)	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₅ O (341.8)	Ber. 59.7 Gef. 59.8	4.72 4.59	20.5 20.4
20b	8-Benzyl-3-chlor-7-piperidino-pyrimido[4,5-c]pyridazin-5(8H)-on	174 (71)	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₅ O (355.8)	Ber. 60.8 Gef. 60.4	5.10 5.04	19.7 19.5
20c	8-Benzyl-3-chlor-7-morpholino-pyrimido[4,5-c]pyridazin-5(8H)-on	185 (76)	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₅ O ₂ (357.8)	Ber. 57.1 Gef. 56.9	4.51 4.66	19.6 19.4
20d	8-Benzyl-3-chlor-7-dimethylamino-pyrimido[4,5-c]pyridazin-5(8H)-on	172 (70)	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₅ O (315.8)	Ber. 57.1 Gef. 57.1	4.47 4.69	22.2 21.9

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Oxadiazole 18a-d

Zur Suspension von 0.49 g (7.0 mmol) Hydroxylamin-HCl in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan gibt man 2 ml Triethylamin und läßt 30 min rühren. Bei 0 °C tropft man eine Lösung von 3.5 mmol **1a-d** in 15 ml wasserfreiem Dichlormethan zu und rührt noch 6 h bei Raumtemp. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird sc (l = 20 cm, Ø = 2 cm; Essigester/Hexan = 5:1) getrennt. Aus der vorlaufenden gelben Phase erhält man **18a-d**. Daten siehe Tab. 2.

18b: IR: $\tilde{\nu}$ = 3110 cm⁻¹; 3070 (arom. CH); 2940; 2850; 2845 (Alkyl-CH); 1580; 1555 (C=N, C=C).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Pyrimidol 4,5-c/pyridazinone 19a-d und 20a-d

Zur Lösung von 5.0 mmol eines Carboxamidins **10a-d** oder **11a-d** in 30 ml wasserfreiem THF werden bei 0 °C 5 ml einer 1M Lösung von K-tert-butylat in THF/tert-Butylalkohol unter Argon getropft. Nach der Zugabe erhitzt man 6 h auf 60 °C. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Essigester/Methanol = 1:1 aufgenommen und mit dem gleichen Lösungsmittel sc (l = 4 cm, Ø = 2 cm) filtriert. **19a-d** und **20a-d** werden aus Essigester/Hexan umkristallisiert. Daten siehe Tab. 3.

20d: IR: $\tilde{\nu}$ = 3060 cm⁻¹; 3040; 3020 (arom. CH); 2955 (Alkyl-CH); 1645 (C=O); 1580; 1570 (C=N, C=C). - ¹H-NMR (DMSO): δ = 3.10 (s, 6H,

N(CH₃)₂), 5.50 (s, 2H, -CH₂-), 7.20 (s, 5H, Phenyl-H), 8.05 (s, 1H, Pyridazin-H).

Literatur

- 1 T. A. Eichhorn, Teil der geplanten Dissertation, Univ. Frankfurt (Main).
- 2 M. Tisler und B. Stanovnik, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (R. N. Castle, Ed.), Bd. 27, S. 1032, J. Wiley & Sons, New York, London, Sydney, Toronto 1973.
- 3 B. K. Billings, J. A. Wagner, P. D. Cook und R. N. Castle, *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 1221 (1975).
- 4 S. E. Esipov, M. N. Kolosov und L. A. Saburova, *J. Antibiot.* **9**, 537 (1973); *C. A.* **80**, 240189q (1974).
- 5 A. Monge, V. Martinez-Merino und E. Fernandez-Alvarez, *J. Heterocycl. Chem.* **23**, 509 (1986).
- 6 W. Ried und H.-E. Erle, *Chem. Ber.* **115**, 475 (1982). W. Ried, B. Kümbel und M.-L. Tauer, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 564.
- 7 T. Matsuo, Y. Tsukamoto, T. Tagaki und M. Sato, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 832.
- 8 G. Heinisch, *Monatsh. Chem.* **104**, 953 (1973).

[Ph 458]