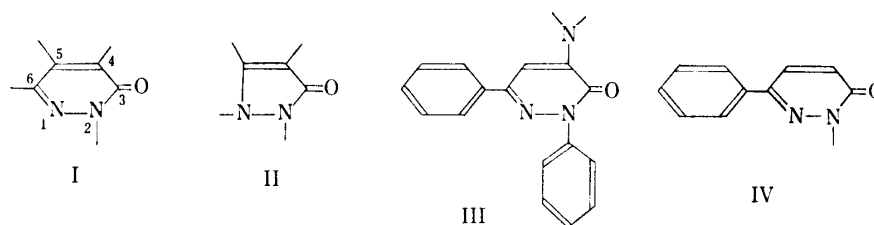


10. Yoshihiro Nitta, Fumio Yoneda, Takayuki Ohtaka, und Toshio Kato :
Pyridazin-derivate. V.¹⁾ Synthese der Derivate des 6-Phenyl-3(2*H*)-pyridazinons.

(Forschungslaboratorium, Chugai Pharmaz. A.G.*¹⁾)

Aus dem strukturellen Zusammenhang zwischen Pyridazinonen (I) und Pyrazolonen (II) ließ sich irgend eine Analogie in Bezug auf pharmakologische Wirkung schon früher erwarten und im Jahre 1949 wurden analgetisch wirksame Verbindungen in der Reihe des 2-Phenyl-6-methyl-3(2*H*)-pyridazinons von Gregory und Wiggins²⁾ zuerst hergestellt. Hierauf wurden Verbindungen mit antipyretischen und analgetischen Eigenschaften unter den Abkömmlingen des Pyridazinons in letzter Zeit nacheinander aufgefunden.^{3~7)} Auch wir haben dieses Gebiet untersucht und mehrere neue Verbindungen von den Strukturtypen (III) und (IV) hergestellt und pharmakologisch geprüft. Es soll in der Folge über diese Ergebnisse berichtet werden.



Schema 1.

In Anwendung des Wiggins'schen Verfahren²⁾ stellten wir das 4-Substituierte-2,6-diphenyl-3(2*H*)-pyridazinon (III) her, das eine Phenylgruppe an Stelle des Methyls in der Reihe von Wiggins besitzt. Erstens wurde das Ausgangsmaterial, 2,6-Diphenyl-4,5-dihydro-3(2*H*)-pyridazinon (V)⁸⁾ dadurch in guter Ausbeute erhalten, daß man Phenylhydrazin auf 3-Benzoylpropionsäure in Eisessig einwirken ließ. V lieferte beim Behandeln mit Phosphorpentachlorid außer dem Hauptprodukt, 4-Chlor-2,6-diphenyl-3(2*H*)-pyridazinon (VI), noch 2,6-Diphenyl-3(2*H*)-pyridazinon (VII). VI wurde auch durch Erhitzen von VII mit Phosphorpentachlorid gewonnen. Über VII findet sich bereits eine Unterlage von Cromwell, *et al.*⁹⁾ in der Literatur, wonach VII durch Erhitzen des 3-Benzoylacrylsäure-Phenylhydrazons mit Essiganhydrid und Natriumacetat gewonnen werden kann. Das von uns erhaltene VII stimmte in Schmelzpunkt sowie Infrarot-Spektrum mit der Beschreibung von Cromwell⁹⁾ ganz überein. Der Ersatz des Chlor-Atoms von VI durch Dimethylamin, Piperidin oder Morpholin wurde durch Erhitzen von VI mit einer äthanolischen Lösung der passenden Base unter Druck ausgeführt, wobei sich 4-Dimethylamino- (VIII), 4-Piperidino- (IX) bzw. 4-Morpholino-2,6-diphenyl-3(2*H*)-pyridazinon (X) erhalten ließen.

*¹⁾ Takataminami-cho, Toshima-ku, Tokio (新田義博, 米田文郎, 大高孝之, 加藤俊雄).

1) *N* Mitteil.: Dieses Bulletin, 11, 744 (1963).

2) H. Gregory, L.F. Wiggins: *J. Chem. Soc.*, 1949, 2546.

3) J. Druey, *et al.*: *Helv. Chim. Acta*, 37, 510 (1954).

4) Hoffmann-La Roche: *Brit. Pat.* 769246; *USP* 2783232; *Chem. Abstr.* 51, 10592 (1957).

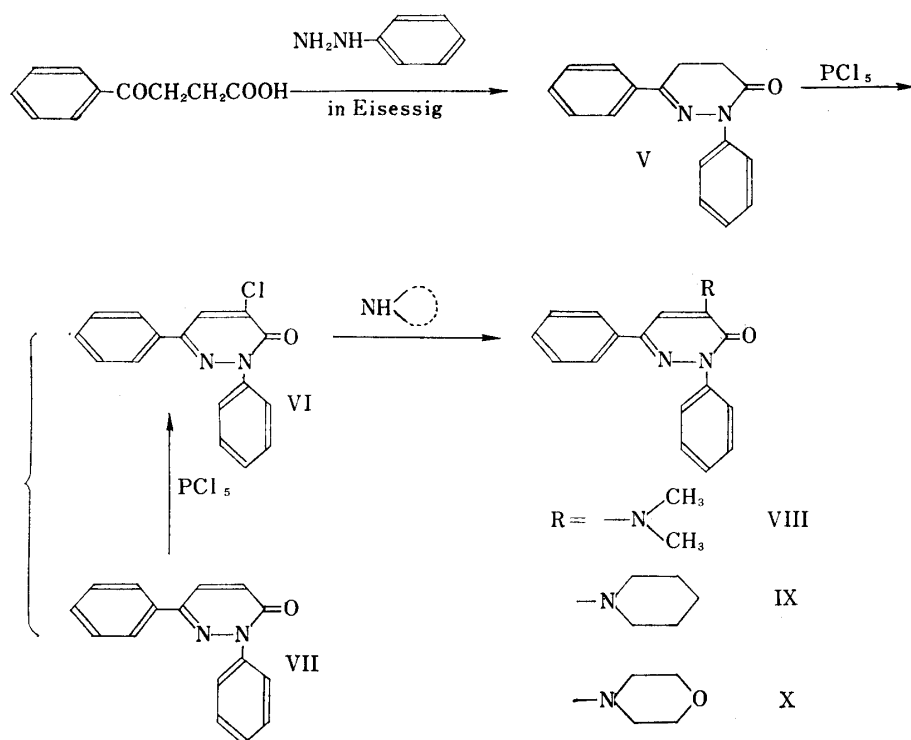
5) BASF: *DBP* 959095; *USP* 2824873; *Chem. Abstr.*, 52, 11966 (1958).

6) E. Jucker, R. Süess: *Helv. Chim. Acta*, 42, 2506 (1959).

7) Lepetit: *Brit. Pat.* 840522; *Chem. Abstr.*, 55, 3627 (1961).

8) R. Fittig: *Ann.*, 299, 16 (1898).

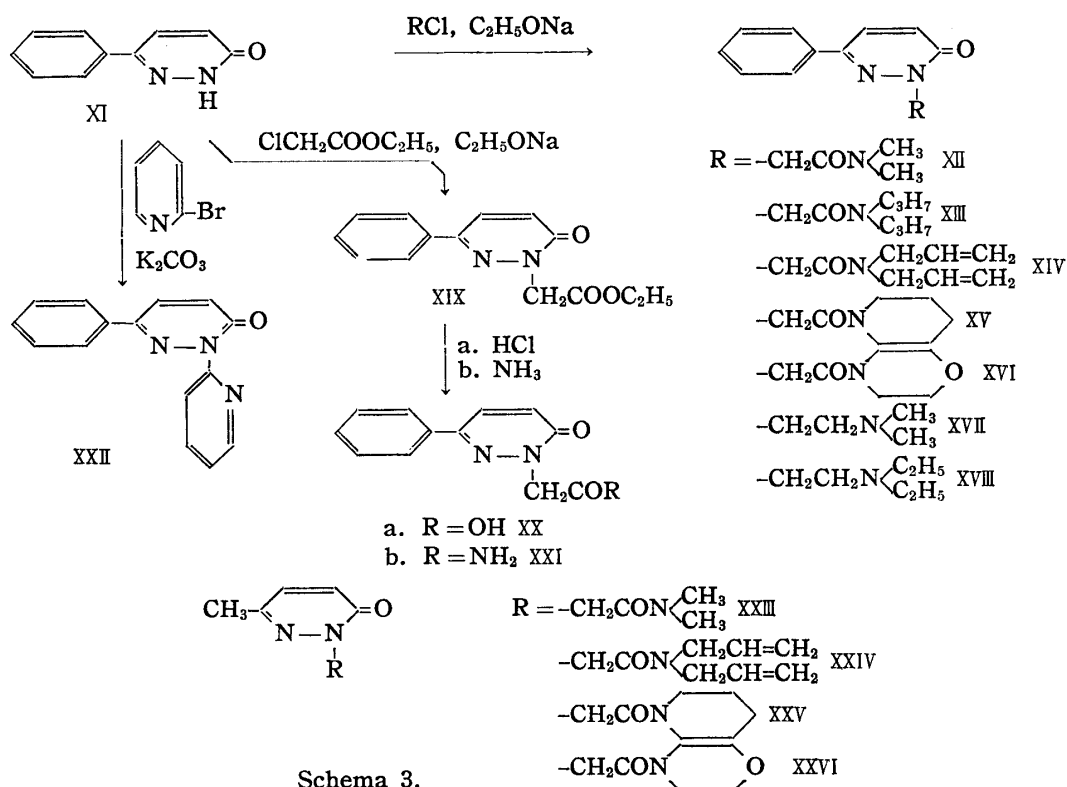
9) N.H. Cromwell, K.E. Cook, P.L. Creger: *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 4416 (1956).



Schema 2.

Die von Jucker und Süess⁶⁾ veröffentlichte Gewinnung von analgetisch wirksamen 6-Phenyl-3(2H)-pyridazinonderivaten gab nächstens uns Veranlassung, zu untersuchen, welche Wirkungen hervorkommen, wenn >NCOCH_2 - und $\text{>N-CH}_2\text{CH}_2$ -Gruppe in 2-Stellung des 6-Phenyl-3(2H)-pyridazinons (XI) vorhanden sind. So wurden N,N-Dimethyl- (XII), N,N-Dipropyl (XIII) bzw. N,N-Diallyl-2-(3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazinyl)acetamid sowie 2-(3-Oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazinyl)acetopiperidid (XV) bzw. 2-(3-Oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazinyl)acetomorpholid (XVI) durch Einwirkung von N,N-Dimethyl-2-chloracetamid, N,N-Dipropyl-2-chloracetamid, N,N-Diallyl-2-chloracetamid, 1-Chloracetylpiperidin bzw. 1-Chloracetylmorpholin auf XI in Gegenwart von Natriumalkoholat hergestellt. Analogerweise wie oben wurden 2-(2-Dimethylaminoäthyl) (XVII) bzw. 2-(2-Diäthylaminoäthyl)-6-phenyl-3(2H)-pyridazinon (XVIII) aus 2-Dimethylaminoäthylchlorid bzw. 2-Diäthylaminoäthylchlorid und X hergestellt. Andererseits wurden 2-(3-Oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazinyl)essigsäureäthylester (XIX) durch die Einwirkung von Chloressigsäureäthylester auf XI in Gegenwart von Natriumalkoholat dargestellt und durch Hydrolyse mit Salzsäure in 2-(3-Oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazinyl)essigsäure (XX) übergeführt. Beim Einwirkenlassen von wässriger Ammoniak-lösung lieferte IX 2-(3-Oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazinyl)-acetamid (XXI). Ferner synthetisierten wir durch Schmelzen von XI mit 2-Brompyridin in Gegenwart von Kaliumkarbonat eine Substanz vom Schmp. 146° in ziemlich guter Ausbeute, die aus den Elementalanalysen, Vorliegen einer CO-Valenzschwingungsbande um 1650 cm^{-1} und Fehlen einer NH-Valenzschwingungsbande um 3000 cm^{-1} im Infrarot-Spektrum als 2-(2-Pyridyl)-6-phenyl-3(2H)-pyridazinon (XXII) erkannt wurde.

Zum Zweck vom pharmakologischen Vergleich mit den vorerwähnten 6-Phenyl-3(2H)-pyridazinonderivaten synthetisierten wir weiters die entsprechenden 6-Methyl-3(2H)-pyridazinonderivate, d.h. N,N-Dimethyl- (XXIII) und N,N-Diallyl-2-(3-oxo-6-methyl-2,3-dihydropyridazinyl)acetamid (XXIV) sowie 2-(3-Oxo-6-methyl-2,3-dihydropyridazinyl)-acetopiperidid (XXV) und 2-(3-Oxo-6-methyl-2,3-dihydropyridazinyl)acetomorpholid (XXVI).



Schema 3.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Pyridazinonderivate wurden in unseren biologischen Laboratorien pharmakologisch geprüft.*² Besonders N,N-Dimethyl 2-(3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazinyl)acetamid (XIII) und N,N-Diallyl 2-(3-Oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazinyl)acetamid (XIV) wiesen starke analgetische und antiphlogistische Effekte auf, wobei sie im Tierversuche das Aminopyrin etwa dreimal bis fünfmal übertrafen. 6-Methyl-3(2H)-pyridazinonderivate stehen im allgemeinen den entsprechenden 6-Phenyl-3(2H)-pyridazinonen in ihrer analgetischen Wirkung nach. 4-Dimethylamino-2,6-diphenyl-3(2H)-pyridazinon (VIII) zeigte eine gute analgetische Wirkung und überdies eine Eigentümlichkeit wie größere Dauerhaftigkeit gegenüber Aminopyrin. Über die ausführlichen Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung wird an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Experimentelles*³

2,6-Diphenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (V)⁶—10 g 3-Benzoylpropionsäure wurden mit 6.1 g Phenylhydrazin in 100 ml Eisessig 3 Std. lang unter Rückfluss erhitzt und nach dem Erkalten mit H_2O versetzt. Die ausgeschiedene ölige Substanz erstarrt sich beim Stehenlassen. Es wurde abgesaugt, mit H_2O gewaschen, getrocknet und aus EtOH umkristallisiert, wobei sich 12 g farblose Nadeln vom Schmp. 97~98° erhalten liessen.

4-Chlor-2,6-diphenyl-3(2H)-pyridazinon (VI)—a) Aus 2,6-Diphenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (V): 15 g V wurden mit 75 g PCl_5 im Mörtel genau gemischt. Das Gemisch wurde unter Ausschluss der Feuchtigkeit 3 Std. lang bei 160~170° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmasse mit H_2O und anschließend mit MeOH unter Reibung versetzt, wobei sich Kristalle nach ein Weilchen ausschieden. Die hier erhaltenen Kristalle wurden abgenutzt, getrocknet und aus MeOH umgelöst, wobei sich farblose rhombische Kristalle vom Schmp. 186~187° erhalten. Die Ausbeute betrug 9 g. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ON}_2\text{Cl}$ —Ber.: C, 67.96; H, 3.89; N, 9.91. Gef.: C, 67.88; H, 3.91; N, 10.12.

*² Für die Durchführung der Prüfungen möchten wir Herrn Dr. T. Shioya und Mitarbeitern danken.

*³ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen wurden in unserem analytischen Laboratorium durchgeführt; Fr. M. Ishii und Mitarbeitern sei dafür an dieser Stelle bestens gedankt.

Beim Stehenlassen über Nacht von der Mutterlauge gewinnt man 7 g 2,6-Diphenyl-3(2*H*)-pyridazinon (VII) vom Schmp. 150° als Nebenprodukt.

b) Aus 2,6-Diphenyl-3(2*H*)-pyridazinon (VII): 1 g VII wurde mit 5 g PCl_5 gut gemischt, unter Ausschluss der Feuchtigkeit 1 Std. auf 160~170° erhitzt und analoger Weise wie bei a) behandelt, wobei sich 0.5 g VI erhalten liess.

4-Dimethylamino-2,6-diphenyl-3(2*H*)-pyridazinon (VIII)—2 g VI wurde mit 50 ml EtOH-Lösung, die 5 g Dimethylamin enthielt, im Druckgefäß ca. 10 Std. lang auf 170° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des EtOH wurde der Rückstand mit H_2O versetzt. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, getrocknet und aus MeOH umgelöst, wobei sich 1.5 g hellgelbe Prismen vom Schmp. 120~121° ergaben. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ON}_3$ —Ber.: C, 74.20; H, 5.88; N, 14.42. Gef.: C, 74.38; H, 5.91; N, 14.60.

4-Piperidino-2,6-diphenyl-3(2*H*)-pyridazinon (IX)—1 g VI und 0.7 g Piperidin wurden in 50 ml EtOH gelöst und im Druckgefäß 3 Std. lang auf 150~160° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des EtOH wurde der Rückstand mit H_2O versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, getrocknet und aus MeOH umkristallisiert, wobei sich farblose Nadeln in quantitativer Ausbeute ergaben. Schmp. 137~138°. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ON}_3$ —Ber.: C, 76.10; H, 6.39; N, 12.68. Gef.: C, 76.15; H, 6.40; N, 12.80.

4-Morpholino-2,6-diphenyl-3(2*H*)-pyridazinon (X)—1 g VI und 0.7 g Morphin wurden in 50 ml EtOH gelöst und darauf analoger Weise wie oben ausgeführt. Durch Umlösen aus MeOH bildete es farblose Nadeln vom Schmp. 149°. Die Ausbeute betrug 2 g. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_3$ —Br.: C, 72.05; H, 5.74; N, 12.61. Gef.: C, 71.88; H, 5.89; N, 12.46.

N,N-Dimethyl-2-(3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazinyl)acetamid (XII)—2.6 g 6-Phenyl-3(2*H*)-pyridazinon (XI) wurde in 30 ml absoluten EtOH-Lösung, die 0.35 g Na enthielt, gelöst, dazu mit 1.7 g N,N-Dimethyl-2-chloracetamid versetzt, 6 Std. lang unter Rückfluss auf dem Wasserbade erhitzt und das ausgeschiedene NaCl abfiltriert. Nach dem Abdampfen des Filtrates wurde der Rückstand mit H_2O versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, getrocknet und aus Isopropyläther + MeOH umkristallisiert, wobei sich XII (Tabelle I) erhalten liess. XIII, XIV, XV und XVI wurden analoger Weise wie oben hergestellt (Tabelle I).

2-(2-Dimethylaminoäthyl)-6-phenyl-3(2*H*)-pyridazinon (XVII)—2.6 g XI wurde in 50 ml methanolischer Kalilösung, die 1.9 g KOH enthielt, gelöst, dazu mit 2.3 g 2-Dimethylaminoäthylchlorid-Chlorhydrat versetzt und 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit AcOEt extrahiert. Der AcOEt-auszug wurde mit Glaubersalz getrocknet und abgedampft.

Der ölige Rückstand wurde mit methanolischer HCl versetzt, abgedampft. Das so erhaltene Chlorhydrat gab durch Umlösen aus $\text{Et}_2\text{O} + \text{MeOH}$ 2.5 g farblose Nadeln (Tabelle I). $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ON}_3\text{Cl}$ —Ber.: C, 60.11; H, 6.44; N, 15.02. Gef.: C, 60.30; H, 6.39; N, 15.20.

XVIII wurde analoger Weise wie oben erhalten (Tabelle I).

TABELLE I.

Nr.	Schmp. (°C)	Kristall	Umlösungsmittel	Summen- Formel	Ber. (%)			Gef. (%)		
					C	H	N	C	H	N
XII	131	farblose Nadeln	Isopropyläther + MeOH	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_3$	65.37	5.84	16.34	65.43	5.90	16.50
XIII	144~146	"	$\text{H}_2\text{O} + \text{MeOH}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3$	68.98	7.40	13.41	68.91	7.45	13.63
XIV	102~104	farblose Plättchen	"	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_3$	69.88	6.19	13.53	69.79	6.09	13.42
XV	158	farblose Prismen	Isopropyläther + MeOH	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_3$	68.66	6.44	14.13	68.58	6.34	14.32
XVI	175	farblose Plättchen	"	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3$	64.20	5.72	14.06	64.50	5.71	14.15
XVII ^{a)}	195	farblose Nadeln	$\text{Et}_2\text{O} + \text{MeOH}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ON}_3\text{Cl}$	60.11	6.44	15.02	60.30	6.39	15.20
XVIII ^{a)}	81	"	"	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ON}_3\text{Cl}$	62.44	7.15	13.66	62.51	7.20	13.82

a) HCl-salz

2-(3-Oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazinyl)essigsäureäthylester (XIX)—5 g 6-Phenyl-3(2*H*)-pyridazinon wurde in der methanolischen Lösung, die 0.8 g Na enthielt, gelöst, dazu 3.7 g Chloressigsäureäthylester getan und 3 Std. lang am Rückfluss auf dem Wasserbade erhitzt. Die Reaktionsflüssigkeit wurde abgedampft und der Rückstand mit H_2O versetzt, wobei sich weisse Kristalle ausschieden. Die letztere wurde abgesaugt, getrocknet und aus Isopropyläther umgelöst, wobei man 5 g farblose sandartige Kristalle vom Schmp. 89~92° erhielt. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber.: C, 65.10; H, 5.46; N, 10.85. Gef.: C, 65.00; H, 5.52; N, 10.77.

2-(3-Oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazinyl)essigsäure (XX)—0.5 g XIX wurde in 10 % iger HCl unter Rückfluss erhitzt. Beim Erkalten schieden sich farblose Kristalle aus. Durch Umlösen aus

MeOH+H₂O erhielt man farblose Prismen vom Zers. Pkt. 230° in quantitativer Ausbeute. C₁₂H₁₀O₃N₃—Ber. : C, 62.60; H, 4.38; N, 12.17. Gef. : C, 62.80; H, 4.40; N, 12.09.

2-(3-Oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazinyl)acetamid (XXI)—0.5 g XIX und 10 ml konz. NH₄OH wurden im Druckgefäß 1 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Kristallinat abgesaugt und aus MeOH+H₂O umgelöst, wobei sich 0.2 g farblose Pulver vom Schmp. 216° ergab. C₁₂H₁₁O₂N₃—Ber. : C, 62.87; H, 4.84; N, 18.33. Gef. : C, 62.90; H, 5.00; N, 18.40.

2-(2-Pyridyl)-6-phenyl-3(2H)-pyridazinon (XXII)—1.2 g 6-Phenyl-3(2H)-pyridazinon wurde zusammen mit 1.2 g α-Brompyridin und 2 g K₂CO₃ 2 Std. lang auf 200~220° erhitzt. Das schwarze teerige Reaktionsgemisch wurde mit AcOEt extrahiert. Die nach dem Einengen des AcOEt-Extraktes ausgeschiedenen Kristalle ergaben durch Umlösen aus H₂O 1 g farblose Nadeln vom Schmp. 140~142°. C₁₅H₁₁ON₃—Ber. : C, 72.27; H, 4.45; N, 16.86. Gef. C, 72.27; H, 4.17; N, 16.91.

N,N-Dimethyl-2-(3-oxo-6-methyl-2,3-dihydropyridazinyl)acetamid (XXIII)—2.8 g 6-Methyl-3(2H)-pyridazinon wurde in 50 ml absoluten EtOH-Lösung, die 0.6 g Na enthielt, gelöst, dazu mit 3.0 g N,N-Dimethylchloracetamid versetzt, 3 Std. lang am Rückfluss auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit H₂O versetzt, die dabei ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert, getrocknet und aus Isopropyläther umgelöst, wobei man 2 g XXIII erhielt (Tabelle II). C₉H₁₃O₂N₃—Ber. : C, 55.68; H, 6.71; N, 21.53. Gef. : C, 55.39; H, 6.79; N, 21.83.

XXIV, XXV und XXVI wurden analoger Weise wie oben hergestellt (Tabelle II).

TABELLE II.

Nr.	Schmp. (°C)	Kristall	Umlösungsmittel	Summen- Formel	Ber. (%)			Gef. (%)		
					C	H	N	C	H	N
XXIII	160	farblose Nadeln	Isopropyläther	C ₉ H ₁₃ O ₂ N ₃	55.68	6.71	21.53	55.39	6.71	21.83
XXIV	125	"	"	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N ₃	63.14	6.93	16.99	63.26	6.92	17.14
XXV	178	"	"	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N ₃	61.25	7.28	17.86	61.30	7.13	18.07
XXVI	195	"	"	C ₁₁ H ₁₅ O ₃ N ₃	55.68	6.37	17.71	55.67	6.68	18.03

Die Verfasser möchten auch an dieser Stelle Herrn Dr. T. Akiba, dem Direktor unseres Laboratoriums, für seine zahlreiche Anregungen zu dieser Arbeit bestens danken.

Zusammenfassung

4-Chlor-2,6-diphenyl-3(2H)-pyridazinon wurde bei der Einwirkung von Phosphorpen-tachlorid auf 2,6-Diphenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon erhalten und durch Einwirkung von sekundären Aminen in die 4-Substituierten-2,6-diphenyl-3(2H)-pyridazinone übergeführt. Die verschiedenen 6-Phenyl-3(2H)-pyridazinon-derivate, die >NCOCH₂- und >NCH₂CH₂-Gruppe in 2-Stellung besitzen, wurden hergestellt. Einige von ihnen zeigten eine ausgezeichnete analgetische Aktivität.

(Eingegangen am 5. August, 1963)