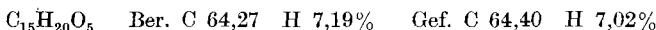


*Überführung des Glykols XXVI in die Verbindung C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (XXVII).* Zu einer Lösung von 0,27 g des Glykols XXVI in 15 cm<sup>3</sup> Wasser gab man bei pH 5,6–6,0 0,27 g festes Natriumperjodat (1,26 Mol) unter Rühren zu. Es bildete sich dabei sofort ein Niederschlag, der aber nach 2 stündigem Rühren in Lösung ging. Nach 3 weiteren Std. wurde das Reaktionsgemisch erschöpfend mit Äther extrahiert und das Rohprodukt an einer Säule Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. Mit Benzol konnten insgesamt 105 mg Kristalle vom Smp. 160–161° eluiert werden, die nach Umlösen aus Essigester-Petroläther scharf bei 161–161,5° schmolzen. UV.-Absorptionsspektrum: leer; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3400, 1780, 1740 und 1686 cm<sup>-1</sup>.



Die Analysen wurden in den mikroanalytischen Laboratorien des M.I.T. (Leitung Dr. S. M. Nagy) und des org.-chem. Laboratoriums der ETH. (Leitung W. Manser) ausgeführt. Die pK<sub>A</sub>-Bestimmungen verdanken wir Herrn Dr. W. Simon, die Titrationen mit Chrom(VI)-oxyd Herrn Dr. J. Schreiber; die UV.-Absorptionsspektren wurden von Herrn G. Naville aufgenommen.

#### SUMMARY.

Irradiation of santonin in dioxan solution or in alcohol yields a new isomer, lumisantonin, which in turn has been correlated with 3 known compounds: photosantonin, photosantonic acid and isophotosantonic acid lactone. The chemistry of lumisantonin is interpreted in terms of structure b.

Department of Chemistry of the  
Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Mass.  
Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 181. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe. 19. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Pyridazine X. Cyan-pyridazin-Derivate mit analgetischer Wirkung von P. Schmidt und J. Druey.

(21. VI. 57.)

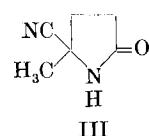
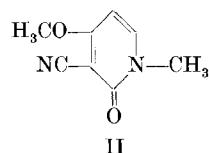
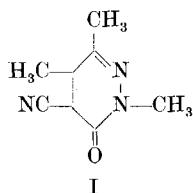
In Anwendung der von uns kürzlich beschriebenen neuen Pyridazinsynthese<sup>2)</sup> stellten wir eine Reihe von Derivaten her, unter welchen das 1,3,4-Trimethyl-5-cyan-pyridazon-(6) (I) eine gute analgetische Wirkung aufwies.

Es war nicht erstaunlich, dass ein Pyridazin-Derivat analgetische Wirkungen zeigte, hingegen konnte dies nicht ohne weiteres bei einem

<sup>1)</sup> 18. Mitteilung, H. U. Daeniker & J. Druey, Helv. **40**, 918 (1957).

<sup>2)</sup> P. Schmidt & J. Druey, Helv. **37**, 134 (1953).

N-Alkyl-Derivat erwartet werden, da bis jetzt nur N-Phenyl-pyridazone mit analgetischen Eigenschaften beschrieben wurden<sup>3)</sup>.



Auch die Cyano-Gruppe als Substituent ist sowohl bei Naturprodukten wie auch bei synthetischen Pharmazeutika eine Seltenheit. Unter ersteren ist das Pyridinalkaloid Ricinin (II) zu nennen; es zeigt in seiner Struktur eine gewisse Ähnlichkeit mit I, ist analgetisch aber nicht wirksam. Unter den Synthetica muss das 2-Methyl-2-cyan-pyrrolidon-(5) (III) erwähnt werden, welches antipyretische und schwach analgetische Eigenschaften am Menschen zeigt<sup>4)</sup>.

Die Ricinin-ähnliche Struktur des Cyanpyridazons I, das am Tier analgetisch ca. zwei- bis dreimal wirksamer als Pyramidon ist, und die leichte Zugänglichkeit dieser Cyanpyridazone anhand der neuen Synthese geben uns den Anreiz, näher abzuklären, ob einzelne Substituenten für die analgetische Wirkung besonders verantwortlich sind. Wir stellten deshalb eine Reihe von Pyridazin-Derivaten her, die sich von I in einem oder in zwei der Substituenten unterscheiden. Nachfolgend geben wir einen Überblick über diese Verbindungen mit einigen Hinweisen auf ihre analgetische Wirkung<sup>5)</sup>.

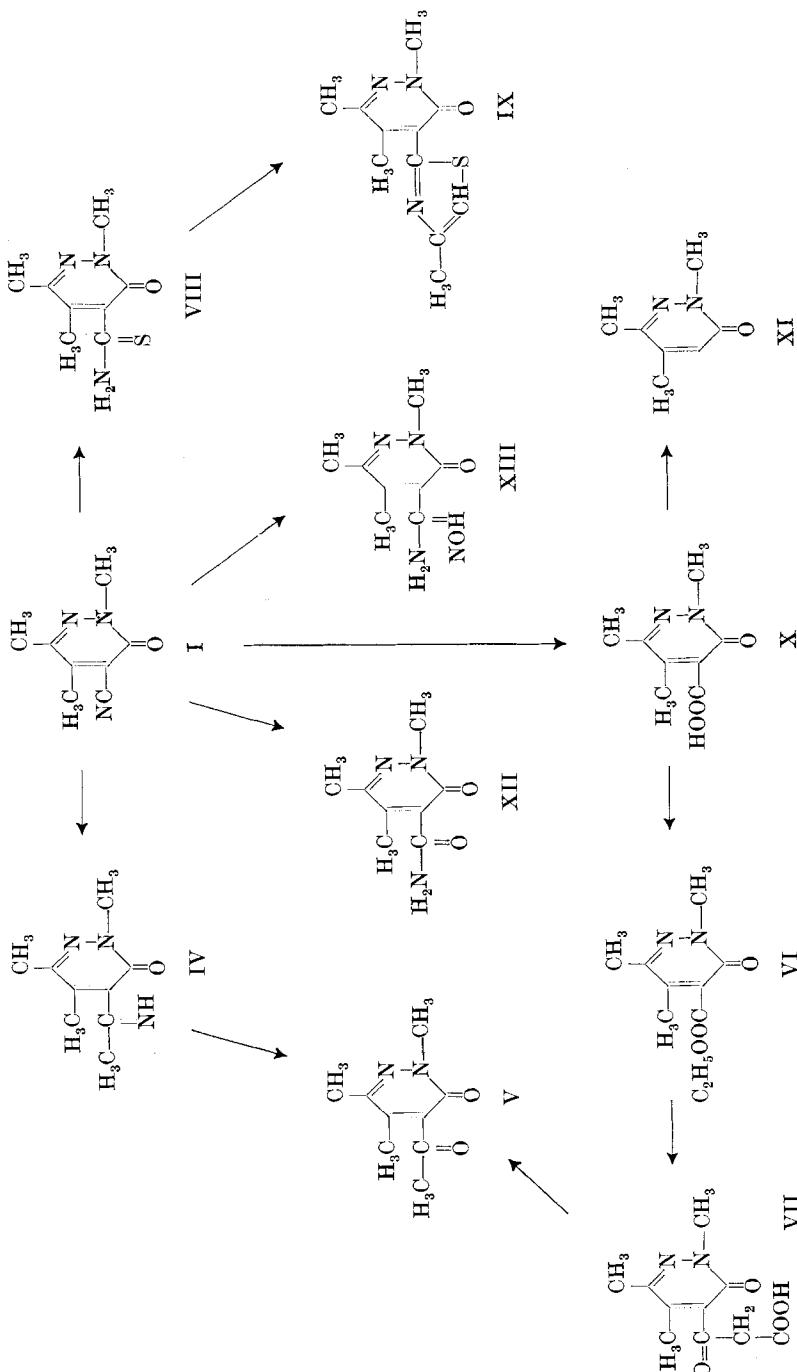
Zuerst wurde die Cyano-Gruppe abgewandelt. So erhielten wir durch *Grignard*-Reaktion mit Methyljodid das auffallend beständige Acetyl-imino-Derivat IV, welches zur Acetyl-Verbindung V verseift wurde. Letztere konnte auch aus dem Carbonsäureester VI durch *Claisen*-Kondensation über die  $\beta$ -Ketonsäure VII bereitet werden. Durch Anlagerung von Schwefelwasserstoff an die Nitrit-Gruppe stellten wir das Thioamid VIII her, welches durch Umsetzung mit Chloraceton das Thiazolylpyridazon IX ergab. Die Carbonsäure X decarboxyierte beim Schmelzen und ergab das Trimethylpyridazon XI. Unter mildereren Bedingungen liess sich die Nitrit-Gruppe zum Säureamid XII verseifen. Mit Hydroxylamin bildete sich das Amidoxim XIII.

Keines der Trimethylpyridazone, welches an Stelle der Cyano-Gruppe einen anderen Substituenten enthält, zeigte eine gleich starke analgetische Wirkung wie I. Wir variierten daraufhin die Substituenten in Stellung 1, und dann in 3 und 4.

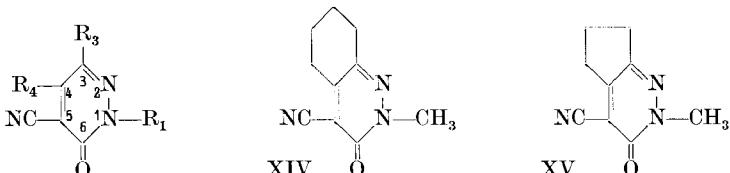
<sup>3)</sup> H. Gregory & L. F. Wiggins, J. chem. Soc. **1949**, 2546; J. Druey et al., Helv. **37**, 510 und 523 (1954).

<sup>4)</sup> K. E. Kneter & R. K. Richards, J. Pharm. exp. Ther. **106**, 402 (1952).

<sup>5)</sup> Wir danken Herrn Dr. Gross von unserer biologischen Abteilung (Leitung Prof. Dr. R. Meier) für die Durchführung der Versuche und Besprechung der Ergebnisse.



Wasserstoff, Äthyl oder eine nach *Mannich* eingeführte Piperidinomethyl- oder Morphinomethyl-Gruppe in Stellung 1 verringern die analgetische Wirkung. Haben wir aber in den Stellungen 3 und 4 einen Tetramethylen- (XIV) bzw. einen Trimethylen-Rest (XV), so ist die analgetische Wirkung eher stärker als die von I.

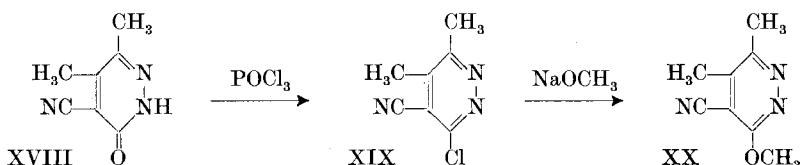


Sind  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoff (XVI) oder Phenyl (XVII), so fällt die analgetische Wirkung im Vergleich zu I wieder stark ab.



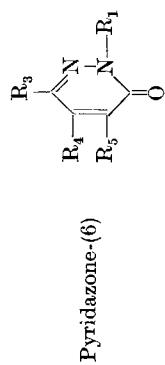
Von den oben diskutierten Pyridazonen, die in Tab. 1 zusammengestellt sind, zeigen also die in Stellung 5 durch eine Cyano-Gruppe, in 3 und 4 durch Methyl, Tetramethylen oder Trimethylen und in 1 durch Methyl substituierten Derivate die besten analgetischen Eigenschaften am Tier.

Es war nun interessant festzustellen, ob die analgetische Wirkung nur den Pyridazon-Derivaten eigen ist oder ob ähnliche Pyridazin-Verbindungen diese Eigenschaft auch aufweisen. Zu diesem Zweck wurde 3,4-Dimethyl-5-cyan-pyridazon-(6) (XVIII) mit Phosphoroxychlorid zum 3,4-Dimethyl-5-cyan-6-chlor-pyridazin (XIX) umgesetzt, welches ein günstiges Ausgangsprodukt zur Herstellung von I ähnlichen Pyridazin-Derivaten darstellt. So erhielten wir mit verschiedenen Natriumalkoholaten die entsprechenden 6-Alkoxy-pyridazine, von denen das zu I isomere 3,4-Dimethyl-5-cyan-6-methoxy-pyridazin (XX) tatsächlich auch die gleichen analgetischen Eigenschaften wie ersteres zeigte.



Das Chlor-pyridazin XIX wurde auch mit verschiedenen Aminen umgesetzt; diese Derivate sind in Tab. 2 zusammengestellt, keines aber zeigte eine zu XX äquivalente analgetische Wirkung.

Tabelle I.



Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Smp.	Summenformel	Berechnet %			Gefunden %		
							C	H	N	C	H	N
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	115–116°	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> ON <sub>3</sub>	58,88	5,56	25,75	58,86	5,36	26,01
2	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	212–213°	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> ON <sub>3</sub>	56,37	4,73	56,37	4,79		
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	64–66°	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> ON <sub>3</sub>	61,00	6,26	23,72	59,87	6,51	23,58
4 <sup>6)</sup>	CH <sub>2</sub> NC <sub>3</sub> H <sub>10</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	111–113°	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>4</sub>	63,39	7,37	22,75	63,56	7,53	22,59
5	CH <sub>2</sub> NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	159–161°	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	58,05	6,50	22,57	57,97	6,69	22,76
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	187–188°	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> ON <sub>3</sub>	69,32	4,92	18,66	69,20	5,15	18,89
7	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	211–212°	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ON <sub>3</sub>	75,24	4,56	75,37	4,75		
8	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CN	131–132°	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ON <sub>3</sub>			31,10			
9	H			Tetramethylene	238–239°	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ON <sub>3</sub>			23,99			
10	CH <sub>3</sub>			Tetramethylene	130–131°	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> ON <sub>3</sub>	63,47	5,86	22,21	63,71	5,85	23,83
11	H			Trimethylene	CN	207–209°	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> ON <sub>3</sub>		26,07			
12	CH <sub>3</sub>			Trimethylene	CN	107–108°	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ON <sub>3</sub>	61,70	5,18	61,63	5,02	31,02
13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	286–287°	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	53,03	6,12	53,22	6,24		
14	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	COOH	109–110°	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>			15,38			
15	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	59–60°	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>2</sub>			14,28			
16	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	98–99°	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	59,98	6,71				
17	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> COOH	148–150°	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub>			12,50	60,46	6,84	12,87
18	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CNHCH <sub>3</sub>	83–84°	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> ON <sub>3</sub>	60,31	7,31	23,45	60,45	7,47	23,70
19	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CSNH <sub>2</sub>	213–214°	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> ON <sub>3</sub> S	48,71	5,62	48,43	48,43	5,40	

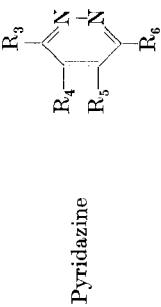
<sup>6)</sup> Wurde in der Zwischenzeit von H. Hellmann & J. Löschermann in Chem. Ber. **89**, 594 (1956), beschrieben.

Tabelle I (Fortsetzung).

Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Smp.	Summen-formel	Berechnet %		Gefunden %	
								C	H	N	C
20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C(NO) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	187—189°	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	28,56	28,25	5,67	28,25
21	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Thiazoyl	152—153°	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> ON <sub>3</sub> S	56,15	5,57	5,67	5,67
22	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	93°	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> ON <sub>2</sub>	20,28	20,28	20,23	20,23
23	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COOH	222°	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>2</sub>	70,58	4,61	7,18	7,18
24	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COOH	285—286°	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	7,18	7,04	7,03	7,03
25	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN	95—96°	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>4</sub>	15,04		14,94	14,94

Tabelle II.

Nr.	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Smp.	Summen-formel	Berechnet %		Gefunden %	
							C	H	N	C
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	OCH <sub>3</sub>	93—94°	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> ON <sub>3</sub>	58,88	5,56	59,03	5,73
2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	76—78°	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> ON <sub>3</sub>	61,00	6,26	61,27	6,31
3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Kp. 138—140°/0,1 mm	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> ON <sub>3</sub>	21,98			21,95
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	SCH <sub>3</sub>	66—67°	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S	53,60	5,06	25,07	
5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Cl	79—80°	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>3</sub> Cl			37,82	24,65
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	NH <sub>2</sub>	162—164°	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub>			25,91	37,88
7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	NC <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	77—78°	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub>			27,21	25,69
8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	NHC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	52—54°	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub>				27,51



Die UV.-Spektren der oben beschriebenen Verbindungen wurden seinerzeit eingehend untersucht; Zusammenhänge zwischen Konstitution und UV.-Absorption sind in einer speziellen Arbeit publiziert<sup>7).</sup>

Die Analysen wurden in unseren mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung von Dr. H. Gysel durchgeführt, wofür wir ihm bestens danken.

### Experimenteller Teil<sup>8).</sup>

**1,3,4-Trimethyl-5-cyan-pyridazon-(6):** Eine Lösung von 25 g 3,4-Dimethyl-5-cyan-pyridazon-(6) in 85 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge wurde unter Röhren und Eiskühlung innerhalb 10 Min. mit 21 g Dimethylsulfat versetzt. Nach Beendigung der Reaktion liess man die Reaktionslösung ½ Std. bei Zimmertemperatur stehen und kühlte dann mit Eiswasser. Der ausgefallene Niederschlag wurde hierauf abgenutscht, im Vakuum getrocknet und aus Toluol umkristallisiert. So erhielt man 18 g (66% d. Th.) 1,3,4-Trimethyl-5-cyan-pyridazon-(6) vom Smp. 115—116°.

Analog hergestellt wurden die in Tab. 1 aufgeführten Präparate Nr. 3, 6, 7, 8, 10, 12 und 13.

**1,3,4-Trimethyl-pyridazon-(6)-5-carbonsäure:** 20 g 1,3,4-Trimethyl-5-cyan-pyridazon-(6) wurden mit 200 cm<sup>3</sup> 80-proz. Schwefelsäure 10 Std. in einem Ölbad von 140° erhitzt. Nach dem Erkalten goss man auf 700 g Eis, stellte unter Kühlung auf pH = 3, dampfte im Vakuum zur Trockne ein und zog mit heissem Chloroform aus. Der Chloroformrückstand wurde aus wenig Äthylalkohol umkristallisiert und lieferte 1,3,4-Trimethyl-pyridazon-(6)-5-carbonsäure in weissen Kristallen vom Smp. 109—110°.

Die in Tab. 1 aufgeführten Präparate Nr. 23 und 24 wurden analog hergestellt.

**1,3,4-Trimethyl-pyridazon-(6):** 2 g 1,3,4-Trimethyl-pyridazon-(6)-5-carbonsäure wurden 10 Min. in einem Ölbad von 220° erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisierte man den Rückstand aus viel Petroläther und erhielt so 1,3,4-Trimethylpyridazon-(6) in weissen Kristallen vom Smp. 92—93°.

**1,3,4-Trimethyl-pyridazon-(6)-5-carbonsäure-methylester:** 10 g 1,3,4-Trimethyl-pyridazon-(6)-5-carbonsäure wurden in eine Lösung von 18 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure in 30 cm<sup>3</sup> Methylalkohol gebracht. Die Lösung wurde 1 Std. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Man goss dann das Reaktionsgemisch auf 360 g Eis und 50 g Kaliumcarbonat und zog mit Chloroform aus. Nach Abdampfen des Chloroforms wurde der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Man erhielt so 1,3,4-Trimethylpyridazon-(6)-5-carbonsäure-methylester in weissen Kristallen vom Smp. 59—60°.

**1,3,4-Trimethyl-5-acetyl-pyridazon-(6):** 2,1 g Natriummethylat wurden mit 3,9 g 1,3,4-Trimethyl-pyridazon-(6)-carbonsäure-methylester und mit 2,7 g Essigester versetzt. Die Reaktion trat bald unter Erwärmung und Aufschäumen ein, und es musste gekühlt werden. Man liess dann 3 Std. bei Zimmertemperatur stehen, erhitzte ½ Std. in einem Bade von 70°, liess erkalten und nahm das Reaktionsgemisch in Wasser auf. Es wurde mit Salzsäure auf pH = 2 gestellt und mit Chloroform ausgezogen. Der Chloroformrückstand enthielt ein Substanzgemisch, das mit heissem Toluol ausgezogen wurde. Beim Erkalten kristallisierte aus dem Toluol 1,3,4-Trimethyl-pyridazon-(6)-5-β-keto-propionsäure vom Smp. 148—150°. Letztere decarboxylierte beim Erhitzen auf 200° und ergab das 1,3,4-Trimethyl-5-acetyl-pyridazon-(6), welches, aus siedendem Ligroin umkristallisiert, bei 98—99° schmolz.

**1,3,4-Trimethyl-5-acetylimino-pyridazon-(6):** 2,6 g Magnesiumspäne wurden langsam mit einer Lösung von 14,2 g Methyljodid in 50 cm<sup>3</sup> abs. Äther versetzt. Sobald die Reaktion beendet war, wurde unter Kühlung durch Eiswasser eine Lösung von 14,2 g 1,3,4-Trimethyl-5-cyan-pyridazon-(6) in 150 cm<sup>3</sup> abs. Äther eingetropft. Man erwärzte 3 Std. zum Sieden, brachte dann die ätherische Suspension auf 1 kg Eis, versetzte

<sup>7)</sup> K. Eichenberger, R. Rometsch & J. Druey, Helv. 37, 1298 (1954).

<sup>8)</sup> Die Smp. sind unkorrigiert; die Analysenresultate sind in den Tab. zusammengestellt.

mit  $150 \text{ cm}^3$  10-n. Schwefelsäure und trennte im Scheidetrichter von Äther ab. Der Ätherrückstand wurde aus Petroläther umkristallisiert und so wurde 1,3,4-Trimethyl-5-acetylmino-pyridazon-(6) in weissen Kristallen vom Smp. 83—84° erhalten. Durch Erhitzen mit konz. Salzsäure während 2 Std. auf 120° wurde die Iminogruppe verseift und die oben beschriebene 5-Acetyl-Verbindung erhalten.

**1,3,4-Trimethyl-5-thiocarbamyl-pyridazon-(6):** 20 g 1,3,4-Trimethyl-5-cyan-pyridazon-(6),  $100 \text{ cm}^3$  kalt mit Ammoniak gesättigter Alkohol und  $100 \text{ cm}^3$  kalt mit Schwefelwasserstoff gesättigter Alkohol wurden zusammen in einem verschlossenen Rohr 3 Std. auf 110° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vom ausgefallenen gelben Niederschlag abgenutscht. Letzterer wurde aus Äthylalkohol umkristallisiert und so erhielt man 1,3,4-Trimethyl-5-thiocarbamyl-pyridazon-(6) in weissen Kristallen vom Smp. 213—214°.

**1,3,4-Trimethyl-5-[4'-methyl-thiazolyl-(2')]-pyridazon-(6):** Eine Lösung von 6 g 1,3,4-Trimethyl-5-thiocarbamyl-pyridazon-(6) und 5 g Chloraceton in  $400 \text{ cm}^3$  abs. Äthylalkohol wurde 6 Std. zum Sieden erhitzt. Man dampfte dann auf  $100 \text{ cm}^3$  ein, nutzte von dem ausgefallenen Kristallbrei ab und zog den Rückstand mit viel heißem Petroläther aus. Beim Erkalten fiel 1,3,4-Trimethyl-5-[4'-methyl-thiazolyl-(2')]-pyridazon-(6) in gelblichen Kristallen vom Smp. 152—153° aus.

**1,3,4-Trimethyl-5-amidoxim-pyridazon-(6):** Eine Lösung von 3,5 g Hydroxylaminchlorhydrat und 8,2 g 1,3,4-Trimethyl-5-cyan-pyridazon in  $250 \text{ cm}^3$  wasserfreiem Alkohol wurde unter Kühlung mit einer Natriumäthylatlösung aus 1,15 g Natrium und  $100 \text{ cm}^3$  wasserfreiem Alkohol versetzt. Man rührte 10 Std. bei Zimmertemperatur, nutzte vom ausgefallenen Kochsalz ab und dampfte das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wurde aus Benzol umkristallisiert und so erhielt man 1,3,4-Trimethyl-5-amidoxim-pyridazon-(6) in gelblichen Kristallen vom Smp. 187—189° u. Zers.

**3,4-Dimethyl-5-cyan-6-chlor-pyridazin:** Eine Lösung von 20 g 3,4-Dimethyl-5-cyan-pyridazon-(6) in  $90 \text{ cm}^3$  Phosphoroxychlorid wurde 1 Std. auf 100° erhitzt. Man dampfte dann im Vakuum das überschüssige Phosphoroxychlorid ab, versetzte mit Eiswasser, stellte die wässrige Lösung unter guter Kühlung mit 2-n. Natronlauge auf pH = 7 und nutzte von dem ausgefallenen Niederschlage ab. Durch Umkristallisation aus Ligroin erhielt man 3,4-Dimethyl-5-cyan-6-chlor-pyridazin in weissen Kristallen vom Smp. 79—80°.

**3,4-Dimethyl-5-cyan-6-methoxy-pyridazin:** In eine Natriummethylat-lösung aus 2,6 g Natrium und  $150 \text{ cm}^3$  Methylalkohol wurden 16 g 3,4-Dimethyl-5-cyan-6-chlor-pyridazin eingetragen. Die Lösung wurde 3 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Dann dampfte man die Reaktionslösung im Vakuum zur Trockne ein, nahm den Rückstand in  $100 \text{ cm}^3$  Wasser auf und zog die wässrige Lösung mit Chloroform aus. Nach Eindampfen des Chloroforms wurde der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert. Man erhielt so 3,4-Dimethyl-5-cyan-6-methoxy-pyridazin in weissen Kristallen vom Smp. 93—94°.

Analog hergestellt wurden die in Tab. 2 aufgeführten Präparate Nr. 2, 3, 4, 6, 7 und 8.

#### SUMMARY.

The analgetic activity of 1,3,4-trimethyl-5-cyano-pyridazone-(6) (I), a compound chemically similar to the pyridine-alkaloid ricinine is discussed. Many similar derivatives have been prepared, but only pyridazones having in position 5 a cyano, in 3 and 4 alkyl, and in 1 a methyl group have shown a high analgetic activity in animals. The 6-methoxypyridazine XX, isomeric with the first named compound, is the only pyridazine derivative which has shown similar analgetic activity.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.