

SA-8 did not protect mice from tonic convulsion and death by infused pentylene-tetrazol. It had hypothermic effect in rat but no antipyretic effect in rabbits at higher doses.

SA-8 itself had weak specificity for the conditioned avoidance response in rats, but it markedly potentiated the effect of chlorpromazine on the response.

The influence of SA-8 on the EEG in curarized cats was investigated. SA-8, administered intravenously, at small doses (20~40 mg./kg.) depressed spontaneous activities of cortex and hippocampus, but at larger doses (60~90 mg./kg.), it activates cortex and reticular formation, and if further doses were injected, seizure discharges throughout the whole brain occurred. Studies by means of electrical stimulation revealed that SA-8 in small doses depressed the hypothalamic activating system, but that it little affected the reticular activating system in cats. SA-8 antagonized to the depressive effect of hexobarbital on the electrical activity of brain in cats, contrary to the results reported in previous paper that SA-8 prolonged the hexobarbital induced sleep in mice.

SA-8 had little spasmolytic activity *in vitro* in mice.

It lowered blood pressure in cats.

LD<sub>50</sub> value of orally administered SA-8 was 450 mg./kg. (357~567,  $p=0.05$ ).

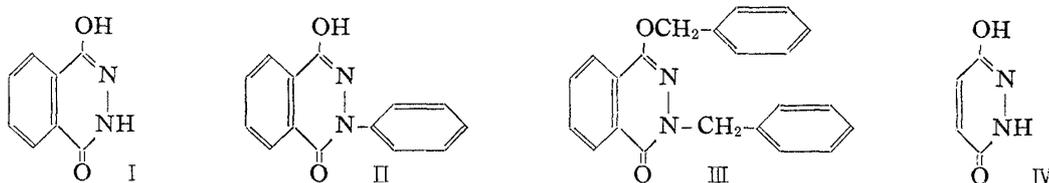
(Received August 8, 1962)

UDC 547.852.7.07

### 116. Fumio Yoneda und Yoshihiro Nitta : Pyridazin-derivate. I. Synthese der Derivate des Oxypyridazins.

(Forchungslaboratorium, Chugai Pharmaz. A.G.\*<sup>1</sup>)

Seitdem Jouin und Buu-Hoi<sup>1)</sup> berichtet haben, daß Phthalsäurehydrazid (I) eine tuberklostatische Wirkung besitzt, wurden unter diesen Abkömmlingen einige *in vivo* tuberklostatisch hochwirksame Verbindungen aufgefunden : z. B. 2-Phenyl-4-hydroxy-1(2*H*)-phthalazinon (II), 2-Benzyl-4-benzyloxy-1(2*H*)-phthalazinon (III) u.s.w. zeigten eine ausgezeichnete Aktivität bei der chronischen Form der Maustuberkulose.<sup>2,3)</sup>



Schema 1.

Diesmal synthetisierten wir die Benzyl-derivate des Maleinsäurehydrazides, das strukturell dem Phthalsäurehydrazid nahesteht, um ihre antibakteriellen und anderen pharmakologischen Wirkungen zu prüfen, worüber hier berichtet werden soll.

\*<sup>1</sup> Takataminami-cho, Toshima-ku, Tokyo (米田文郎, 新田義博).

1) J. Jouin, N.P. Buu-Hoi : Ann. inst. Pasteur, **72**, 580 (1946).

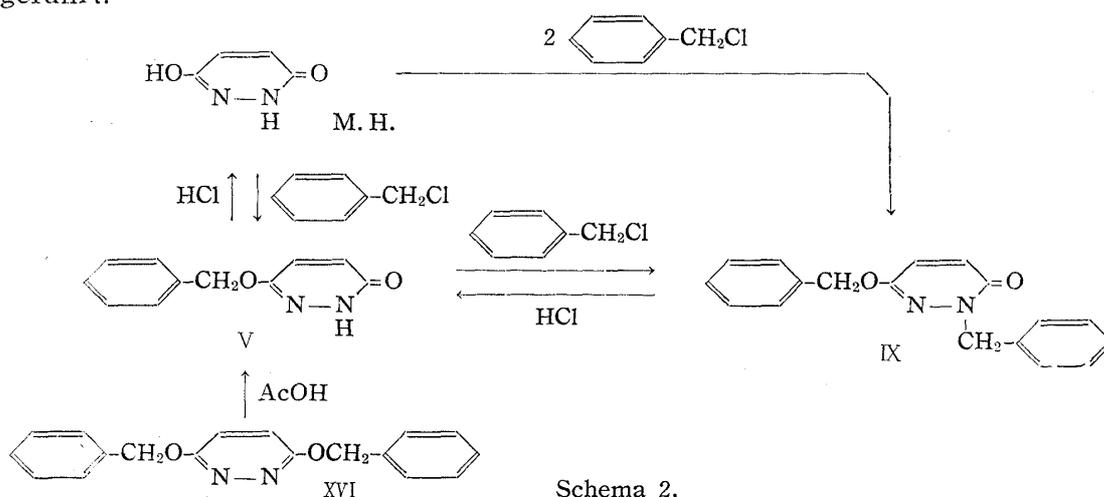
2) A.R. Ratsimamanga, *et al.* : Arch. intern. Pharmacodynamic, **91**, 52 (1952).

3) E.M. Bavin, *et al.* : J. Pharm. Pharmacol., **4**, 844 (1952).

Aus früheren Literaturen<sup>4)</sup> ist schon bekannt, daß das Maleinsäurehydrazid (weiterhin mit M. H. bezeichnet) die Konstitution wie IV im festen Zustand besitzt. M. H. liefert demnach in der alkalischen wässrigen Lösung beim Behandeln mit der äquimolaren Menge Dimethylsulfat ein N-substituiertes Produkt, d.h. 2-Methyl-6-hydroxy-3(2H)-pyridazinon, sowie beim Behandeln mit überschüssigen Dimethylsulfaten ein N,O-disubstituiertes Produkt, d.h. 2-Methyl-6-methoxy-3(2H)-pyridazinon.<sup>5)</sup> Feuer und Rubinstein<sup>6)</sup> berichteten ferner, daß sich O-substituierte Verbindungen bei der Einwirkung von Benzolsulfochlorid oder Essigsäureanhydrid auf M. H. ergeben. Auch Schönbeck<sup>7)</sup> hat durch das Einwirkenlassen von Chloressigester auf M. H. bei pH < 8 eine N-substituierte Verbindung und dann bei pH > 8 eine O-substituierte Verbindung erhalten. Wie oben erwähnt gibt M. H. infolge des Reagenses und der Reaktionsbedingung verschiedenartige Produkte. Die Verfasser haben nun durch Einwirkung von Benzylchloriden auf M. H. verschiedene Benzyl-derivate hergestellt.

M. H. ergab beim Einwirkenlassen von 1 Äquivalent Benzylchlorid in methanolischer Kalilösung eine monobenzylierte Verbindung (V) in guter Ausbeute. Gleichfalls durch Einwirkung von *p*-substituierten Benzylchloriden lieferte M. H. monobenzylierte Verbindungen (V~VIII) und nebenbei ein wenig N,O-dibenzylierte Verbindungen (IX~XIII). Besonders beim Einwirkenlassen des *p*-Nitrobenzylchlorides bildet sich eine ziemliche Menge von N,O-dibenzylierter Verbindung (XIII) als Nebenprodukt. Bei der Einwirkung von 2 Äquivalent Benzylchloriden auf M. H. unter denselben Bedingungen wie oben erhielten wir hauptsächlich seine N,O-dibenzylierten Produkte (IX~XIII). Nächste ließen sich die N,O-disubstituierten Körper mit verschiedenartigen Benzyl-Resten dadurch erhalten, daß man den vom bereits substituierten Substituent abweichenden Benzyl-Rest in monobenzylierte Verbindungen einsetzen ließ (Tabelle I).

Andererseits haben wir festgestellt, daß das nach Itai und Igeta<sup>8)</sup> hergestellte 3,6-Dibenzylloxypyridazin (XVI) beim Erhitzen mit Eisessig durch Abspaltung eines Benzyl-Restes (V) liefert, und daß dieses mit der aus M. H. und Benzylchlorid hergestellten monobenzylierten Verbindung (V) identisch ist. Ferner wurde Folgendes bestätigt: 2-Benzyl-6-benzyl-3(2H)-pyridazinon (IX) wurde beim ein Weilchen Erwärmen mit Salzsäure auf dem Wasserbade durch Abspaltung eines N-Benzyl-Restes in V und beim weiteren Kochen mit Salzsäure durch Abspaltung noch eines O-Benzyl-Restes in M. H. übergeführt.



4) z. B. J. Druey, *et al.*: *Helv. Chim. Acta*, **37**, 122 (1954).

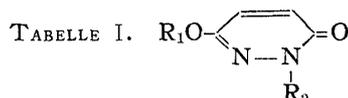
5) J. Druey, *et al.*: *Ibid.*, **37**, 510 (1954).

6) H. Feuer, H. Rubinstein: *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5873 (1958).

7) R. Schönbeck: *Monatsh.*, **90**, 284 (1959).

8) T. Itai, H. Igeta: *Yakugaku Zasshi*, **74**, 1195 (1954).

Aus der Tatsache, daß 3,6-Dibenzylpyridazin (XVI) durch Debenzylierung (V) liefert und letzteres sich vom aus Benzylhydrazin und Maleinsäureanhydrid hergestellten 2-Benzyl-6-hydroxy-3(2*H*)-pyridazinon (XVII) im Schmelzpunkt und auch bezüglich anderer Eigenschaften unterscheidet, folgt nun deutlich, daß die obig erhaltenen monobenzylierten Verbindungen (V-VIII) O-substituierte Verbindungen sind. Auf Grund der UV- und IR-Spektren<sup>9)</sup> dieser Verbindungen konnten wir weiters erklären, daß (V-VIII) O-substituierte Verbindungen sind.



Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Schmp. (°C)	Summen- Formel	Ber. (%)			Gef. (%)		
					C	H	N	C	H	N
V	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	170	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	65.33	4.98	13.86	65.51	5.05	14.04
VI	Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	"	193	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl	55.81	3.81	11.84	56.06	3.67	11.61
VII	CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	"	177	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	62.06	5.21	12.06	62.28	5.01	12.27
VIII	NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	"	237	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub>	53.44	3.67	—	53.46	3.47	—
IX	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	81	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	73.95	5.52	9.58	73.93	5.61	9.48
X	Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	116	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	59.83	3.88	—	59.93	3.78	—
XI	CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	93~ 94	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	74.97	6.29	—	75.02	6.19	—
XII	NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	153	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub>	56.54	3.69	14.66	56.46	3.46	14.66
XIII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	74~ 75	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl	66.16	4.59	—	66.28	4.70	—
XIV	Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	118~ 119	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl	66.16	4.59	—	66.31	4.62	—
XV	NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	"	81~ 83	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub>	64.09	4.48	—	64.21	4.31	—

Fig. 1 und 2 stellen die UV-Spektren von den Benzylierten M. H. dar. Danach haben O-substituierte Verbindungen (V), (VI) bzw. (XIX).<sup>10)</sup> ihre Maxima je bei 310, 310 bzw. 308 m $\mu$  und N-substituierte Verbindungen (XVII) bzw. (XVIII) je bei 320 bzw. 321 m $\mu$ . Auch N,O-disubstituierte Verbindungen (IX) und (X) zeigen ihre Maxima ( $\lambda_{\max}$  315 und 315 m $\mu$ ) zwischen O- und N-substituierten Verbindungen, wie aus dem Kurvenbild (Fig. 2) zu ersehen ist. Andererseits verschiebt sich das Maximum vom 3,6-Diäthertypus (XVI) am meisten nach kürzeren Wellen. Nach der Beschreibung über die UV-Spektren der Pyridazinderivate durch Druey, *et al.*<sup>11)</sup> weisen alkylierte M. H. in folgenden Lagen ihre Maxima auf; z. B. 3,6-Dimethoxy-pyridazin : 288 m $\mu$  ( $\epsilon_{\max}$  2100), 3,6-Diäthoxy-pyridazin : 289 (2300), 2-Methyl-6-methoxy-3(2*H*)-pyridazinon : 311 (2750), 2-Methyl-6-äthoxy-3(2*H*)-pyridazinon : 317 (2600) und 2-Methyl-6-hydroxy-3(2*H*)-pyridazinon : 317 (2800). Nämlich zeigt es sich, daß sich ihre Absorptionsmaxima nach der Reihe von 3,6-Diäthertypus, N,O-disubstituiertem Typus und N-substituiertem Typus von kürzeren nach längeren Wellen verschieben, sowie daß ihre Absorptionsmaxima mit den der hier hergestellten benzylierten M. H. fast übereinstimmen. Diese Tatsache führt zu der Folgerung, daß (VI-VIII) O-substituierte Verbindungen sind. Das zum Vergleich der UV-Spektren benutzte 2-*p*-Chlorbenzyl-6-hydroxy-3(2*H*)-pyridazinon (XVIII) wurde in analoger Weise wie bei (XVII) aus *p*-Chlorbenzylhydrazin und Maleinsäureanhydrid hergestellt.

Zum Schluss zeigte keines der oben hergestellten Pyridazinone solche ausgezeichneten bakteriostatischen Wirkungen wie bei Phthalazinonen, und wirklich hemmten jene in der *in vitro* Prüfung gegen *Myco. tuberculosis* H37 Rv, *Staph. aureus* 209 p sowie

9) Über IR-Spektren vgl. eine nächste Mitteilung.

10) D. M. Miller, R. W. White : Can. J. Chem., 34, 1510 (1956).

11) K. Eichenberger, R. Rometsch, J. Druey : Helv. Chim. Acta, 37, 1298 (1954).

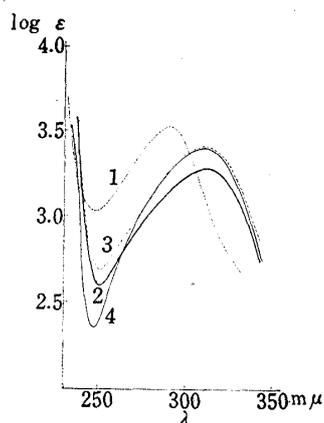


Fig. 1.

1. 3,6-Dibenzoyloxy-pyridazin
2. 6-Benzyloxy-3(2*H*)-pyridazinon
3. 6-*p*-Chlorbenzyloxy-3(2*H*)-pyridazinon
4. 6-Methoxy-3(2*H*)-pyridazinon (in abs. EtOH)

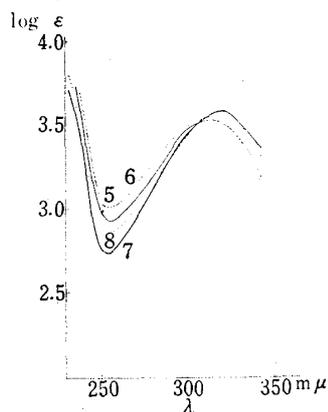


Fig. 2.

5. 2-Benzyl-6-benzyloxy-3(2*H*)-pyridazinon
6. 2-*p*-Chlorbenzyl-6-*p*-chlorbenzyloxy-3(2*H*)-pyridazinon
7. 2-Benzyl-6-hydroxy-3(2*H*)-pyridazinon
8. 2-*p*-Chlorbenzyl-6-hydroxy-3(2*H*)-pyridazinon (in abs. EtOH)

*E. coli* B-19 nur in einer Verdünnung von unter 1:20000.\*<sup>2</sup>

Für die Anregung zu dieser Arbeit sind wir Herrn G. Tatsui, dem Direktor dieses Forschungslaboratoriums zu großem Dank verpflichtet.

#### Experimentelles\*<sup>3</sup>

**6-Benzyloxy-3(2*H*)-pyridazinone (V~VII) und N,O-dibenzylierte Verbindungen (IX~XI)**—11.2 g M. H. wurde in 100 ccm alkoholische Kalilösung, die 6 g KOH enthielt, getan, dazu mit äquivalenten Benzylchloriden versetzt, 3 Stunden lang unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt und das ausgeschiedene KCl abfiltriert. Nach dem Abdampfen des Filtrates wurde der Rückstand in 10% iger Natronlauge gelöst. Die von unlöslichen Substanzen (Dibenzyl-derivate) abfiltrierte Lösung wurde mit AcOH neutralisiert. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus MeOH umgelöst, wobei sich 6-Benzyloxy-3(2*H*)-pyridazinone (Tabelle I, V~VII) als farblose Nadeln in guter Ausbeute ergaben.

Die oben erwähnten unlöslichen Produkte wurden getrocknet und aus Isopropyläther umgelöst, wobei jede dibenzylierte Verbindung (Tabelle I, IX~XI) als farblose Nadeln gewonnen wurden.

**6-*p*-Nitrobenzyloxy-3(2*H*)-pyridazinon (VIII) und 2-*p*-Nitrobenzyl-6-*p*-nitrobenzyloxy-3(2*H*)-pyridazinon (XII)**—5.6 g M. H. wurde in der wässrigen Lösung, die 3 g KOH enthielt, gelöst und in Vakuum Trockne abgedampft, wobei das Kaliumsalz von M. H. kristallinisch gewonnen wurde. Das letztere wurde in 100 ccm EtOH suspendiert, mit 8.7 g *p*-Nitrobenzylchlorid versetzt und 10 Stunden lang unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abdestillieren des EtOH wurde der Rückstand mit H<sub>2</sub>O versetzt. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und 10% iger Natronlauge gelöst. Das von den unlöslichen Substanzen abfiltrierte Filtrat wurde mit AcOH neutralisiert, wobei sich VIII ausgeschieden. Es wurde abgesaugt, getrocknet und aus EtOH umgelöst, wobei man 3.7 g gelbe Kristalle erhielt.

Die oben erwähnte unlösliche Substanz wurde aus EtOH umkristallisiert, wobei sich 6 g hellgelbe Nadeln ergaben (Tabelle I).

**2-Benzyl-6-benzyloxy-3(2*H*)-pyridazinone (IX~XI)**—0.3 g Na wurde in 20 ccm absoluten EtOH gelöst, dazu mit 2.3 g (V) und dann 1.5 g Benzylchlorid versetzt. Diese Mischung wurde 1 Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt und abfiltriert. Das Filtrat wurde abgedampft und mit H<sub>2</sub>O versetzt. Die

\*<sup>2</sup> In unserer mikrobiologischen Abteilung durchgeführt; Herrn Dr. H. Ohya und Mitarbeiterinnen sei dafür an dieser Stelle bestens gedankt.

\*<sup>3</sup> Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Aufnahme der UV Spektren und die Mikroanalysen wurden in unserem analytischen Laboratorium durchgeführt. Wir danken im besonderen Fr. M. Ishii und Herrn N. Ogikubo.

ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, getrocknet und aus Isopropyläther umkristallisiert, wobei sich IX in quantitativer Ausbeute ergab.

X und XI wurden analogerweise wie oben erhalten (Tabelle I).

**2-*p*-Chlorbenzyl-6-benzyloxy-3(2*H*)-pyridazinon (XIII)**—0.2 g Na wurde in 20 ccm absoluten EtOH gelöst, dazu mit 1.5 g (V) und anschliessend 1.2 g *p*-Chlorbenzylchlorid versetzt und 30 Minuten lang unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abfiltrieren wurde das Filtrat abgedampft und mit H<sub>2</sub>O versetzt. Die dabei ausgeschiedene Kristalle wurden abgesaugt, getrocknet und aus Isopropyläther umkristallisiert, wobei sich 1.5 g farblose Nadeln erhalten liessen.

XIV und XV wurden analogerweise wie oben erhalten (Tabelle I).

**Reaktion von 3,6-Dibenzyloxypyridazin und Essigsäure**—1 g 3,6-Dibenzyloxypyridazin wurde zusammen mit 10 ccm AcOH 3 Stunden lang auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Nach dem Abdestillieren des AcOH ergab der Rückstand durch Umlösen aus EtOH V in quantitativer Ausbeute.

**Reaktion von IX und HCl**—1 g (IX) wurde in 10 ccm konz. HCl getan und ca. 30 Minuten lang auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich farblose Nadeln (V) aus. Diese Mischung wurde weiter mit 10 ccm konz. HCl versetzt, 1 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und abgekühlt, wobei sich M. H. ausgeschied.

**2-Benzyl-6-hydroxy-3(2*H*)-pyridazinon (XVII)**—12.2 g Benzylhydrazin und 9.8 g Maleinsäureanhydrid wurden in 200 ccm AcOH gelöst und 3 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Kristallisat abgenutscht, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet. Durch Umlösen aus EtOH erhielt man farblose Nadeln vom Schmp. 204~205° in quantitativer Ausbeute. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>—Ber.: C, 65.33; H, 4.98; N, 13.86. Gef.: C, 65.01; H, 4.81; N, 14.11.

**2-*p*-Chlorbenzyl-6-hydroxy-3(2*H*)-pyridazinon (XVIII)**—Aus 16 g *p*-Chlorbenzylhydrazin und 10 g Maleinsäureanhydrid wie oben hergestellt. Durch Umlösen aus EtOH bildete es farblose Nadeln vom Schmp. 250° in fast quantitativer Ausbeute. C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl—Ber.: C, 55.81; H, 3.81; N, 11.84. Gef.: C, 56.00; H, 3.60; N, 11.96.

### Zusammenfassung

Bei der Einwirkung von Benzylchlorid auf Maleinsäurehydrazid wurden mono- und dibenzylierte Verbindungen hergestellt. In diesem Zusammenhang wurden verschiedene Benzylderivate des Maleinsäurehydrazides hergestellt. Die Konstitution der oben erhaltenen Benzylderivate wurde vermittels UV-Spektren untergesucht.

(Eingegangen am 19 Mai, 1962)