

## SYNTHESE DE QUELQUES NOUVELLES PYRAZOLO [3,4-d] PYRIDAZINES

J.-P. MARQUET, J.-D. BOURZAT, J. ANDRÉ-LOUISFERT et E. BISAGNI

Laboratoire de Synthèse Organique de la Fondation Curie—Institut du Radium, section de Biologie,  
Bâtiment 110, Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay, 91-Essonne

(Received in France 26 June 1972; Received in the UK for publication 25 July 1972)

**Résumé**—La condensation de l'hydrazine sur les formyl-3 carbéthoxy-4 et carbéthoxy-4 formyl-5 pyrazoles N-1 substitués synthétisés précédemment permet d'obtenir respectivement des 2H- et 1H-dihydro-4,5 oxo-4 pyrazolo [3,4-d] pyridazines. Ces composés fournissent les dérivés soufrés correspondant par traitement avec le pentasulfure de phosphore et la méthylhydrazine réagit avec les formyl-carbéthoxypyrazoles comme l'hydrazine elle-même pour donner des pyrazolo [3,4-d] pyridazines méthylées sur leur azote en 5. Ces différentes synthèses sont univoques.

Divers travaux concernant la synthèse de nouveaux analogues structuraux des purines naturelles ont été effectués dans notre laboratoire<sup>1,2,3</sup> et, dans un mémoire récent, nous avons montré que certains dérivés des pyrrolo [2,3-d] pyrimidines, pyrazolo [3,4-d] pyrimidines, pyrrolo [2,3-d] pyridazines et pyrrolo [3,2-c] pyridines ou aza-5 indoles manifestent des propriétés antimitotiques sur les cellules de hamster en culture.<sup>4</sup>

C'est le cas pour les dérivés de ces hétérocycles qui comportent simultanément les groupements arylméthylamino et arylméthyle sur les positions correspondant respectivement aux sommets 6 et 9 des purines, qui bloquent les cellules en métaphase.<sup>5</sup>

Le manque d'activité de telles substances sur la tumeur ascitique KREBS II et sur la leucémie L 1210<sup>5</sup> pouvant s'expliquer par le fait que le blocage des cellules en culture ne devient irréversible qu'après un temps de contact de plusieurs heures, temps pendant lequel les produits peuvent être dégradés *in vivo*, la synthèse de nouveaux composés du même genre demeure intéressante car on peut espérer obtenir ainsi des substances présentant des propriétés plus spécifiques *in vivo*.

C'est dans ce cadre que nous avons voulu préparer des dérivés des pyrazolo [3,4-d] pyridazines et pyrazolo [4,3-c] pyridines du même type que les produits évoqués ci-dessus, d'autant plus que ces deux séries hétérocycliques ont été relativement peu étudiées jusqu'à présent et que même sur le plan chimique plusieurs problèmes les concernant méritaient de retenir notre attention.

Dans ce mémoire, nous décrivons nos résultats concernant les recherches que nous avons effectuées sur les pyrazolo [3,4-d] pyridazines. Dans le suivant, nous mentionnerons ceux relatifs aux pyrazolo [4,3-c] pyridines.

La plupart des pyrazolo [3,4-d] pyridazines décrites jusqu'à présent sont des dérivés "di-

hydroxylés" en 4,7 obtenus en condensant l'hydrazine sur divers pyrazoles comportant deux fonctions esters en 3,4 et en 4,5.<sup>6,7</sup> Quelques dérivés dissymétriquement disubstitués en 4,7 ont cependant été synthétisés par différents auteurs,<sup>8-12</sup> et en particulier par Bastide et Lematre,<sup>8,9</sup> qui les ont formés à partir de pyrazoles possédant deux fonctions différentes (cétone et ester ou nitrile et ester) en 3,4 ou en 4,5 ces derniers ayant été préparés par cycloaddition du diazométhane sur divers acétyléniques.

Aucune de ces voies de synthèse ne permet toutefois d'obtenir des [1H] ou [2H] pyrazolo [3,4-d] pyridazines à la fois fonctionnalisées sur leur sommet 4 et non substituées sur leur position 7.

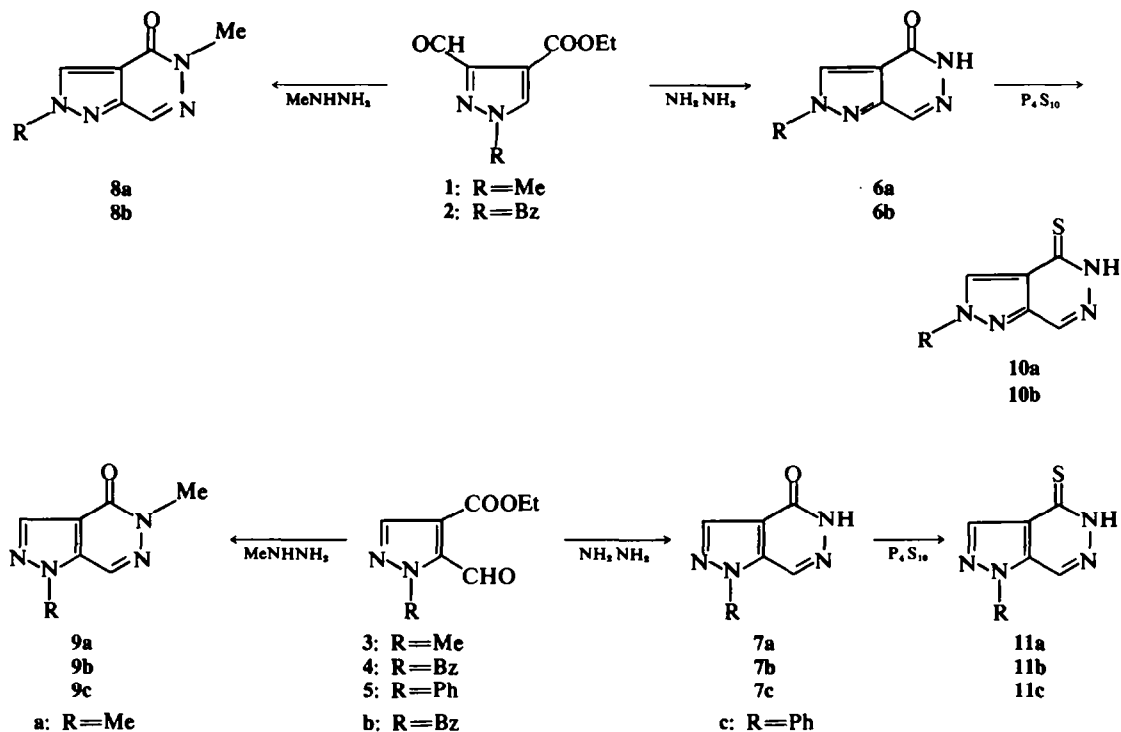
En partant des formylcarbéthoxypyrazoles décrits dans le mémoire précédent et en utilisant ensuite la même réaction que celle adoptée par tous les auteurs précités, nous avons pu préparer divers composés de ce type.

Par simple condensation de l'hydrazine sur les pyrazoles 1 à 5, nous avons obtenu ainsi, respectivement, les dihydro-4,5 oxo-4 pyrazolo [3,4-d] pyridazines 6a, 6b, 7a, 7b et 7c; de la même manière, la méthylhydrazine a engendré les composés 8a, 8b, 9a, 9b et 9c.

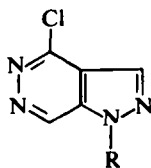
Alsos que Coispeau, Elguero et Jacquier<sup>7</sup> ont signalé ne pas avoir réussi à transformer la phényl-1 "dihydroxy-4,7" pyrazolo [3,4-d] pyridazine par le P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> dans la pyridine, les dihydro-4,5 oxo-4 pyrazolo [3,4-d] pyridazines 6a, 6b, 7a, 7b et 7c réagissent normalement dans ces conditions. On forme ainsi les thioxopyrazolo pyridazines correspondantes 10a, 10b, 11a, 11b et 11c.

Notre but initial ayant été de préparer des benzyl-1 (ou 2) benzylamino-4 pyrazolo [3,4-d] pyridazines, nous avons cherché à transformer les composés 6a, 6b, 7b et 7c en dérivés chlorés correspondants, au moyen de l'oxychlorure de

Tableau 1.



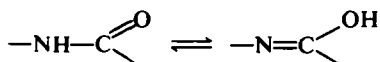
phosphore bouillant. Seuls **7b** et **7c** nous ont alors fourni les dérivés attendus, respectivement **12a** et **12b**, obtenus avec de faibles rendements, et les essais de substitution de ces derniers par la



**12**    **12a: R = Bz**  
**12b: R = Ph**

benzylamine ont donné lieu à la "régénération" des dihydro-4,5 oxo-4 pyrazolo [3,4-d] pyridazines correspondantes **7b** et **7c**. Ce résultat est surprenant à priori, mais des phénomènes du même genre ont déjà été décrits pour diverses pyridazines chlorées ou méthoxylées<sup>13</sup> et, jusqu'à présent, il nous a donc été impossible d'obtenir les benzyl-1 (ou 2) benzylamino-4 pyrazolopyridazines recherchées.

Nous avons enregistré les spectres IR des différents composés du Tableau I; ceux-ci permettent de conclure qu'à l'état solide les composés **6a**, **6b**, **7a**, **7b**, **7c** et **13** existent en équilibre entre les deux formes tautomères possibles



mais les dérivés **6a** et **6b** de la série 2H montrent des bandes OH nettement moins intenses que leurs isomères **7a** et **7b**. Dans la région 1800-650  $\text{cm}^{-1}$ , les spectres IR des deux types de produits (série 1H et série 2H) sont différents les uns des autres: la série 1H se caractérise en particulier par la présence de deux bandes situées respectivement entre 1000 et 900  $\text{cm}^{-1}$  (forte) et 725-700  $\text{cm}^{-1}$  (bande très forte).

En ce qui concerne les spectres de RMN, ils ont été enregistrés en solution dans le DMSO- $d_6$ , la plupart des produits obtenus au cours de ce travail étant insolubles dans les autres solvants usuels.

Cela nous a permis de constater que le couplage entre les protons  $H_3$  et  $H_7$ , de l'ordre de 0.8 à 0.9 Hz, déjà décrit pour différents systèmes hétérocycliques plus ou moins proches de celui des pyrazolo [3,4-d] pyridazines<sup>14,15,16</sup> se retrouve constamment pour ces dernières, comme cela apparaît dans le Tableau 2.

Ce fait est en accord avec les observations de Bastide et Lematre,<sup>9</sup> qui ont déjà mentionné un tel couplage pour trois composés de la même famille.

Enfin, nous avons essayé de préparer la dihydro-4,5 oxo-4 (1H ou 2H) pyrazolo [3,4-d] pyridazine

Tableau 2. Paramètres RMN des protons de quelques pyrazolo [3,4-d] pyridazines (Solvant DMSO- $d_6$ ;  $\delta$  exprimés en ppm)

N° du composé	$\delta H_3$	$\delta H_7$	JH <sub>3</sub> -H <sub>7</sub>	$\delta H$ du substituant		$\delta H$ du méthyle en 5
				en 2	en 1	
6a	8.31	8.65	0.9 Hz	4.13		
6b	8.33	8.83	0.7 Hz	CH <sub>2</sub> : 5.63 Ph: 7.36		
8a	8.31	8.65	0.9 Hz	4.13		3.65
8b	8.33	8.95	0.9 Hz	CH <sub>2</sub> : 5.65 Ph: 7.37		3.66
7a	8.18	8.55	1 Hz	4.11		
7b	8.30	8.68	0.9 Hz	CH <sub>2</sub> : 5.75 Ph: 7.33		
9a	8.18	8.55	1 Hz	4.1		3.7
9b	8.30	8.68	0.9 Hz	CH <sub>2</sub> : 5.73 Ph: 7.33		3.71
12a	8.26	8.71	0.8 Hz	CH <sub>2</sub> : 5.71 Ph: 7.31		

13, d'une part en effectuant la dibenzylation des composés 6b et 7b par le sodium dans l'ammoniac liquide, et d'autre part en condensant l'hydrazine sur l'éthoxyméthylène-2 oxo-3 diéthoxy-4,4 butanoate d'éthyle 14.

Ces trois voies nous ont bien fourni un même composé fondant entre 295 et 310° dont le spectre IR est toujours identique et conforme, mais dont l'analyse centésimale s'éloigne toujours de celle calculée théoriquement, notamment en ce qui concerne le % d'azote qui apparaît en défaut constant.

Par traitement au P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> dans la pyridine, le produit en question fournit le dérivé soufré 15 attendu, dont l'analyse centésimale est approximativement correcte, et l'hydrolyse de ce dernier redonne le même composé de départ, pour lequel le dosage de l'azote s'écarte encore de la théorie: calculé % 41.17; trouvé 39.52.

La seule explication plausible de ces écarts répétés dans les analyses centésimales de l'azote est sans doute liée à un problème de mauvaise combustion de la substance.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

*Dihydro-4,5 oxo-4 pyrazolo [3,4-d] pyridazines (6a, 6b, 7a, 7b, 7c, 8a, 8b, 9a, 9b et 9c).* On chauffe à reflux, pendant 2 h, des quantités proportionnelles à 0.01 mole de l'un des formyl-carbéthoxy pyrazoles 1 à 5 en solution dans 25 ml EtOH et en présence de 1.5 ml d'hydrazine hydratée, ou bien de 0.5 g de monométhylhydrazine. Après ce temps, le solvant est évaporé, 25 ml AcOH sont ajoutés au résidu et l'ensemble est de nouveau chauffé à reflux pendant 2 h.

Après évaporation de AcOH, le précipité est repris dans l'eau, essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans EtOH pour donner des aiguilles ou microcristaux incolores.

*Dérivés soufrés (10a, 10b, 11a, 11b et 11c).* 0.01 mole de la dihydro-4,5 oxo-4 pyrazolo [3,4-d] pyridazine voulue est mélangée avec 1.2 g de P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> et 40 ml de pyridine, puis l'ensemble est chauffé à reflux pendant 3 h. Après refroidissement, il se forme une huile et la couche pyridinique surnageante est décantée. L'huile résiduelle est lavée 2 fois avec 20 ml de pyridine et l'ensemble du solvant est évaporé sous vide. Le résidu solide est repris à l'eau, essoré, lavé à l'eau et enfin recristallisé dans EtOH pour donner des microcristaux incolores ou jaunâtres.

*Benzyl-1 chloro-4 pyrazolo [3,4-d] pyridazine (12a).* On chauffe au bain marie à 80° pendant 45 min un mélange formé par 4.52 g du composé 7b dissous dans 100 ml POCl<sub>3</sub>. Après évaporation des 3/4 de l'oxychlorure en excès sous pression réduite, le résidu est versé avec précaution dans 1 l d'eau glacée et l'ensemble est neutralisé progressivement à 0° par de l'ammoniaque. Il se forme immédiatement un précipité incolore qui surnage, et simultanément, apparaît un solide pâteux rouge-brun. Alors que tous les essais de traitement de ce dernier ne nous ont permis d'obtenir aucun produit défini, le précipité incolore recristallisé dans le cyclohexane pour donner 200 mg (environ 4%) de microcristaux jaunclair correspondant au produit cherché, F = 78° par chauffage progressif et F = 82° par projection.

Tableau 3.

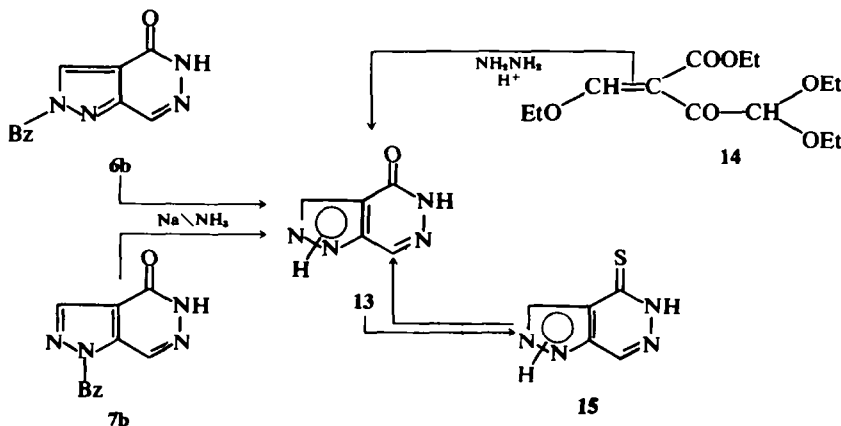


Tableau 4.

Produit	F°C	Rdt %	Analyses								IR (cm <sup>-1</sup> )		
			C		H		N		S		$\nu$ C=O (bande très forte)	$\nu$ N-C=S (bandes très fortes)	
			Calc	Trouvé	Calc	Trouvé	Calc	Trouvé	Calc	Trouvé	$\nu$ {NH OH}		
6a	314	86.5	48.00	48.03	4.03	4.16	37.32	37.20			3300-2700	1678	
6b	224	65	63.75	63.57	4.43	4.46	24.78	24.86			3300-2700	1680	
7a	267	88.5	48.00	47.62	4.03	3.95	37.32	37.40			3300-2600	1670	
7b	223-225	77	63.75	63.49	4.43	4.51	24.78	24.74			3400-2700	1670	
7c	239	88.5	62.25	62.16	3.80	3.93	26.40	26.63			3400-2700	1695	
8a	176	54	51.21	51.10	4.91	4.82	34.13	34.30				1655	
8b	147	75	64.98	65.25	5.03	5.04	23.32	23.35				1665	
9a	230	85.5	51.21	51.11	4.91	5.14	34.13	34.10				1660	
9b	141	54	64.98	65.15	5.03	5.07	23.32	23.36				1650	
9c	208	80	63.70	64.25	4.46	4.44	24.77	24.77				1665	
10a	256-7	70	43.37	43.38	3.64	3.86	33.73	33.80	19.26	19.54	3200-2700		1570 1245
10b	190	76.5	59.50	59.44	4.16	4.22	23.13	22.81	13.21	12.93	3300-2700		1570 1235
11a	297	84.5	43.37	43.37	3.64	3.60	33.73	33.56	19.26	19.56	3300-2700		1570 1220
11b	201	87	59.50	59.96	4.16	4.30	23.13	23.01	13.21	11.85	3200-2700		1565 1225
11c	238	72	57.89	57.77	3.53	3.68	24.55	24.27	14.02	14.18	3200-2700		1562 1230

(Calc C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>4</sub>: C, 58.89; H, 3.67; N, 22.90; Cl, 14.51. Tr: C, 58.80; H, 3.74; N, 23.10; Cl, 14.66%).

*Phenyl-1 chloro-4 pyrazolo [3,4-d] pyridazine (12b)*. On mélange 5.3 g du composé 7c et 150 ml POCl<sub>3</sub> et chauffe l'ensemble au bain marie à 80° pendant 1 h. Après évaporation des 4/5<sup>e</sup> de l'oxychlorure en excès, le résidu est versé dans 1 l d'eau glacée et le tout est neutralisé progressivement par addition d'ammoniaque, en maintenant la température à 0°. Le mélange résultant est abandonné à la température ambiante pendant 18 h et le précipité essoré après ce temps est séché. Il recristallise alors dans le cyclohexane pour donner 2.3 g (40%) de microcristaux incolores, F = 123°. (Calc C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub>: C, 57.26; H, 3.03; N, 24.29; Cl, 15.40. Tr: C, 57.32; H, 2.99; N, 24.09; Cl, 15.22%).

*Dihydro-4,5 oxo-4 (1H ou 2H) pyrazolo [3,4-d] pyridazine (13)*. (a) *A partir du composé 6b*. Dans un tricol de 1 l muni d'un agitateur magnétique, d'un réfrigérant à ammoniaque liquide et refroidi extérieurement par un mélange d'isopropanol et de neige carbonique, on condense 300 ml d'ammoniac liquide et ajoute 22.6 g du composé 6b.

En maintenant l'ensemble sous agitation, 11 g de sodium en petits morceaux sont ensuite ajoutés progressivement, en 30 min environ, et le mélange réactionnel présente alors une coloration bleue persistante.

Après avoir ajouté 14.8 g de NH<sub>4</sub>Cl, on arrête l'agitation, enlève le bain réfrigérant, laisse évaporer l'ammoniac pendant la nuit et reprend le résidu dans 150 ml d'eau distillée. La solution résultante étant neutralisée par HCl, le précipité est essoré puis recristallisé dans EtOH pour donner 6 g (44%) de microcristaux crème-clair, F = 295-310°. (Calc C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O: C, 44.12; H, 2.96; N, 41.17. Tr: C, 44.95, 45.19; H, 3.29, 3.37; N, 37.94, 37.88%).

(b) *A partir de la pyrazolo pyridazine (7b)*. En partant de 45 g du composé 7b avec les proportions correspondantes des divers réactifs et en suivant la même technique que la précédente, on obtient 13.5 g (50%) de microcristaux crème-clair, F = 298-307°. (Calc: C, 44.12;

H, 2.96; N, 41.17. Tr: C, 44.53, 44.67; H, 3.55, 3.55; N, 39.89, 39.90%).

(c) *A partir de l'éthoxyméthylène-2 oxo-3 diéthoxy-4,4 butanoate d'éthyle (14)*. A un mélange formé par 55 g du composé 14 et 400 ml EtOH maintenu sous agitation et refroidi constamment en dessous de 0°, on ajoute goutte à goutte 10 g d'hydrate d'hydrazine. Après 1 h 30 d'abandon à 0°, on ajoute encore 20 g d'hydrazine hydratée, laisse de nouveau 2 h à la même température, chauffe à reflux pendant 3 h et élimine le solvant.

Le résidu est repris dans 200 ml AcOH, chauffé à reflux pendant 2 h et filtré à froid pour éliminer une partie insoluble. Après évaporation de AcOH, le résidu est recristallisé dans EtOH pour donner 2.3 g (8.5%) de microcristaux crème-clair, F = 295-310°. (Calc: C, 44.12; H, 2.96; N, 41.17. Tr: C, 44.22, 44.29; H, 3.51, 3.30; N, 38.90, 38.86%).

(d) *A partir de la mercapto pyrazolo pyridazine (15)*. On chauffe à reflux pendant 45 min un mélange formé par 1.5 g du composé 15, 1 g d'acide monochloracétique et 10 ml d'eau puis ajoute 10 ml AcOH concentré et chauffe de nouveau à reflux pendant 2 h. Le précipité qui apparaît à froid est essoré puis recristallisé dans l'eau pour fournir 0.7 g (51%) de microcristaux crème-clair, F = 295-305°. (Calc: C, 44.12; H, 2.96; N, 41.17; O, 11.76. Tr: C, 44.85; H, 3.38; N, 39.27, 39.52; O, 12.42%).

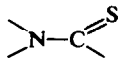
Les spectres IR des différents échantillons du composé 13, obtenus par quatre voies distinctes, sont identiques:

$$\nu \left\{ \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{OH} \end{array} \right. = 3300 \text{ à } 2200 \text{ cm}^{-1} \quad \nu \text{C=O} = 1655 \text{ cm}^{-1}, \text{ (TF)}$$

*Dihydro-4,5 thioxo-4 (1H ou 2H) pyrazolo [3,4-d] pyridazine (15)*. Le mélange formé par 100 ml de pyridine, 4.08 g du composé 13 obtenu à partir de la pyrazolo pyridazine 6b et 3.33 g de P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> est chauffé à reflux pendant 3 h puis refroidi à 10°. La solution pyridinique est décantée, le magma résiduel est lavé deux fois avec 30 ml de pyridine, et les différentes phases pyridiniques ré-

unies sont évaporées. Le solide obtenu est repris dans l'eau, essoré et purifié par EtOH bouillant dans lequel il est très peu soluble pour donner 1.9 g (41.5%) de microcristaux crèmes,  $F = 305^\circ$ . (Calc  $C_9H_4N_4S$ : C, 38.48; H, 2.65; N, 36.84; S, 21.04. Tr: C, 40.29; H, 2.73; N, 36.21; S, 20.56%).

$\nu_{NH}$ : 3300 à 2400  $cm^{-1}$ ; fréquences



1570 et 1225  $cm^{-1}$  (TF). Le même composé **15** est obtenu dans les conditions précédentes en utilisant les échantillons de **13** formés à partir de **7b** et de **14**.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>J. P. Marquet, E. Bisagni et J. Andre-Louisfert, *Chim. Therap.* **3**, 348 (1968).  
<sup>2</sup>E. Bisagni, J. P. Marquet et J. Andre-Louisfert, *Bull. Soc. Chim.* 803 et 4338 (1969).  
<sup>3</sup>J. P. Marquet, E. Bisagni et J. Andre-Louisfert, *Ibid.*, 4344 (1969).  
<sup>4</sup>J. P. Marquet, L. Montagnier, J. Gruet, J. D. Bourzat, J. Andre-Louisfert et E. Bisagni, *Chim. Therap.* **6**, 427 (1971).  
<sup>5</sup>L. Montagnier, E. Bisagni, J. P. Marquet et J. Gruet, (Résultats inédits).  
<sup>6</sup>R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 159 (1956).  
<sup>7</sup>G. Coispeau, J. Elguero et R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim.* 2061 (1969).  
<sup>8</sup>J. Bastide et J. LeMatre, *C.R. Acad. Sc.* **267**, Série C, 1620 (1968).  
<sup>9</sup>J. Bastide et J. LeMatre, *Bull. Soc. Chim.* 1336 (1971).  
<sup>10</sup>S. Rossi, S. Maiorana et G. Bianchetti, *Gazz. Chim. Ital.* **94**, 210 (1964).  
<sup>11</sup>L. Erichomovitch et F. L. Chubb, *Can. J. Chem.* **44**, 2095 (1966).  
<sup>12</sup>V. Zikan, M. Semonsky, E. Svatek et V. Jelinek, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **32**, 3587 (1967); *Chem. Abs.* **67**, 100061 (1967).  
<sup>13</sup>A. R. Katritzky et A. J. Boulton, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 9, Academic Press, New York-London (1968), M. Tisler et B. Stanovnik, p. 271.  
<sup>14</sup>J. A. Eldvidge et R. G. Foster, *J. Chem. Soc.* 981 (1964).  
<sup>15</sup>M. Robba, M. C. Zaluski, B. Roques et M. Bonhomme, *Bull. Soc. Chim.* 4004 (1969).  
<sup>16</sup>J. D. Bourzat et E. Bisagni, *Ibid.* 1727 (1971).