

Acyclic Anhydrides를 이용한 피리다진아민의 아실레이션; *N*-치환된 3-아미노-6-클로로피리다진 유도체의 합성

박은희 · 박명숙[#]

덕성여자대학교 약학대학

(Received December 5, 2004; Revised January 13, 2005)

Acylation of Pyridazinylamines by Acyclic Anhydrides; Synthesis of *N*-Substituted 3-Amino-6-chloropyridazines

Eun-Hee Park and Myung-Sook Park[#]

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

Abstract — We synthesized new *N*-substituted 3-amino-6-chloropyridazine derivatives which were expected to retain biological activity. All synthetic process from pyridazine to 3-aminopyridazines could be carried out conveniently in high yield. *N*-Substituted 3-amino-6-chloropyridazine derivatives were prepared through amination and acylation from 3,6-dichloropyridazine. 3-Amino-6-chloropyridazine was prepared from the reaction of 3,6-dichloropyridazine with liquid ammonia under autoclave for 6 hrs. The refluxing of 3-amino-6-chloropyridazine and the corresponding acid anhydride for 1~2 hrs afforded the *N*-substituted 3-amino-6-chloropyridazines. Alkyl chain of *N*-substituent was prolonged to six carbon (hexanoic acid).

Keywords □ 3-amino-6-chloro-pyridazines, carboxamide, synthesis, acylation, amination

Pyridazine(1,2-diazine)은 pyrimidine(1,3-diazine)과 pyrazine(1,4-diazine)의 이성체로서 이에 대한 연구는 그다지 보고된 바 없다. 왜냐하면 pyridazine은 자연에는 존재하지 않기 때문이다. 그래서 pyrimidine이나 pyrazine에 비해서 의약품분야에서도 관심이 적었고 의약으로 개발된 pyridazine 유도체는 극히 한정되어 있다.¹⁻³⁾ 그러나 최근 의약화학자들은 상대적으로 연구가 많이 수행되지 않아 미개척분야였던 pyridazine 구조에 관심을 갖게 되어 다양한 유도체들을 합성하고 있으며, 또한 간보호작용과 같은 다양한 생리활성이 밝혀지고 있다.⁴⁾ 뿐만 아니라 일부 유도체들은 이미 의약품으로 도입되어 시판 중인 것도 있다.

Pyridazine 구조는 매우 흥미 있는 구조로, 특히 의약품 분자 구조 중에 많이 나타나는 pyrazole 구조와 비교해보면 pyridazine은 2개의 질소가 직접 연결된 형태의 6각형이지만 pyrazole은 2개의 질소가 연결된 5각형이다. 또한 pyrimidine과 pyrazine과의 구조 차이는 환(ring)중의 질소위치가 다를 뿐이다. 이로 인해서



1,2-Diazine
(Pyridazine)



1,3-Diazine
(Pyrimidine)



1,4-Diazine
(Pyrazine)

Fig. 1 - Diazine isomers.

분자구조의 극성의 차이를 나타내는 쌍극자능률(dipole moment)이 pyridazine이 $\mu=3.9$ D로서 $\mu=2.1$ D인 pyrimidine과 $\mu=0$ D인 pyrazine에 비해서 가장 강하다.⁵⁾ 약물과 receptor간의 상호작용에서 약물의 극성은 분자 간 상호결합에서 매우 중요하다 (Fig. 1).

Minaprine은 pyridazine 모핵에 phenyl기를 도입시키고 para 위치에 alkylamino 치환기를 갖는 화학 구조로서 현재 항우울제로 이용되고 있다.⁶⁾ 본 연구에서는 minaprine의 분자구조를 기초로 pyridazine 핵의 6-위치에 chloro기를 도입하고, 다른 para 위치인 3-위치에는 여러 가지의 alkylcarboxamide기를 도입시킨 3-amino-6-chloro pyridazine 유도체의 합성을 목표로 하였다(Fig. 2).

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-901-8510 (팩스) 02-901-8386
(E-mail) mspark@duksung.ac.kr

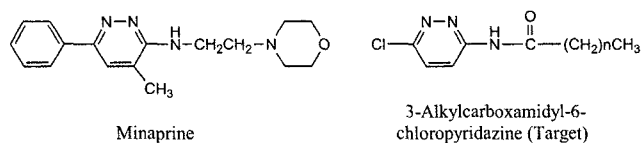
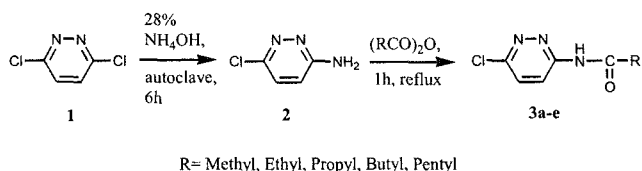
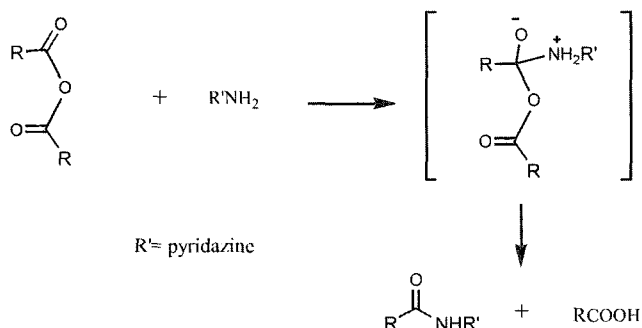


Fig. 2 – Structure of target compound and minaprine.



R= Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl

Scheme 1 – Synthesis of new carboxamide 3a-e.



R' = pyridazine

Scheme 2 – Acylation of pyridazinylamines by acyclic anhydrides.

본 연구에서는 상업적으로 이용 가능한 3,6-dichloropyridazine을 출발물질로 하여 암모니아와 함께 가압 반응시켜 pyridazine의 한쪽 chloro기 대신에 amino기를 성공적으로 도입시켰다. 또한, 여러 가지 길이의 alky기를 pyridazine에 손쉽게 도입하기 위해서 acylation을 이용하였다. 아실기를 도입하기 위한 시약으로 아실 halide를 사용할 수도 있으나,⁷⁾ 아민에는 아실 halide보다 반응성은 다소 약하지만 carboxylic acid anhydride가 아주 효과적이므로, acyclic acid anhydride 시약을 이용하였다 (Scheme 1).^{8,9)}

Acyclic anhydride를 이용한 acylation은 anhydride에 amine이 첨가되면서 일차적으로 zwitterionic intermediate를 형성하게 되며, 다음으로 amide와 carboxylic acid로 분해가 일어난다. 이때 carboxylic acid는 anhydride의 분해로 인해 생겨난 것이어서 계속적으로 반응의 자동촉매 역할을 수행하게 된다(Scheme 2).¹⁰⁻¹²⁾

실험 방법

3-Amino-6-chloropyridazine(2)

Autoclave에 28% ammonium hydroxide(150 ml)와 3,6-dichloropyridazine(14.90 g, 0.1 mol)을 넣고, 110°C oil-bath 상

에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 실온에서 autoclave를 overnight하여 식힌 후에 석출된 노란색 고체를 감압 여과하여 얻었다.

Yield : 10.06 g(77.7%), mp 221.2~223.6°C, TLC[n-hexane : ethyl acetate(1 : 1)] Rf 0.14, ¹H NMR(DMSO-d₆) 7.36(d, J=9.2 Hz, 1H, aromatic), 6.85(d, J=9.2 Hz, 1H, aromatic), 6.62(s, 2H, NH₂). ¹³C NMR(DMSO-d₆) 160.65, 145.37, 129.33, 117.90(aromatic), FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3350(N-H), 3054(aromatic), 1421(C=N), 1265(C-N), 738(C-Cl). GC-MS m/z(%) 129.10 (100.00), 101.10(39.94), 66.10(38.46), 131.10(32.20), 103.10 (12.70).

General Procedure for Acylation; 3-Ethylamido-6-chloropyridazine(3a)

Acetic anhydride(25 ml)에 3-amino-6-chloropyridazine(6.48 g, 0.05 mol)을 넣은 후, 2시간 동안 환류 하였다. 반응을 종료하고 냉각시킨 후, 정제수 40 ml를 부어 ice-bath 상에서 잘 저으면서 결정이 석출되게 하였다. 석출된 고체를 감압여과하고 건조시켰다.

Yield : 6.71 g(78.2%), mp 255.0~256.3°C, TLC[n-hexane : ethyl acetate(1 : 1)] Rf 0.46, ¹H NMR(DMSO-d₆) 11.31(s, 1H, NH) 8.38(d, J=9.3 Hz, 1H, aromatic), 7.85(d, J=9.3 Hz, 1H, aromatic), 2.17(s, 3H, CH₃). ¹³C NMR(DMSO-d₆) 170.63 (C=O), 155.53 151.22 130.07 121.67(aromatic), 24.22(CH₃) FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3400(N-H), 3053(aromatic), 1696(C=O), 1421(C=N), 1265(C-N), 738(C-Cl). GC-MS m/z(%) 129.10 (100.00), 171.10(39.64), 131.10(31.96), 101.10(15.83), 73.10 (14.67).

3-Propylamido-6-chloropyridazine(3b)

Propionic anhydride(40 ml)에 3-amino-6-chloropyridazine (6.48 g, 0.05 mol)을 넣은 후, 1시간 동안 환류 하였다.

Yield : 8.55 g(92.1%), mp 220.9~224.1°C, TLC[n-hexane : ethyl acetate(1 : 1)] Rf 0.63, ¹H NMR(DMSO-d₆) 9.89(s, 1H, NH) 8.59(d, J=9.0 Hz, 1H, aromatic) 7.52(d, J=9.3 Hz, 1H, aromatic), 2.65(q, J=7.5 Hz, 2H, CH₂). 1.27(t, J=7.5 Hz, 3H, CH₃) ¹³C NMR(DMSO-d₆) 174.36(C=O), 155.31 152.20 130.55 121.90(aromatic), 31.16(CH₂), 9.61(CH₃) FT-IR (NaCl) cm⁻¹ 3399(N-H), 3054(aromatic), 1707(C=O), 1421(C=N), 1265 (C-N), 738(C-Cl). GC-MS m/z(%) 129.10(100.00), 185.10(57.84), 57.10(51.71), 130.10(39.22), 131.10(33.87).

3-Butylamido-6-chloropyridazine(3c)

Butyric anhydride(10 ml)에 3-amino-6-chloropyridazine (1.29

g, 0.01 mol)을 넣은 후, 1시간 동안 환류 하였다.

Yield : 1.59 g(79.9%), mp 201.2~204.4°C, TLC[*n*-hexane : ethyl acetate(1 : 1)] Rf 0.70, ¹H NMR(DMSO-d₆) 11.26(s, 1H, NH) 8.40(d, *J*=9.3 Hz, 1H, aromatic) 7.85(d, *J*=9.3 Hz, 1H, aromatic), 2.43(t, *J*=7.3 Hz, 2H, CH₂). 1.55-1.68(m, 2H, CH₂), 0.91(t, *J*=7.4 Hz, 3H, CH₃) ¹³C NMR(DMSO-d₆) 173.40 (C=O), 155.56 151.17 130.41 121.71(aromatic), 38.25(CH₂), 18.47(CH₂), 13.85(CH₃) FT-IR (NaCl) cm⁻¹ 3399(N-H), 3054 (aromatic), 1706(C=O), 1421(C=N), 1265(C-N), 738(C-Cl). GC-MS *m/z*(%) 129.10(100.00), 184.10(72.74), 130.10(59.63), 71.10(42.74), 199.10(37.73).

3-Pentylamido-6-chloropyridazine(3d)

Valeric anhydride(10 ml)에 3-amino-6-chloropyridazine (1.29 g, 0.01 mol)을 넣은 후, 1시간 동안 환류 하였다.

Yield : 1.85 g(86.8%), mp 189.7~192.9°C, TLC[*n*-hexane : ethyl acetate(1 : 1)] Rf 0.82, ¹H NMR(DMSO-d₆) 11.25(s, 1H, NH) 8.40(d, *J*=9.3 Hz, 1H, aromatic) 7.85(d, *J*=9.3 Hz, 1H, aromatic), 2.45(t, *J*=7.3 Hz, 2H, CH₂). 1.53-1.63(m, 2H, CH₂), 1.26-1.38(m, 2H, CH₂), 0.89(t, *J*=7.4 Hz, 3H, CH₃) ¹³C NMR (DMSO-d₆) 173.55(C=O), 155.56 151.17 130.39 121.71(aromatic), 36.08(CH₂), 27.14(CH₂), 22.03(CH₂), 14.02(CH₃) FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3435(N-H), 3054(aromatic), 1706(C=O), 1421(C=N), 1265(C-N), 738(C-Cl). GC-MS *m/z*(%) 184.10(100.00), 129.10 (63.40), 130.10(50.75), 57.20(48.68), 186.10 (32.27).

3-Hexylamido-6-chloropyridazine(3e)

Hexanoic anhydride(10 ml)에 3-amino-6-chloropyridazine (1.29 g, 0.01 mol)을 넣은 후, 1시간 동안 환류 하였다.

Yield : 1.63 g(71.8%), mp 186.0~190.0°C, TLC[*n*-hexane : ethyl acetate(1 : 1)] Rf 0.86, ¹H NMR(DMSO-d₆) 11.25(s, 1H, NH) 8.39(d, *J*=9.3 Hz, 1H, aromatic) 7.85(d, *J*=9.3 Hz, 1H, aromatic), 2.39(t, *J*=7.3 Hz, 2H, CH₂). 1.57-1.62(m, 2H, CH₂), 1.27-1.30(m, 2H×2, CH₂×2), 0.87(t, *J*=6.94 Hz, 3H, CH₃) ¹³C NMR(DMSO-d₆) 173.55(C=O), 155.57 151.17 130.41 121.71(aromatic), 36.33(CH₂), 31.09(CH₂), 24.70(CH₂), 22.19 (CH₂), 14.17(CH₃) FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3400(N-H), 3054(aromatic), 1686(C=O), 1421(C=N), 1265(C-N), 738(C-Cl). GC-MS *m/z*(%) 184.10(100.00), 129.10(61.77), 130.10(59.17), 186.10 (32.66), 71.20(25.12).

실험결과 및 고찰

본 연구에서는 3-aminopyridazine 유도체를 얻기 위한 출발물

질로 상업적으로 이용 가능한 3,6-dichloropyridazine을 사용하였다. 최종화합물의 제조는 amination 및 acylation의 간편한 합성 방법을 이용하였다.

Amination으로 3-amino-6-chloropyridazine(2)을 얻기 위해 ammonia와 가압반응기를 이용하였다. 가압반응은 110°C의 반응 온도에서 약 6시간 동안 autoclave안에서 교반시키면서 반응시켰다. 가압반응기를 이용한 실험은 반응 중에는 반응 진행 여부를 확인하기가 어렵다. 반응시간 6시간 후 반응을 종료시키고, 가압반응기의 냉각과 상압유지를 위해 실온에서 overnight시켰다. 반응혼합물중 반응액과 노란색 고체물질은 TLC로 반응여부를 확인하였다. 반응기 안에 석출된 노란색 판상형 결정을 감압 여과시켜 75% 이상의 수율로 얻었다. Proton-NMR에서는 6.62 ppm에 특징적인 singlet peak로 NH기를 확인할 수 있었다. FT-IR에서 3350 cm⁻¹ 파수의 N-H 흡수 band가 출현했음을 확인하였다.

N-Acylation에서는 반응시약으로 acetic anhydride, propionic anhydride, butyric anhydride, valeric anhydride 및 hexanoic anhydride을 구입하여 3-amino-6-chloropyridazine(2)과 반응시켰다. *N*-Acylation은 별도의 용매 없이 1시간 동안 환류 시켜 완결하였다.

이 반응은 다른 분리방법을 사용할 필요 없이 간편하게 진행되었다. 그러나 acid anhydride의 chain이 늘어갈수록 시약 특유의 고약한 냄새가 심해져서 반응 scale을 줄여야 했다. 감내하기 어려운 냄새는 순수한 최종 목적물을 얻을 때까지 계속되었다. 반응 액은 환류가 시작되면서 점차 검은색으로 변하였고, 환류를 끝내고 냉각된 반응 액은 석출된 결정들과 함께 굳어졌다. 과량의 acid anhydride와 함께 굳어진 고체는 정제수와 함께 소량의 ethyl acetate를 넣어 여과하였다. Workup의 과정은 눈과 코에 대한 심한 자극 때문에 쉽지 않았다. 정제수로 깨끗이 세척한 결정은 냄새도 사라지고, 백색을 띠었다. 조결정은 재결정이 필요 없을 정도로 순도가 높았다. 최종화합물은 NMR, FT-IR, 및 GC-MS를 통해 쉽게 확인되었다.

Methyl carboxamide(3a)의 합성 여부는 proton-NMR 2.17 ppm 위치에 3H의 singlet peak와 FT-IR spectrum에서 1696 cm⁻¹의 C=O 흡수 band로 확인할 수 있었다. Ethyl carboxamide(3b)는 proton-NMR 1.27 ppm 및 2.65 ppm에서 전형적인 ethyl기의 peak로 나타났고, FT-IR spectrum에서 1707 cm⁻¹의 C=O 흡수 band로 확인하였다. Propyl carboxamide(3c)는 proton-NMR 0.91 ppm, 1.55~1.68 ppm 및 2.43 ppm에서 propyl기 peak를, FT-IR spectrum에서 1706 cm⁻¹의 C=O 흡수 band를 확인하였다. Butyl carboxamide(3d)는 proton-NMR 0.89 ppm, 1.26~1.38 ppm, 1.53~1.63 ppm 및 2.45 ppm에서 butyl기의 peak로 확인하였고, FT-IR spectrum에서는 1706 cm⁻¹의 C=O 흡수 band로 확인하였다. Pentyl carboxamide(3e)는 proton-

NMR 0.87 ppm, 1.27~1.30 ppm, 1.57~1.62 ppm 및 2.39 ppm 에 pentyl기 peak가 나타났다. FT-IR spectrum에서는 1706 cm⁻¹ 의 C=O 흡수 band로 확인하였다.

본 실험에서는 생리학적 활성을 갖는 *N*-치환된 3-amino-6-chloropyridazine을 합성하였고, 최종화합물을 얻기 위한 합성경로로 amination과 acylation을 이용하였다. Amination과 acylation의 합성방법은 다른 부산물 없이 깨끗하게 목적화합물로 전환되었으나, 반응기의 취급 및 시약의 특성 등으로 분리가 쉽지 않았다. 그러나 각 단계의 합성 수율은 항상 75% 이상으로 높았다.

참고문헌

- 1) Fisher, E. : *Ann. Chem.* **236**, 147 (1886).
- 2) Tisler, M., Stanovnik, B., edited by Katrutzky & Boulton. : Pyridazine. *Advances in Heterocyclic Chemistry.* **9**, 211 (1968).
- 3) Druey, J. : Pyridazine in der Arzneimittelsynthese. *Angew. Chem.* **70**, 5 (1958).
- 4) (a) Contreras, J. M., Parrot, I., Sippl, W., Rival, Y. M. and Wermuth, C. G. : Design, synthesis, and structure-activity relationships of a series of 3-[2-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethylamino]pyridazine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *J. Med. Chem.* **44**, 2707 (2001). (b) Wermuth, C. G., Bourguignon, J., Schlewer, G., Gies, J., Schoenfelder, A., Melikian, A. and Bouchet, M. : Synthesis and structure-activity relationships of a series of amino pyridazine derivatives of γ -aminobutyric acid acting as selective GABA-A antagonist. *J. Med. Chem.* **30**, 239 (1987). (c) Shin, H. S. and Kwon, S. K. : Synthesis of allythiopyridazine derivatives and inhibition of alfatoxin B₁-induced hepatotoxicity in rats. *Arch. Pharm. Res.* **5**, 351 (2003).
- 5) Wermuth, C. G., Schlewer, G., Bourguignon, J. J., Maghiros, G., Bouchet, M. J., Moire, C., Kan, J. P., Worms, P. and Biziere, K. : 3-Aminopyridazine derivatives with atypical antidepressant, serotonergic, and dopaminergic activities. *J. Med. Chem.* **32**, 528 (1989).
- 6) (a) Kleemann, A. and Engel, J. : Minaprine. *Pharmaceutical Substances* **4**, 1340 (2001). (b) Hardman, J. G. and Limbird, L. E. : Novel treatments for major depression and anxiety disorders. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* **10**, 475 (2001). (c) Contreras, J. M., Rival, Y. M., Chayer, S., Bourguignon, J. J. and Wermuth, C. G. : Aminopyridazines as acetylcholinesterase inhibitors. *J. Med. Chem.* **42**, 730 (1999).
- 7) Giovannoni, M. P., Piaz, V. D., Kwon, B. M., Kim, M. K., Kim, Y. K., Toma, L., Barnini, F. and Canavesi, M. : 5,6-Dipyridazine derivatives as Acyl-CoA : Cholesterol acyltransferase inhibitors. *J. Med. Chem.* **44**, 4292 (2001).
- 8) Beckwith, A. L. J. and in Zabiky, J. : Synthesis of amides. *The Chemistry of Amides.* **8**, 86 (1970).
- 9) Smith, M. B. and March, J. : Aliphatic nucleophilic substitution. *March's Advanced Organic Chemistry.* 5th, 507 (2001).
- 10) Kiuger, R. and Hunt, J. C. : Circumventive catalysis : contrasting reaction patterns of tertiary and primary amines with cyclic anhydrides and avoidance of intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 3325 (1989).
- 11) Fersht, A. R. and Jencks, W. P. : The acetylpyridinium ion intermediate in pyridine-catalyzed hydrolysis and acyl transfer reaction of acetic anhydride. Observation, kinetics, structure-reactivity correlations, and effects of concentrated salt solutions. *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 5432 (1970).
- 12) Castro, C. and Castro, E. A. : Nonlinear structure-reactivity correlation in the pyridinolysis of acetic anhydride. *J. Org. Chem.* **46**, 2939 (1981).