

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 148178 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

- (21) Patentansøgning nr.: 1982/80
(22) Indleveringsdag: 06 maj 1980
(41) Alm. tilgængelig: 08 nov 1980
(44) Fremlagt: 22 apr 1985
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 07 maj 1979 HU GO 1445

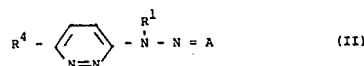
(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 237/20

- (71) Ansøger: *RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT.; Budapest, HU.
(72) Opfinder: Geza *Szlazly; HU, Peter *Matyus; HU, Endre *Kasztreiner; HU, Tibor *Balogh; HU, Lajos *Ila; HU.

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 6-(substitueret amino)-3-pyridazinylhydraziner eller terapeutisk acceptable syreadditionssalte deraf

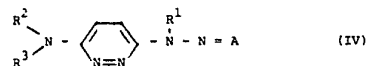
(57) Sammen drag:



hvor R⁴ betyder et chlor- eller bromatom eller en methylthiogruppe, medens A betyder en 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo-[2,2,1]heptyliden- eller en benzylidengruppe, der er substitueret med en R⁵-gruppe, hvor R⁵ betyder et hydrogen-, chlor- eller bromatom eller en methoxy-, nitro- eller methylsulfonylgruppe, med en amin med den almene formel



og sur hydrolyse af den på denne måde fremkomne forbindelse med den almene formel

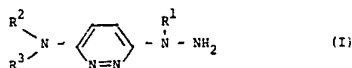


I forhold til kendte fremgangsmåder opnås, at slutprodukter fremkommer i løbet af færre trin og i større udbytte, og at mellemprodukterne er lette at isolere og rense, ligesom ikke-forbrugte reaktionskomponenter let kan genvindes og recirkuleres.

Forbindelserne med den almene formel (I) har hypotensiv virkning, og de kan anvendes som udgangsmaterialer til fremstillingen af 6-(substitueret amino)-3-pyridazinylhydrazoner med en meget signifikant, hypotensiv virkning.

1982-80

Forbindelser med den almene formel

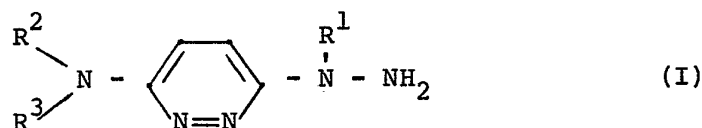


hvor R¹ betyder et hydrogenatom eller en alkylgruppe, og R² og R³ kan være ens eller forskellige og betyder alkylgrupper, alkenylgrupper, hydroxyalkylgrupper, cycloalkylgrupper, phenyl- eller benzylgrupper eller phenyl-, benzyl- eller phenylethylgrupper med 1 eller 2 halogenatomer, nitro-, methoxy- eller hydroxygrupper, eller et af R² og R³ også kan betyde et hydrogenatom, eller R² og R³ sammen med det tilstødende nitrogenatom også kan opbygge en morpholino-, pyrrolidino-, piperidino-, heptamethylenimino- eller N-methylpiperazinogruppe, eller terapeutisk acceptable syreadditionssalte deraf fremstilles ved omsætning af en forbindelse med den almene formel

0

Den foreliggende opfindelse angår en hidtil ukendt fremgangsmåde til fremstilling af 6-(substitueret amino)-3-pyridazinylhydraziner med den almene formel

5



[Il Farmaco Ed. Sci. 24, 919 (1966), J. Med. Chem. 18, 741 (1975)], hvor R^1 betyder et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 - 4 carbonatomer, og R^2 og R^3 kan være ens eller forskellige og betyder alkylgrupper med 1 - 6 carbonatomer, alkenylgrupper med 2 - 6 carbonatomer, hydroxyalkylgrupper med 2 - 4 carbonatomer, cycloalkylgrupper med 3 - 8 carbonatomer, phenyl- eller benzylgrupper eller phenyl-, benzyl- eller phenylethylgrupper substitueret med 1 eller 2 halogenatomer, nitro-, methoxy- eller hydroxygrupper, eller et af R^2 og R^3 også kan betyde et hydrogenatom, eller R^2 og R^3 sammen med det tilstødende nitrogenatom udgør en morpholino-, pyrrolidino-, piperidino-, heptamethylenimino- eller N-methylpiperazino- gruppe, eller terapeutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Disse forbindelser har hypotensiv virkning, og de kan desuden anvendes som udgangsmaterialer til fremstillingen af 6-(substitueret amino)-3-pyridazinylhydrazoner med en meget signifikant, hypotensiv virkning (BE-patentskrift nr. 868.027).

I litteraturen er der beskrevet adskillige fremgangsmåder til fremstilling af forbindelser med den almene formel (I) eller deres salte. Princippet i disse fremgangsmåder består i, at pyridazinringen først substitueres med den substituerede amin og dernæst med hydrazingruppen.

Ifølge DE-patentskrift nr. 1.595.910 og US-patentskrift nr. 3.706.744 kan forbindelserne med den almene formel I fremstilles ved omsætning af 3-chlor-6-(substitueret amino)-pyridazin med et overskud af 98% s hydrazinhydrat. Udbytte fra disse omsætninger varierer fra 65 til 75%. Den største ulempe ved denne fremgangsmåde består i, at sluproduktet, der dannes som en base under fremgangsmåden, er ustabil (dette er også angivet

0

i patentskriftet), og at der forekommer sønderdeling under de givne forsøgsbetingelser. Det er således kompliceret at opnå forbindelserne med den almene formel (I) i ren tilstand. Det er yderligere påvist ved forsøg, at de nævnte udbytter
5 ikke kan reproducere, end ikke når de beregnes på kontaminerede slutprodukter. Disse ulemper bliver naturligvis mere betydningsfulde, når fremgangsmåden skal realiseres ved drift i stor målestok.

Ifølge BE-patentskrift nr. 772.365 omsættes 3,6-dichlor-
10 pyridazin med substituerede aminer til dannelse af 3-chlor-6-(substitueret amino)-pyridaziner i udbytter i området fra 40 til 70%, hvorefter sidstnævnte forbindelser bringes til omsætning med et overskud af 98% 's hydrazinhydrat som beskrevet i ovennævnte DE-patentskrift nr. 1.595.910. Generne ved sidstnævnte
15 trin er understreget ovenfor. De på denne måde fremkomne, urene forbindelser med den almene formel (I) renses på to trin ved dannelse af 3-benzylidenhydrazino-6-(substitueret amino)-pyridazin med benzaldehyd, omkrystallisation af denne forbindelse og hydrolyse til slutproduktet. Effektiviteten
20 af denne fremgangsmåde kan imidlertid ikke bedømmes, fordi der ikke er angivet nogen udbytter i det citerede BE-patentskrift. En oplysning om udbytter foreligger i en afhandling med samme indhold som BE-patentskrift nr. 772.365 og offentliggjort af samme forfattere [J.Med.Chem. 18, 741 (1974)], ifølge hvilken
25 det gennemsnitlige udbytte på første trin er 60,3%, det gennemsnitlige udbytte på andet trin er 25,5%, medens det gennemsnitlige udbytte af de fremkomne slutprodukter efter den sure hydrolyse (dvs. efter tredje og fjerde trin) beløber sig til 67,3%. Det gennemsnitlige udbytte af forbindelser med den al-
30 mene formel (I) er således 10,4%, dvs. meget lavt, når det beregnes på udgangsmaterialet. En yderligere ulempe består i forsøgsbetingelserne for den sure hydrolyse, dvs. den høje temperatur og lange reaktionstid, den delvise effektivitet af hydrolysen og tabet af benzaldehyd, der er meget følsomt
35 for oxidation.

Ifølge BE-patentskrift nr. 821.389 omsættes 3-methylthio-6-chlorpyridazin med den hensigtsmæssige, substituerede amin,

0

og det fremkomne 3-methylthio-6-(substitueret amino)-pyridazin bringes til omsætning med et overskud af hydrazinhydrat (hvis koncentration ikke er angivet nærmere) ved tilbagesvaling i dimethylformamid i 40 timer, hvorefter det rå slutprodukt renses via benzylidenderivatet. Ulemperne er de samme som ovenfor. En yderligere ulempe er anvendelsen af dimethylformamid, der reagerer med både pyridazinyldhydraziner eller pyridazinyldhydrazoner ved temperaturer over 100°C, hvilket resulterer i dannelsen af s-triazolo[4,3-b]pyridazinderivater under afspaltning af dimethylamin og vand (jvf. f.eks. Croat. Chim. Acta 38, 299 (1966), Chem. Abstr. 66, 55.458y (1967), Synthesis 1977, 167). Udbytte, der ikke på nogen som helst måde kan anses for passende, formindskes således yderligere af sidereaktioner.

10

15

Ulemperne ved ovenstående og tilnærmelsesvis analoge fremgangsmåder kan opsummeres som følger:

a) Forbindelserne med den almene formel (I) dannes under basiske betingelser og ved høje temperaturer, der begunstiger sønderdelingen.

20

b) Den fremkomne base er meget kontamineret. Den skal således underkastes en rensningsproces bestående af to trin. De samlede udbytter er imidlertid temmelig lave efter fraspaltning af beskyttelsesgruppen ved sur hydrolyse ved højere temperaturer under de givne forsøgsbetingelser.

25

c) Anvendelsen af dimethylformamid kan inducere dannelsen af biprodukter, hvorved udbyttet formindskes.

d) Alle trin i reaktionsrækken skal gennemføres til syntese af hvert af slutprodukterne.

30

e) Benzaldehyd, der dannes i løbet af hydrolysen af beskyttelsesgruppen, udvindes kun med betydelige tab.

f) Anvendelsen af 98%'s hydrazinhydrat forårsager adskillige problemer med hensyn til korrosion, driftssikkerhed og hygiejne [G. Hommel, Handbuch der gefährlichen Güter, 272. Merkblatt, Springer Verlag, Berlin 1970/73].

35

Formålet med den foreliggende opfindelse er at tilvejebringe en fremgangsmåde, der ved eliminering af ulemperne ved kendte fremgangsmåder skaber mulighed for fremstilling

0

af forbindelserne med den almene formel (I) på simpel måde og ligeledes i industriel målestok.

Opfindelsen er baseret på nedenstående erkendelser:

5 a) Reaktiviteten af chloratomet i 3-chlor-6-(substitueret amino)-pyridaziner er stærkt formindsket (R.N. Castle: Pyridazines, s. 248, udgivet af John Wiley and Sons, New York, 1973); substitueringen med hydrazin skrider således kun frem med lave til moderate udbytter, og i nogle tilfælde forekommer der ingen substituering. Det er imidlertid ifølge
10 opfindelsen erkendt, at chloratomet i på denne måde fremstillede forbindelser er meget mere reaktivt og kan bringes til nukleofile substitueringsreaktioner med substituerede aminer på simpel måde og i høje udbytter, når på den ene side rækkefølgen for indføringen af substituenterne ændres, og der på den
15 anden side først fremstilles et 3-(beskyttet hydrazino)-6-chlor-pyridazin.

b) Beskyttelsesgruppen i 3-(beskyttet hydrazino)-6-(substitueret amino)-pyridaziner kan fraspaltes under milde betingelser. På denne måde kan slutprodukterne med den almene
20 formel (I) opnås ud fra disse mellemprodukter i høje udbytter.

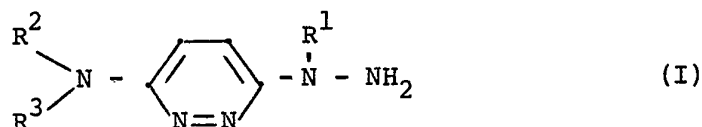
Disse erkendelser er også virkelig overraskende for en fagmand. Det er nemlig kendt, at et af chloratomerne i 3,6-dichlorpyridazin er meget mere reaktivt og let kan bringes til en nukleofil substitueringsreaktion, medens det andet
25 chloratom kun kan omsættes under stærke betingelser, og i nogle tilfælde kan det slet ikke omsættes. Det er endvidere fastslået ved forsøg, at chloratomet i 3-chlor-6-pyridazinyldiazin ikke kan substitueres med aminer, eller at det substitueres med store vanskeligheder, og at reaktionen resulterer i adskillige sønderdelingsprodukter på grund af de
30 stærke betingelser, der er nødvendige. Det er yderligere velkendt, at 3-benzylidenhydrazinopyridaziner (og de beslægtede phthalaziner) let cycliserer til de meget stabile s-triazolo[3,4-b]pyridaziner (henholdsvis beslægtede triazolophthalaziner) ved opvarmning [Tetrahedron 22, 2073 (1966), Helv. Chim. Acta 34, 195 (1951)]. Det kunne således ikke forventes,
35 at chloratomet i pyridazinyldiazoner kan erstattes til

0

dannelse af 6-(substitueret amino)-3-pyridazinyldiazoner i højt udbytte uden sidereaktioner.

Denne erkendelse er også overraskende af en yderligere grund. Det er nemlig uventet, at slutprodukter med
 5 den almene formel (I) opnås i fremragende udbytte og under milde betingelser ud fra disse substituerede pyridazinyldiazoner efter afspaltning af beskyttelsesgruppen. På basis af litteraturdata [Liebigs Annalen 656, 119 (1962)] forventedes det tværtimod, at disse diazoner er stabile
 10 eller i det mindste kun hydrolyseres under kraftige betingelser.

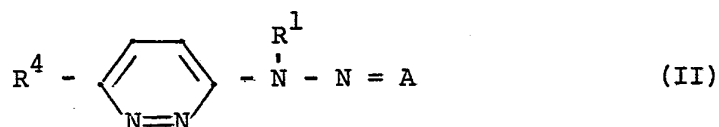
På basis af ovennævnte kendsgerninger angår den foreliggende opfindelse en fremgangsmåde til fremstilling af
 6-(substitueret amino)-3-pyridazinyldiazoner med den almene
 15 formel



20

hvor R^1 betyder et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 - 4 carbonatomer, og R^2 og R^3 kan være ens eller forskellige og betyder en alkylgruppe med 1 - 6 carbonatomer, en alkenylgruppe med 2 - 6 carbonatomer, en hydroxyalkylgruppe
 25 med 2 - 4 carbonatomer, en cycloalkylgruppe med 3 - 8 carbonatomer, phenyl- eller benzylgrupper eller en phenyl-, benzyl- eller phenylethylgruppe substitueret med 1 eller 2 halogenatomer, nitro-, methoxy- eller hydroxylgrupper, eller et af R^2 og R^3 kan betyde et hydrogenatom, eller R^2 og
 30 R^3 sammen med det tilstødende nitrogenatom udgør en morpholino-, pyrrolidino-, piperidino-, heptamethylenimino- eller N-methylpiperazinogruppe, eller terapeutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man omsætter en forbindelse med den almene
 35 formel

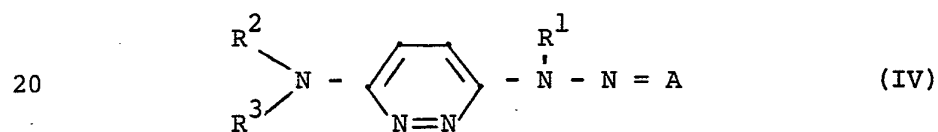
0



- 5 hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, og R^4 betyder et
 chlor- eller bromatom eller en methylthiogruppe, medens A
 betyder en 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden- eller
 en benzylidengruppe, der eventuelt er substitueret med et
 chlor- eller bromatom, eller en methoxy-, nitro- eller me-
 10 thylsulfonylgruppe, med en amin med den almene formel



- 15 hvor R^2 og R^3 har den ovenfor angivne betydning, og under-
 kaster den på denne måde fremkomne forbindelse med den almene
 formel



- hvor R^1 , R^2 , R^3 og A har den ovenfor angivne betydning, sur
 hydrolyse.
- 25 Hydrazonerne med den almene formel (II) kan fremstil-
 les ved omsætning af 6-halogen- (eller methylthio-) -3-pyrid-
 azinylhydraziner med henholdsvis de hensigtsmæssigt substi-
 tuerede benzaldehyder eller campher ved kogning i et opløs-
 ningsmiddel, i nogle tilfælde ved anvendelse af en katalysa-
 30 tor af syretypen, f.eks. eddikesyre. Udbytterne er særdeles
 gode. Som opløsningsmidler anvendes fortrinsvis kortkædede
 alkanoler.

- Blandt forbindelserne med den almene formel (II) er
 benzyliden- samt 4-nitro-, 4-chlor- og 4-methoxybenzyliden-
 35 hydrazinoderivaterne kendt i litteraturen [Tetrahedron 22,
 2073 (1966), J. Pharm. Soc. Jap. 75, 778 (1955), dvs. Chem.
 Abstr. 50, 4970b (1956)], medens 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo-

0

[2,2,1]heptyliden-(6-chlor-3-pyridaziny1)-hydrazin kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge BE-patentskrift nr. 868.027.

Til omdannelse af forbindelserne med den almene formel (II) til forbindelserne med den almene formel (IV)

5 omsættes førstnævnte forbindelser med et overskud af en amin med den almene formel (III), hvor R^2 og R^3 har den ovenfor angivne betydning, almindeligvis uden noget opløsningsmiddel eller ved anvendelse af overskuddet af amin som opløsningsmiddel, når sidstnævnte samtidig virker som syrebindende
10 middel, hensigtsmæssigt ved temperaturer på fra 100 til 200°C. I nogle tilfælde anvendes fortrinsvis et polært additiv, såsom hexamethylphosphorsyretriamid.

Til omdannelse af forbindelserne med den almene formel (IV) til forbindelser med den almene formel (I) er det
15 hensigtsmæssigt at gennemføre reaktionen i et tofasesystem bestående f.eks. af en blanding af aromatiske carbonhydrider, såsom toluen eller benzen, eller halogenerede carbonhydrider med vandige opløsninger af mineralsyrer, såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre eller svovlsyre, ved temperaturer i området
20 fra 20 til 60°C. Carbonylkomponenten går over i den organiske fase og kan udvindes i et særdeles godt udbytte. Syreadditionssaltene af forbindelser med den almene formel (I) kan også isoleres fra den mineralsyreholdige fase i høje udbytter.

Fordelene ved den her omhandlede fremgangsmåde i sammenligning med de i litteraturen beskrevne fremgangsmåder
25 er som følger:

a) Slutproduktet med den almene formel (I) kan opnås på to trin, når der går ud fra forbindelser med den almene formel (II), i et særdeles gunstigt totaludbytte (beregnet
30 for 6-chlor-3-pyridaziny1hydrazin). Forbindelserne med den almene formel (II) kan fremstilles ud fra det let tilgængelige 6-chlor-3-pyridaziny1hydrazin ved omsætning med henholdsvis eventuelt substituerede benzaldehyder eller campher.

b) I modsætning til de fra litteraturen kendte fremgangsmåder har mellemprodukterne ved den her omhandlede fremgangsmåde, dvs. forbindelser med den almene formel (II) og
35 (IV), høje smeltepunkter, og de er lette at isolere, rense

0

og opnå i en gunstig kvalitet. Det tilsigtede produkt kan isoleres i ren form for dets stabile salt.

5 c) Et meget fordelagtigt træk ved fremgangsmåden består i, at carbonylkomponenten, syren og de organiske opløsningsmidler kan genvindes og recirkuleres til fremgangsmåden i høje udbytter.

d) De enkelte trin af fremgangsmåden kan gennemføres med høje udbytter på simpel og selektiv måde. Disse trin er således egnede til anvendelse ved kontinuerlig fremstilling i industriel målestok.

Yderligere detaljer ved opfindelsen er angivet i nedenstående eksempler.

Eksempel 1

15

4-Nitrobenzyliden-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-hydrazin

Trin a)

20 4-Nitrobenzyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin.

En blanding af 14,5 g (0,1 mol) 6-chlor-3-pyridazinylhydrazin, 145 ml ethanol og 15,1 g (0,1 mol) 4-nitrobenzaldehyd tilbagesvales under omrøring i 2 timer og afkøles, og 75 ml vand tilsættes. Præcipitatet filtreres fra, vaskes med vand, tritureres med varm ethanol, filtreres fra igen og tørres, hvorved der fås 25,4 g (91,5%) 4-nitrobenzyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin, smp.: 290°C (under sønderdeling).

Nedenstående forbindelser fremstilles ved samme fremgangsmåde [Eksempel 1, trin a)]:

30 3-Nitrobenzyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin, smp.: 297 - 300°C,

4-methylsulfonyl-benzyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin, smp.: 282 - 285°C og

35 1-methyl-1-(6-chlor-3-pyridazinyl)-2-(4-nitrobenzyliden)-hydrazin, smp.: 272 - 274°C.

Benzyliden-, 4-chlorbenzyliden- og 4-methoxybenzyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin er udgangsmaterialer, der

0

er kendte fra litteraturen [Tetrahedron 22, 2073 (1966)].

Trin b)

4-Nitrobenzyliden-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-hydrazin.

5 En blanding af 5,55 g (20 mmol) 4-nitrobenzyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin [fremstillet som beskrevet under trin a)], 7,66 g (88 mmol) morpholin og 5,5 ml hexamethylphosphorsyre-triamid opvarmes ved 150°C i 24 timer. Efter afkøling tritureres blandingen med 56 ml vand, præcipitatet filtreres fra, vaskes med kold ethanol og tørres, hvorved der fås 5,6 g (85%) 4-nitrobenzyliden-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-hydrazin, smp.: 245°C (under sønderdeling).

10 De forbindelser med den almene formel (IV), der er opnået ved ovenstående fremgangsmåde under anvendelse af det hensigtsmæssigt substituerede benzyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin som udgangsmateriale, er angivet i tabel I.

Tabel I

20	Eks. nr.	Forbindelsens navn	Smp. °C	Udbytte %
	2	3-Nitrobenzyliden-A	255 (s)	63
	3	4-Chlorbenzyliden-A	263 (s)	71,5
	4	4-Methoxybenzyliden-A	246-249 (s)	80,5
25	5	4-Methylsulfonylbenzyliden-A	288-291	57
	6	Benzyliden-A	259 (s)	78
	7	1-Methyl-1-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-2-(4-nitrobenzyliden)-hydrazin	225-228	87,5

30 Noter til tabel I

A = (6-morpholino-3-pyridazinyl)-hydrazin

s = sønderdeling

35

0

Eksempel 81,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-(6-morpholino-3-pyridaziny)-hydrazin

5

Trin a)

1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-6-chlor-3-pyridaziny)-hydrazin.

En blanding af 15,2 g (0,1 mol) campher, 152 ml ethanol, 15,2 g (0,105 mol) 6-chlor-3-pyridazinyhydrazin og 15,2 ml eddikesyre tilbagesvales under omrøring i 6 timer, hvorefter opløsningsmidlet fjernes under vakuum, og remanensen hældes ud i 152 ml vand. Præcipitatet frafiltreres, vaskes flere gange med vand og tørres, hvorved der fås 30,7 g (90,5%) acetat af 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-6-chlor-3-pyridaziny)-hydrazin, smp.: 134 - 137°C (efter omkrystallisation fra 85% vandig ethanol).

Trin b)

1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-(6-morpholino-3-pyridaziny)-hydrazin.

En blanding af 33,9 g (0,1 mol) 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-(6-chlor-3-pyridaziny)-hydrazin-acetat og 43,5 g (0,5 mol) morpholin omsættes under omrøring ved 145°C i 8 timer. Dernæst fjernes overskuddet af morpholin under vakuum, og remanensen tritureres med 100 ml vand, filtreres og tørres, hvorved der fås 30,5 g (92,6%) 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-(6-morpholino-3-pyridaziny)-hydrazin, smp.: 188 - 190°C (efter omkrystallisation fra ethanol).

Bemærk: Trin a) og b) kan også sammentrækkes således, at man under oparbejdningen af reaktionsblandingen på trin a) fjerner opløsningsmidlerne under vakuum, og bringer remanensen til reaktion med morpholin.

De forbindelser med den almene formel (IV), der er opnået ved den i eksempel 8, trin b) beskrevne fremgangsmåde under anvendelse af 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-

0

-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin-acetat [fremstillet som beskrevet i eksempel 8, trin a)], er angivet i tabel II.

Tabel II

5

Eks. nr.	Forbindelsens navn	Reaktions- betingelser °C/timer	Smp. °C	Udbytte %
9	B-(6-dimethylamino-3-pyridazinyl)-hydrazin	150/24	176-179	76
10	B-[6-bis-(2-hydroxyethyl)-amino-3-pyridazinyl]-hydrazin	180/72	225-228	45
11	B-[6-N-(2-hydroxy-1-propyl)-N-methylamino-3-pyridazinyl]-hydrazin	150/20	olie ^{x)}	82
12	B-(6-pyrrolidino-3-pyridazinyl)-hydrazin	150/20	195-197	79,5
13	B-(6-piperidino-3-pyridazinyl)-hydrazin	150/18	161-163	68,5
14	B-(6-heptamethylenimino-3-pyridazinyl)-hydrazin	160/36	164-165	75
15	B-[6-(4-methylpiperazino)-3-pyridazinyl]-hydrazin	155/8	188-189 ^{xx)}	80,5
16	B-(6-cyclohexylamino-3-pyridazinyl)-hydrazin	150/36	228-231	21,5

Noter til tabel II:

B = 1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden

x) = R_f-Værdien er 0,45 efter fremkaldelse på "Silicagel HF₂₅₄" med en opløsningsmiddelblanding af benzen og methanol i forholdet 85:15 og påvisning med UV-lys eller ioddampe.

xx) = smp.: 201 - 204°C ifølge BE-patentskrift nr. 868.027, dvs. der foreligger krystaldimorfisme.

35

0

Eksempel 176-Morpholino-3-pyridazinyldiazin

5

Metode A)

En blanding af 32,9 g (0,1 mol) 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-(6-morpholino-3-pyridazinyldiazin [fremstillet ved fremgangsmåden ifølge eksempel 8, trin b)], 660 ml chloroform og 660 ml koncentreret saltsyre opvarmes ved 60°C under omrøring under nitrogenatmosfære i 6 timer på en sådan måde, at chloroformlaget skilles fra reaktionsblandingen hver time og erstattes med frisk opløsningsmiddel (660 ml). [Den udvundne campher kan kondenseres med 6-chlor-3-pyridazinyldiazin til dannelse af rent 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-(6-chlor-3-pyridazinyldiazin i 65 - 72% udbytte.]

15

Den vandige fase filtreres fra, inddampes til tørhed under vakuum, og remanensen tritureres grundigt med en blanding i forholdet 1:1 af ethanol og ether til dannelse af 24,95 g (92,4%) dihydrochlorid af 6-morpholino-3-pyridazinyldiazin, smp.: 233 - 236°C.

20

De forbindelser med den almene formel (I), der er opnået ved ovenstående fremgangsmåde [Eksempel 17, metode A)], er angivet i tabel III.

0

Tabel III

	Eks. nr.	Forbindelsens navn	Smp. °C	Udbytte %
5	18	6-Dimethylamino-3-pyridazinyl- hydrazin·2HCl	238-240	69,5
	19	6-bis-(2-Hydroxyethyl)-amino- -3-pyridazinylhydrazin·2HCl	186-188 (s)	46,5
10	20	6-N-(2-Hydroxy-1-propyl)-N- -methyl-amino-3-pyridazinyl- hydrazin·2HCl	185-186	54,5
	21	6-Pyrrolidino-3-pyridazinyl- hydrazin·2HCl	233-235	76,5
	22	6-Piperidino-3-pyridazinyl- hydrazin·2HCl	206-208 (s)	69
15	23	6-Heptamethylenimino-3-pyrid- azinylhydrazin·2HCl	215-217	51,5
	24	6-(4-Methylpiperazino)-3-pyrid- azinylhydrazin·3HCl·2H ₂ O	228-231	92
20	25	6-Cyclohexylamino-3-pyridazinyl- hydrazin·2HCl	228-231	42

Note til tabel III

s = sønderdeling

25

Metode B)

30

35

1 vægt del substitueret benzylidenhydrazin (forbindelser ifølge eksempel 1 - 6) opvarmes sammen med 20 volumendele benzen (eller toluen eller dichlormethan eller chloroform) og 20 volumendele koncentreret saltsyre (eller 48%'s hydrogenbromidsyre) under omrøring ved en blandingstemperatur på 40°C i 1 - 2 timer på en sådan måde, at den organiske fase erstattes med frisk opløsningsmiddel hver halve time. Efter fraskillelse kan 80 - 90% af det substituerede benzaldehyd udvindes fra den organiske fase. Fra den sure, vandige fase fås 6-morpholino-3-pyridazinylhydrazin-dihydrochlorid (henholdsvis -dihydrobromid) efter inddampning og triturering af reanensen med ethanol og ether.

0

Reaktionsbetingelserne for og udbytterne af 6-morpholino-3-pyridazinyldiazin, der er fremstillet som beskrevet ovenfor [eksempel 17, metode B)], er angivet i tabel IV.

5

Tabel IV

	Udgangsmateriale (eks. nr.)	Reaktionsbetingelser	Udbytte ^{x)} , %
10	1	toluen/konc. HCl	88
		CHCl ₃ /konc. HCl	78,5
		CH ₂ Cl ₂ /48% HBr	72,5 ^{xx)}
	2	CH ₂ Cl ₂ /konc. HCl	88
15	3	CH ₂ Cl ₂ /konc. HCl	81
	4	CH ₂ Cl ₂ /konc. HCl	83
	5	toluen/konc. HCl	34
	6	toluen/konc. HCl	87

20 Noter til tabel IV:

x) = dihydrochlorid

xx) = dihydrobromid

Eksempel 26

25

1-Methyl-1-(6-morpholino-3-pyridazinyldiazin)

3,4 g (10 mmol) 1-methyl-1-(6-morpholino-3-pyridazinyldiazin)-2-(4-nitrobenzyliden)-hydrazin [fremstillet ved anvendelse af fremgangsmåden ifølge eksempel 1, trin b)] opvarmes sammen med 68 ml toluen og 68 ml koncentreret saltsyre under omrøring ved en blandingstemperatur på 40°C i 90 minutter på en sådan måde, at den organiske fase fraskilles og erstattes med frisk opløsningsmiddel hver halve time.

35 Efter at reaktionen er færdig, og faserne er adskilt, indampes den vandige syrefase til tørhed under vakuum, reamensen tages op i ether, og præcipitatet filtreres og tørres,

0

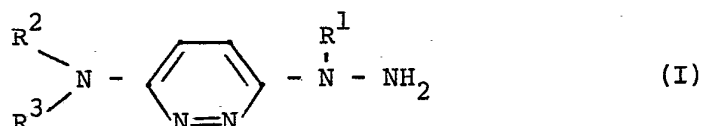
hvorved der fås 2,2 g (78%) dihydrochlorid af 1-methyl-1-
-(6-morpholino-3-pyridaziny1)-hydrazin, smp.: 171-174°C.

0

P a t e n t k r a v .

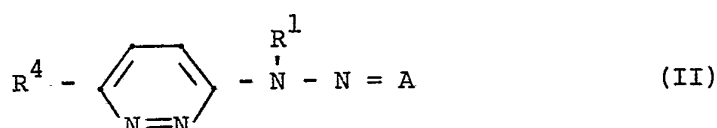
Fremgangsmåde til fremstilling af 6-(substitueret amino)-3-pyridazinyldiaziner med den almene formel

5



- 10 hvor R^1 betyder et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 - 4 carbonatomer, og R^2 og R^3 kan være ens eller forskellige og betyder alkylgrupper med 1 - 6 carbonatomer, alkenylgrupper med 2 - 6 carbonatomer, hydroxyalkylgrupper med 2 - 4 carbonatomer, cycloalkylgrupper med 3 - 8 carbonatomer, 15 phenyl- eller benzylgrupper eller phenyl-, benzyl- eller phenylethylgrupper substitueret med 1 eller 2 halogenatomer, nitro-, methoxy- eller hydroxygrupper, eller et af R^2 og R^3 også kan betyde et hydrogenatom, eller R^2 og R^3 sammen med det tilstødende nitrogenatom udgør en morpholino-, pyrrolidino-, 20 piperidino-, heptamethylenimino- eller N-methylpiperazinogruppe, eller terapeutisk acceptable syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en forbindelse med den almene formel

25



- hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, og R^4 betyder et 30 chlor- eller bromatom eller en methylthiogruppe, medens A betyder en 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden- eller en benzylidengruppe, der eventuelt er substitueret med et chlor- eller bromatom eller en methoxy-, nitro- eller methylsulfonylgruppe, med en amin med den almene formel

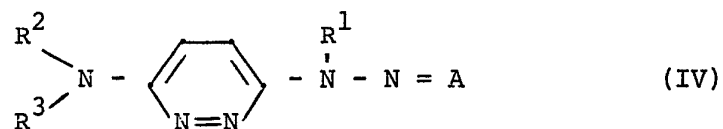
35



0

hvor R^2 og R^3 har den ovenfor angivne betydning, og underkaster den på denne måde fremkomne forbindelse med den almene formel

5



10 hvor R^1 , R^2 , R^3 og A har den ovenfor angivne betydning, sur hydrolyse.

Fremdragne publikationer:
