



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

202 564

Int.Cl.³

3(51) C 07 D403/04

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2418 975
(31) P3129447.2

(22) 23.07.82
(32) 25.07.81

(44) 21.09.83
(33) DE

(71) siehe (73)
(72) HAUDEL, NORBERT, DR. DIPL.-CHEM., DE; AUSTEL, VOLKHARD, DR. DIPL.-CHEM., DE; HEIDER,
JOACHIM, DR. DIPL.-CHEM., DE; REIFFEN, MANFRED, DR. DIPL.-CHEM., DE; DIEDEREN, WILLI,
DR., NL; HAARMANN, WALTER, DR., DE
(73) DR. KARL THOMAE GMBH, BIBERACH AN DER RISS, DE
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 60992/12/37 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON BENZTRIAZOLEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Benztriazolen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere cardiovasculärer Wirkung für die Anwendung als Arzneimittel, beispielsweise für die Behandlung von beispielsweise chronischer Herzinsuffizienz oder Angina Pectoris. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Verbindungen mit verbesserter cardiovasculärer Wirkung. Erfindungsgemäß werden Benztriazole der allgemeinen Formel I hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen u. a.; R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Formel I

241897 5

-1-

Berlin, den 17.12.1982

AP C 07 D/241 897

(60 992/12)

Verfahren zur Herstellung von Benztriazolen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Benztriazolen mit wertvollen pharmakologischen, insbesondere Cardiovasculären, beispielsweise cardiotonischen, blutdrucksenkenden und/oder antithrombotischen Eigenschaften.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz oder Angina Pectoris sowie zur Prophylaxe arterieller Thromboembolien und arterieller Verschlusskrankheiten.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der BE-PS 830 030 (DD-PS 120 440) werden bereits Benzimidazole beschrieben, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere blutdrucksenkende, antithrombotische und cardiotonische Wirkungen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen wirksameren Verbindungen mit cardiovasculären Wirkungen.

241897 5

-1a-

17.12.1982

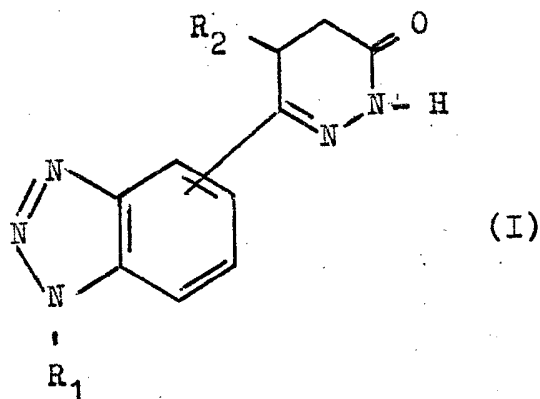
AP C 07 D/241 897

(60 992/12)

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue Benztriazole der allgemeinen Formel



hergestellt,
deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch
verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder
organischen Säuren und diese Verbindungen enthaltende
Arzneimittel.

Die neuen Verbindungen weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere cardiovasculäre Wirkungen, nämlich cardiotonische, blutdrucksenkende und/oder antithrombotische.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

- R_1 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenyl-, Pyridyl- oder Methylpyridylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wobei der vorstehend erwähnte Phenylkern durch eine Aminogruppe, eine Dimethylaminogruppe, eine oder zwei Hydroxygruppen, eine bis drei Methoxygruppen und/oder ein bis drei Halogenatome mono-, di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine endständig durch eine Hydroxygruppe oder eine Dialkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierte Phenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte Alkanoylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, welche durch eine Phenyl-, Methoxyphenyl- oder Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylsulfonylgruppe und
- R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

Für die bei der Definition der Reste R_1 und R_2 eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

für R_1 die Bedeutung des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert. Butyl-, Pentyl-, Isopentyl-, Neopentyl-, tert. Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Benzyl-, 1-Phenyläthyl-, 2-Phenyläthyl-, 1-Phenylpropyl-, 2-Phenylpropyl-, 3-Phenylpropyl-, Pyrid-

ylmethyl-, Methylpyridylmethyl-, 2-Pyridyläthyl-, 3-(Methyl-pyridyl)-propyl-, Aminobenzyl-, Dimethylaminobenzyl-, Methoxybenzyl-, Dimethoxybenzyl-, Trimethoxybenzyl-, Hydroxybenzyl-, Dihydroxybenzyl-, Fluorbenzyl-, Difluorbenzyl-, Chlorbenzyl-, Dichlorbenzyl-, Trichlorbenzyl-, Brombenzyl-, Dibrombenzyl-, Amino-dichlorbenzyl-, Amino-dibrombenzyl-, Dimethylamino-dichlor-benzyl-, Dimethyl-amino-dibrombenzyl-, Hydroxy-dichlorbenzyl-, Hydroxy-dibrombenzyl-, Methoxy-chlorbenzyl-, Methoxy-dichlorbenzyl-, Methoxy-brombenzyl-, Methoxy-dibrombenzyl-, 2-(Methoxyphenyl)-äthyl-, 2-(Dimethoxyphenyl)-äthyl-, 2-(Chlorphenyl)-äthyl-, 3-(Methoxyphenyl)-propyl-, 3-(Fluorphenyl)-propyl-, 3-(Bromphenyl)-propyl-, 2-Hydroxyäthyl-, 3-Hydroxypropyl-, 4-Hydroxybutyl-, 2-Dimethylaminoäthyl-, 2-Dipropylaminoäthyl-, 3-Dipropylaminopropyl-, 4-Dimethylaminobutyl-, 4-Diäthylaminobutyl-, 4-Dipropylaminobutyl-, Phenyl-, Fluorphenyl-, Chlorphenyl-, Bromphenyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl-, Hexanoyl-, Dimethylacetat-, Benzoyl-, Methoxybenzoyl-, Phenyl-dimethylacetyl-, Cyclopropanoyl-, Cyclopentanoyl-, Cyclohexanoyl-, Cycloheptanoyl-, Phenylacetyl-, 3-Phenylpropionyl-, 4-Phenylbutanoyl-, Phenylsulfonyl-, Methylphenylsulfonyl- oder Methoxyphenyl-sulfonylgruppe und

für R_2 die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_1 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe, eine Dimethylaminogruppe, eine oder zwei Methoxygruppen

241897 5 -3a-

17.12.1982

AP C 07 D/241 897

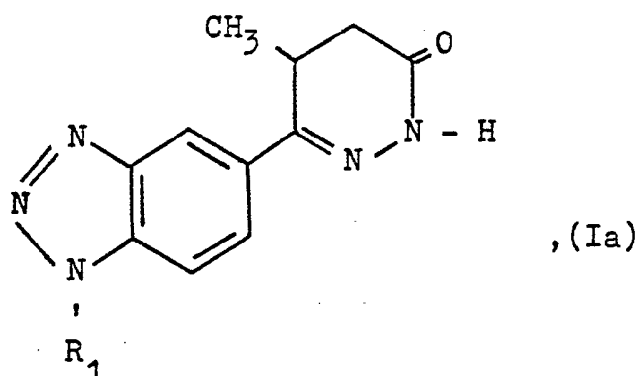
(60 992/12)

oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder
Bromatome substituierte Benzylgruppe, eine entstehend
durch eine Hydroxy-, Methoxy-

phenyl- oder Dialkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Methoxyphenylgruppe substituierte Alkanoylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Pyridylmethyl-, Methylpyridylmethyl-, Phenyl-, Fluorphenyl-, Chlorphenyl-, Bromphenyl-, Cyclohexanoyl- oder Methoxyphenylsulfonylgruppe und

R_2 ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe bedeuten, insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen, in denen der Pyridazinonring in 5-Stellung steht, und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind diejenigen der allgemeinen Formel



in der

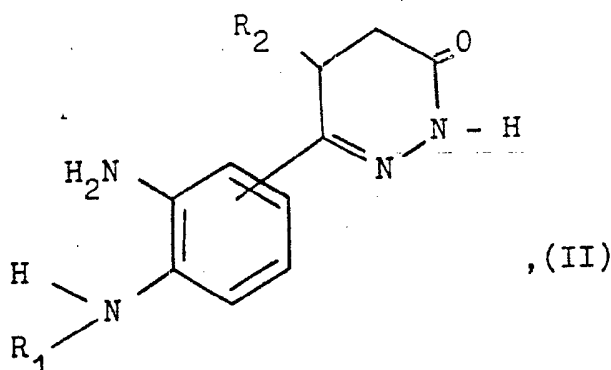
R_1 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Dimethylaminoethyl-, Cyclohexanoyl-, p-Methoxybenzoyl- oder p-Methoxybenzylgruppe darstellt, und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

241897 5

- 5 -

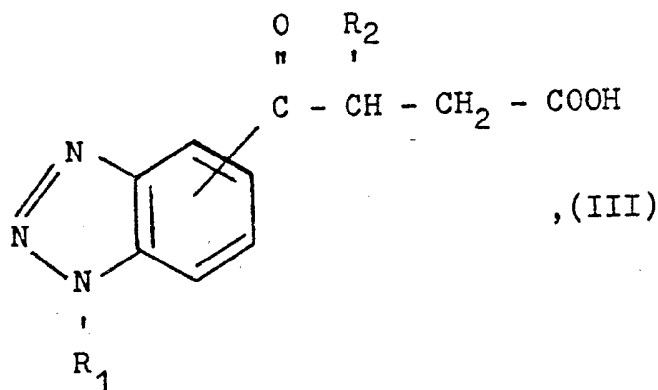


in der

R_1 und R_2 wie eingangs definiert sind, mit einem anorganischen oder organischen Nitrit.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. mit einem anorganischen Nitrit wie Natriumnitrit in Wasser, Wasser/Methanol oder Wasser/Dioxan und in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Eisessig, vorzugsweise jedoch in halbkonzentrierter Salzsäure als Lösungsmittel, oder mit einem organischen Nitrit wie einem Ester der salpetrigen Säure, z.B. Äthylnitrit oder tert.-Butylnitrit, in Methanol, Äthanol oder Dioxan bei niederen Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen -10 und 40°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 25°C , durchgeführt.

b) Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

R_1 und R_2 wie eingangs definiert sind, oder deren Anhydride, Ester, Thioester, Amide, Imidazolide oder Halogenide mit Hydrazin.

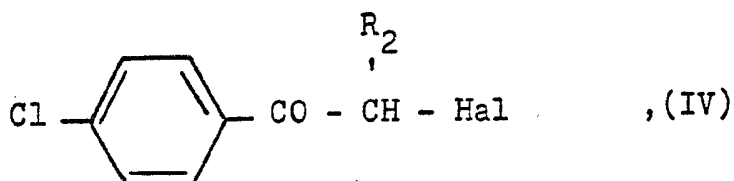
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, Eisessig, Propionsäure und/oder in einem Überschuß von Hydrazin bzw. Hydrazinhydrat bei Temperaturen zwischen 0 und 200 °C, z. B. bei Temperaturen zwischen 20 und 150 °C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, und gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure als Kondensationsmittel wie Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können aufgrund ihres optisch aktiven Kohlenstoffatoms in Position 5 des Pyridazinon-Ringes, sofern R_2 kein Wasserstoffatom darstellt, in ihre optisch aktiven Antipoden mittels Racematspaltung aufgetrennt werden. Die Racematspaltung wird zweckmäßigerweise durch fraktionierte Kristallisation der entsprechenden Salze mit optisch aktiven Säuren, wie Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Äpfelsäure, Camphersäure oder Camphersulfonsäure, oder durch Chromatographie an optisch aktiven Adsorbentien durchgeführt.

Des weiteren können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren hierfür kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III erhält man nach literaturbekannten Methoden. So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung eines entsprechend substituierten 3-(Nitro-aminobenzoyl)-propionsäureesters mit Hydrazin und anschließende Reduktion der Nitrogruppe.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel III erhält man durch — Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit Malonester. Die so erhaltene Verbindung wird anschließend verseift, decarboxyliert, nitriert, das Chloratom durch eine entsprechende Aminogruppe ersetzt, die so erhaltene Aminoverbindung gegebenenfalls entsprechend alkyliert oder acyliert, die Nitrogruppe reduziert und mit einem Nitrit zu dem gewünschten Triazol cyclisiert.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren optisch aktiven Antipoden sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren weisen, wie bereits eingangs erwähnt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere cardiovasculäre Wirkungen, nämlich eine cardiotonische, blutdrucksenkende und/oder antithrombotische.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 5-Methyl-6-(1'-p-methoxybenzoylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,

B = 5-Methyl-6-(1'-cyclohexanoylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,

- C = 5-Methyl-6-(1'-isopropylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
- D = 5-Methyl-6-(1'-ethylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
- E = 5-Methyl-6-(1'-p-methoxybenzylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
- F = 5-Methyl-6-(1'-(2-dimethylaminoethyl)-benztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon und
- G = 5-Methyl-6-(1'-methylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

1. Bestimmung der Thrombozytenaggregation nach Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)):

Die Thrombozytenaggregation wurde in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Hierbei wurde der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte nach Zugabe von handelsüblichem Collagen, welches 1 mg Collagen-Fibrillen pro ml enthält, photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wurde auf die Aggregationsgeschwindigkeit (V_{max}) geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit vorlag, diente zur Berechnung der "optical density" (O.D.). Zur maximalen Aggregationsauslösung werden ca. 0,01 ml der Collagenlösung zu 1 ml Plättchenreichem Plasma gegeben.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	EC ₅₀ in Mol/l
A	$2,7 \times 10^{-7}$
B	$2,8 \times 10^{-7}$
C	$3,3 \times 10^{-8}$
D	$4,1 \times 10^{-8}$
F	$3,0 \times 10^{-7}$
G	$5,1 \times 10^{-8}$

2. Bestimmung der blutdrucksenkenden und positiv inotropen Wirkung an der narkotisierten Katze:

Die Untersuchungen wurden an Katzen durchgeführt, die mit Pentobarbital-Natrium (40 mg/kg i.p.) narkotisiert waren. Die Tiere atmeten spontan. Der arterielle Blutdruck wurde in der Aorta abdominalis mit einem Statham-Druckwandler (P 23 Dc) gemessen. Für die Erfassung der positiv inotropen Wirkung wurde mit einem Kathetertipmanometer (Milliar PC-350 A) der Druck in der linken Herzkammer gemessen. Daraus wurde der Kontraktilitätsparameter dp/dt_{\max} mittels eines Analogdifferenzierers gewonnen.

Die zu untersuchenden Substanzen wurden in eine Vena femoralis injiziert. Als Lösungsmittel diente physiologische Kochsalz-Lösung oder Polydiol 200. Jede Substanz wurde an mindestens 3 Katzen geprüft, Dosis 0,1 oder 2,0 mg/kg i.v. Die Wirkungsdauer der untersuchten Substanzen beträgt jeweils mindestens 45 Minuten.

Die nachfolgende Tabelle enthält die Mittelwerte:

Substanz	Dosis mg/kg i.v.	Blutdruckänderung in mm Hg	Zunahme von dp/dt in %
A	0,1	-16/-16	+ 105
B	2,0	-60/-37	+ 154
C	0,1	-27/-33	+ 116
D	0,1	-30/-32	+ 125
E	0,1	-48/-48	+ 167
G	0,1	-33/-38	+ 168

3. Akute Toxizität:

In therapeutischen Dosen sind die untersuchten Substanzen untoxisch. So weist beispielsweise die Substanz B an der Maus eine perorale LD₅₀ von > 50 mg/kg auf.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren optisch aktive Antipoden sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz oder der Angina Pectoris und/oder zur Prophylaxe arterieller Thromboembolien und arterieller Verschlusskrankheiten.

Hierzu lassen sich die Verbindungen, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, in die üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen wie Tabletten, Dragees, Pulver, Suspensionen, Suppositorien oder Ampullen einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt hierbei beim Erwachsenen 1-4 x täglich bei intravenöser Applikation 10-50 mg, vorzugsweise 20 bis 40 mg, und bei oraler Applikation 50-150 mg, vorzugsweise 75 bis 100 mg.

Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel I5-Methyl-6-[3'-nitro-4'-benzylamino-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

10,9 g (40,0 mMol) 3-Methyl-4-oxo-4-(3'-nitro-4'-chlor-phenyl)-buttersäure und 21,4 g (200,0 mMol) Benzylamin werden in 100 ml Ethanol gelöst und 5 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand auf ein Gemisch aus 500 ml Eiswasser und 50 ml konzentrierter Salzsäure gegeben, wobei sich ein öliges Produkt abscheidet. Nach dem Abtrennen von der wäßrigen Phase wird dieses Öl ohne vorherige Reinigung in einer Lösung aus 20 ml Hydrazinhydrat (99 %) und 100 ml Eisessig eine Stunde lang auf 110°C erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch in 200 ml Wasser eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 13,4 g (99 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 187 - 191°C.

$C_{18}H_{18}N_4O_3$ (338,37)

Ber.: C 63,89 H 5,36 N 16,56

Gef.: 64,58 5,48 16,22

Beispiel II5-Methyl-6-[3'-amino-4'-benzylamino-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

12,5 g (36,9 mMol) 5-Methyl-6-[3'-nitro-4'-benzylamino-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon werden in ein Gemisch aus 20 ml Hydrazinhydrat (99 %) und 350 ml Ethanol gegeben und 10 g Raney-Nickel hinzugefügt. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur werden die festen Bestandteile abgesaugt, in Dimethylformamid gelöst, der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der so erhaltene kristalline Rückstand wird mit Ethanol digeriert, mit Ether nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 9,5 g (82,5 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 186-188°C.

Beispiel III

3-Methyl-4-oxo-4-(3'-nitro-4'-(4-dimethylaminobutylamino)-phenyl)-buttersäure

4 g (14,75 mMol) 3-Methyl-4-oxo-4-(3'-nitro-4'-chlor-phenyl)-buttersäure und 5,8 g (50,0 mMol) 4-Dimethylaminobutylamin werden in 50 ml Ethanol 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Danach werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abgedampft. Man erhält ein zähes Öl, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 5,18 g (100 % der Theorie),
Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,12$ (Kieselgel, Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 19:1).

Beispiel IV

3-Methyl-4-oxo-4-(3'-amino-4'-(4-dimethylaminobutylamino)-phenyl)-buttersäure

5,18 g (ca. 14,75 mMol) rohe 3-Methyl-4-oxo-4-(3'-nitro-4'-(4-dimethylaminobutylamino)-phenyl)-buttersäure werden in 50 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 1 g Raney-Nickel in einer Parr-Apparatur bei Raumtemperatur mit Wasserstoff (5 bar) behandelt. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird die Reaktion abgebrochen, der Katalysator vom Reaktionsgemisch abgetrennt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Reaktionsprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 4,8 g (ca. 100 % der Theorie),
Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,19$ (Kieselgel, Laufmittel: Ethanol).

Beispiel V

3-Methyl-4-oxo-4-[1'-(4-dimethylaminobutyl)-benztriazol-5'-yl]-buttersäure

4,8 g (ca. 14,7 mMol) rohe 3-Methyl-4-oxo-4-[3'-amino-4'-(4-dimethylaminobutylamino)-phenyl]-buttersäure werden in 100 ml 2 N Salzsäure gelöst und bei 0-5°C eine Lösung von 1,38 g (20 mMol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser hinzuge tropft. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 5,3 g Rohprodukt

Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,38$ (Kieselgel, Laufmittel: Ethanol).

Beispiel VI

3-Methyl-4-oxo-4-[3'-nitro-4'-(α -methyl- α -phenyl-propionyl-amino)]-buttersäuremethylester

6 g (22,5 mMol) 3-Methyl-4-oxo-4-(3'-nitro-4'-amino-phenyl)-buttersäuremethylester werden zusammen mit 9 ml α -Methyl- α -phenylpropionsäurechlorid in 50 ml Chlorbenzol 8 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und aus dem Rückstand das Reaktionsprodukt als gelbes Öl durch Säulenchromatographie (800 g Kieselgel, Methylenchlorid) gewonnen.

Ausbeute: 9,25 g (100 % der Theorie),

Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,73$ (Kieselgel, Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 19:1).

Beispiel VII

5-Methyl-6- $\overline{3}$ '-nitro-4'-(α -methyl- α -phenyl-propionylamino)-
phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

9 g (21,8 mMol) 3-Methyl-4-oxo-4- $\overline{3}$ '-nitro-4'-(α -methyl- α -phenyl-propionylamino) $\overline{7}$ buttersäuremethylester werden in einer Lösung von 20 ml Hydrazinhydrat (99 %) in 100 ml Eisessig 1,5 Stunden lang auf 110°C erhitzt. Anschließend wird das Gemisch auf 200 ml Eiswasser gegossen. Das dabei ausgefallene Reaktionsprodukt wird abgesaugt, getrocknet und durch Säulenchromatographie gereinigt (500 g Kieselgel, Methylenchlorid mit 0,5 % Ethanol).

Ausbeute: 7,0 g (79 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 160-162°C.

C₂₁H₂₂N₄O₄ (394,4)

Ber.: C 63,95 H 5,62 N 14,20

Gef.: 64,05 5,65 14,51

Beispiel VIII

5-Methyl-6- $\overline{3}$ '-amino-4'-(α -methyl- α -phenylpropionylamino)-
phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

6,78 g (17,2 mMol) 5-Methyl-6- $\overline{3}$ '-nitro-4'-(α -methyl- α -phenyl-propionylamino)-phenyl $\overline{7}$ -4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon werden in 80 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 1 g Palladium auf Kohle (10 %) in einer Parr-Apparatur bei Raumtemperatur mit Wasserstoff (5 bar) behandelt. Nach vollständiger Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das so als öliges Rückstand erhaltene Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 6,3 g (ca. 100 % der Theorie),

Dünnschichtchromatogramm: R_F = 0,55 (Kieselgel, Laufmittel:
Methylenchlorid/Ethanol = 9:1).

Beispiel 15-Methyl-6-(1'-benzylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

9 g (29,2 mMol) 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-benzylamino-phenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon werden in 200 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst. Bei 0-5°C wird unter Rühren langsam eine Lösung von 4,13 g (60 mMol) Natriumnitrit in 40 ml Wasser zuge tropft. Nachdem das Reaktionsgemisch noch weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird das Reaktionsprodukt abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 6,5 g (69,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 160-162°C

$C_{18}H_{17}N_5O$ (319,4)

Ber.: C 67,70 H 5,37 N 21,93

Gef.: 67,52 5,45 21,56

Beispiel 25-Methyl-6-[1'-(4-dimethylaminobutyl)-benztriazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

5,3 g (ca. 14 mMol) rohe 3-Methyl-4-oxo-4-[1'-(4-dimethylamino-butyl)-benztriazol-5'-yl]buttersäure werden zu einer Lösung von 15 ml Hydrazinhydrat (99 %) in 50 ml Eisessig gegeben und das Gemisch 2 Stunden lang auf 110°C erwärmt, anschließend in 150 ml Wasser gegossen, die Lösung mit 2 n Ammoniak schwach alkalisch gestellt und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat werden die vereinigten organischen Extrakte im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (300 g Kieselgel, Methylenchlorid + 10 % Ethanol).

Ausbeute: 1,4 g (28,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 134-136°C

$C_{17}H_{24}N_6O$ (328,43)

Ber.: C 62,17 H 7,37 N 25,59
Gef.: 61,23 7,35 25,38

Beispiel 35-Methyl-6-(benztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3',4'-diaminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 39,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 247-249°C

$C_{11}H_{11}N_5O$ (229,2)

Ber.: C 57,63 H 4,84 N 30,55
Gef.: 57,40 4,90 30,31

Beispiel 45-Methyl-6-(1'-methylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-methylaminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 29,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 223-224°C

$C_{12}H_{13}N_5O$ (243,3)

Ber.: C 59,25 H 5,39 N 28,79
Gef.: 59,13 5,60 29,28

Beispiel 5

5-Methyl-6-(1'-ethylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-ethylaminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 29,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 189-192°C

C₁₃H₁₅N₅O (257,3)

Ber.: C 60,69 H 5,88 N 27,22

Gef.: 60,60 5,86 27,41

Beispiel 6

5-Methyl-6-(1'-isopropylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-isopropylaminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 51,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 185-187°C

C₁₄H₁₇N₅O (271,3)

Ber.: C 61,98 H 6,32 N 25,81

Gef.: 62,03 6,26 25,69

Beispiel 7

5-Methyl-6-(1'-cyclopropylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-cyclopropylaminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 39,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 219-221°C

$C_{14}H_{15}N_5O$ (269,3)

Ber.: C 62,44 H 5,61 N 26,00

Gef.: 62,91 5,61 26,44

Beispiel 8

5-Methyl-6-(1'-n-hexylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-n-hexylaminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 38,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 162-164°C

$C_{17}H_{23}N_5O$ (313,4)

Ber.: C 65,15 H 7,40 N 22,35

Gef.: 65,30 7,16 22,48

Beispiel 9

5-Methyl-6-[1'-(2-hydroxyethyl)-benztriazol-5'-yl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-[3'-amino-4'-(2-hydroxyethyl)-aminophenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 26 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 182-183°C

$C_{13}H_{15}N_5O_2$ (273,3)

Ber.: C 57,13 H 5,53 N 25,63

Gef.: 57,00 5,50 25,60

241897 5

- 19 -

Beispiel 10

5-Methyl-6- $\overline{1}$ '-(2-dimethylaminoethyl)-benztriazol-5'-yl $\overline{7}$ -4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-dimethylaminoethylaminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 32 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 146-148°C

C₁₅H₂₀N₆O (300,37)

Ber.: C 59,98 H 6,71 N 27,98

Gef.: 60,07 6,70 28,09

Beispiel 11

5-Methyl-6- $\overline{1}$ '-(3-di-n-propylaminopropyl)-benztriazol-5'-yl $\overline{7}$ -4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6- $\overline{3}$ '-amino-4'-(3-di-n-propylaminopropylamino)-phenyl $\overline{7}$ -4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 11 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 142-144°C

C₂₀H₃₀N₆O (370,51)

Ber.: C 64,84 H 8,16 N 22,68

Gef.: 65,28 7,96 22,63

Beispiel 12

5-Methyl-6-(1'-cyclohexylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-cyclohexylaminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

241897 5

- 20 -

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 212-213°C

 $C_{17}H_{21}N_5O$ (309,4)

Ber.: C 65,57 H 6,80 N 22,49

Gef.: 65,12 6,70 22,47

Beispiel 135-Methyl-6-(1'-phenylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-phenylaminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 38,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 218-219°C

 $C_{17}H_{15}N_5O$ (305,3)

Ber.: C 66,87 H 4,95 N 22,94

Gef.: 66,51 4,94 22,77

Beispiel 145-Methyl-6-(1'-p-fluorphenylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-p-fluor-phenylaminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: > 250°C

 $C_{17}H_{14}N_5OF$ (323,34)

Ber.: C 63,14 H 4,36 N 21,66

Gef.: 63,20 4,51 21,59

Beispiel 15

5-Methyl-6-(1'-p-methoxybenzylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-
3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-p-methoxybenzylaminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 14,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 157-159°C

$C_{19}H_{19}N_5O_2$ (349,4)

Ber.: C 65,32 H 5,48 N 20,04

Gef.: 65,40 5,55 20,01

Beispiel 16

5-Methyl-6-(1'-p-hydroxybenzylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-
3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-p-hydroxybenzylaminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 26,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 193-195°C

$C_{18}H_{17}N_5O_2$ (335,4)

Ber.: C 64,47 H 5,11 N 20,88

Gef.: 64,48 5,22 21,16

Beispiel 17

5-Methyl-6-[1'-(2-(p-methoxyphenyl)-ethyl)benztriazol-5'-yl]-
4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-[3'-amino-4'-(2-(p-methoxyphenyl)-ethylamino)phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

241897 5

- 22 -

Ausbeute: 20,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 218-220°C

 $C_{20}H_{21}N_5O_2$ (363,4)

Ber.: C 66,10 H 5,82 N 19,27

Gef.: 66,24 5,71 19,27

Beispiel 18

5-Methyl-6-(1'-(3,4-dimethoxybenzyl)-benztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-(3,4-dimethoxybenzylamino)-phenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 52,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 197-200°C

 $C_{20}H_{21}N_5O_3$ (379,4)

Ber.: C 63,31 H 5,58 N 18,40

Gef.: 63,37 5,46 18,29

Beispiel 19

5-Methyl-6-(1'-p-dimethylaminobenzylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-p-dimethylaminobenzylaminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 196-198°C

 $C_{20}H_{22}N_6O$ (362,44)

Ber.: C 66,27 H 6,12 N 23,18

Gef.: 65,52 6,29 23,64

241897 5

- 23 -

Beispiel 20

5-Methyl-6-(1'-p-methoxyphenylsulfonylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-p-methoxyphenylsulfonylaminophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 170-173°C

C₁₈H₁₇N₅O₄S (399,44)

Ber.: C 54,12 H 4,29 N 17,53 S 8,03

Gef.: 54,20 4,38 17,85 8,13

Beispiel 21

5-Methyl-6- $\overline{1}$ '-(2-picolyl)-benztriazol-5'-yl $\overline{7}$ -4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6- $\overline{3}$ '-amino-4'-(2-picolylamino)-phenyl $\overline{7}$ -4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 39,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 95-97°C

C₁₇H₁₆N₆O (320,36)

Ber.: C 63,74 H 5,03 N 26,24

Gef.: 63,04 5,43 26,93

Beispiel 22

5-Methyl-6- $\overline{1}$ '-(3-picolyl)-benztriazol-5'-yl $\overline{7}$ -4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6- $\overline{3}$ '-amino-4'-(2-picolylamino)-phenyl $\overline{7}$ -4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 39,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 202-204°C

$C_{17}H_{16}N_6O$ (320,36)

Ber.: C 63,74 H 5,03 N 26,24

Gef.: 63,95 5,14 26,39

Beispiel 23

5-Methyl-6- $\overline{1}$ '-(6-methyl-2-picolyl)-benztriazol-5'-yl $\overline{7}$ -4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6- $\overline{3}$ '-amino-4'-(6-methyl-2-picolylamino)-phenyl $\overline{7}$ -4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 213-218°C

$C_{18}H_{18}N_6O \times HCl$ (370,85)

Ber.: C 58,30 H 5,16 N 22,66 Cl 9,56

Gef.: 58,37 5,01 23,29 9,71

Beispiel 24

5-Methyl-6- $\overline{1}$ '-(3,5-dichlor-4-aminobenzyl)-benztriazol-5'-yl $\overline{7}$ -4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6- $\overline{3}$ '-amino-4'-(3,4-dichlor-4-aminobenzylamino)-phenyl $\overline{7}$ -4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 10,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 250-252°C

$C_{18}H_{18}N_6OCl_2$ (401,27)

Beispiel 25

5-Methyl-6- $\overline{1}$ '-(α -methyl- α -phenyl-propionyl)-benztriazol-5'-yl $\overline{7}$ -4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6- $\overline{3}$ '-amino-4'-(α -methyl- α -phenyl-propionylamino)-phenyl $\overline{7}$ -4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 36,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 196-198°C

C₂₁H₂₁N₅O₂ (375,4)

Ber.: C 67,18 H 5,64 N 18,65

Gef.: 67,00 5,66 18,65

Beispiel 26

5-Methyl-6-(1'-acetylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-acetyl-amino-phenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 8,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 213-215°C

Beispiel 27

5-Methyl-6-(1'-n-hexanoylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-n-hexanoylamino-phenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 55,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 147-149°C

C₁₇H₂₁N₅O₂ (327,4)

Ber.: C 62,37 H 6,47 N 21,39
 Gef.: 62,43 6,42 21,38

Beispiel 28

5-Methyl-6-(1'-p-methoxybenzoylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(3'-amino-4'-p-methoxybenzoylamino-phenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 61,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220-225°C

$C_{19}H_{17}N_5O_3$ (363,4) .

Ber.: C 62,80 H 4,72 N 19,27

Gef.: 62,98 4,84 19,37

Beispiel 29

5-Methyl-6-(1'-cyclohexanoylbenztriazol-5'-yl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Methyl-6-(1'-amino-4'-cyclohexanoylamino-phenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.

Ausbeute: 76,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 218-221°C

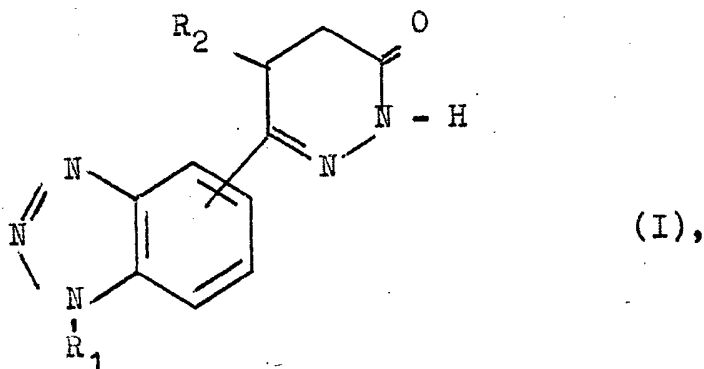
$C_{18}H_{21}N_5O_2$ (339,4)

Ber.: C 63,70 H 6,24 N 20,63

Gef.: 64,13 6,11 20,45

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Benzotriazolen der allgemeinen Formel

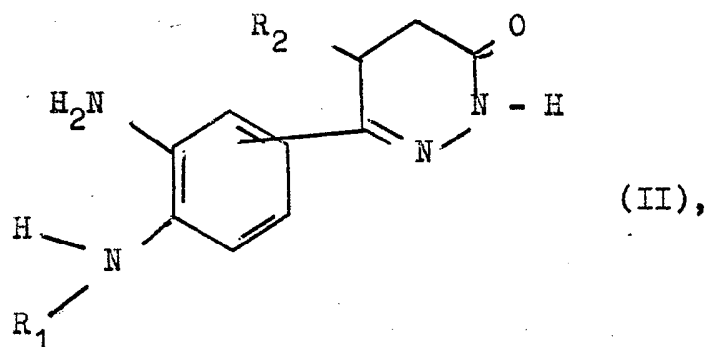


in der

R_1 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenyl-, Pyridyl- oder Methylpyridylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wobei der vorstehend erwähnte Phenylkern durch eine Aminogruppe, eine Dimethylaminogruppe, eine oder zwei Hydroxygruppen, eine bis drei Methoxygruppen und/oder ein bis drei Halogenatome mono-, di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine endständig durch eine Hydroxygruppe oder eine Dialkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierte Phenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte Alkanoylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, welche durch eine Phenyl-, Methoxyphenyl- oder Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylsulfonylgruppe und

R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, und von deren Säureadditionssalzen, insbesondere von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen mit anorganischen oder organischen Säuren, gekennzeichnet dadurch, daß

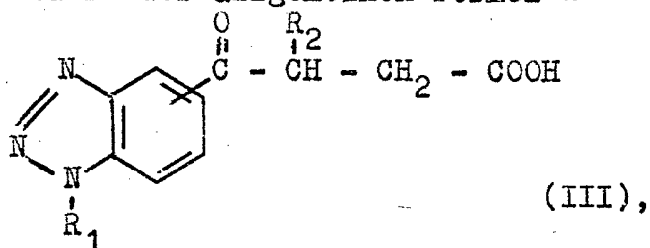
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 und R_2 wie eingangs definiert sind, mit einem anorganischen oder organischen Nitrit umgesetzt wird oder

b) eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

R_1 und R_2 wie eingangs definiert sind, oder deren Anhydrid, Ester, Thioester, Amid, Imidazolid oder Halogenid mit Hydrazin umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_2 kein

241897 5-29-

17.12.1982

AP C 07 D/241 897

(60 992/12)

Wasserstoffatom darstellt, mittels Racematspaltung in ihre optisch aktiven Antipoden aufgetrennt wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Säureadditionssalz, insbesondere in ihr physiologisch verträgliches Säureadditionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure übergeführt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen -10 und 40°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 25°C , durchgeführt wird.
4. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 200°C , vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt wird.