



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

642 636

②1 Gesuchsnummer: 3512/80

③3 Inhaber:
Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT, Budapest X
(HU)

②2 Anmeldungsdatum: 06.05.1980

⑦2 Erfinder:
Dr. Geza Szilagyi, Budapest XI (HU)
Péter Matyus, Esztergom (HU)
Dr. Endre Kasztreiner, Budapest XI (HU)
Dr. Tibor Balogh, Budapest XIII (HU)
Lajos Ila, Budapest XX (HU)

③0 Priorität(en): 07.05.1979 HU GO 1445

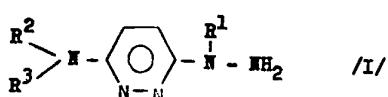
②4 Patent erteilt: 30.04.1984

⑦4 Vertreter:
Patentanwälte W.F. Schaad, V. Balass, E.E.
Sandmeier, Zürich

④5 Patentschrift veröffentlicht: 30.04.1984

⑤4 Verfahren zur Herstellung von 6-N-substituierten 6-Amino-3-pyridazinyl-hydrazinen.

⑤7 Man erhält 6-N-substituierte 6-Amino-3-pyridazinyl-hydrazine der allgemeinen Formel I



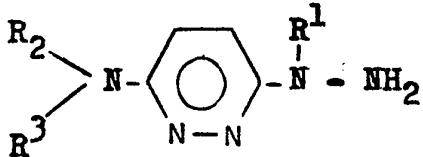
worin R⁴ Chlor oder Brom und A eine 1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptylidengruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Benzylidengruppe bedeuten, mit Aminen der allgemeinen Formel R²R³NH umgesetzt und aus dem erhaltenen Reaktionsprodukt die Gruppe A durch saure Hydrolyse abspaltet.

worin R¹ Wasserstoff oder Alkyl, R² und R³ Alkyl, Alkenyl, Hydroxyalkyl, Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder gegebenenfalls durch Halogen, Methoxy, Nitro oder Hydroxy substituierte Phenyl-, Benzyl- oder Phenäthylgruppen bedeuten, oder eines von R² und R³ auch Wasserstoff bedeuten kann, oder R² und R³ zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine Morpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder N-Methyl-piperazinogruppen bilden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel II



PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von in der 6-Aminogruppe substituierten 6-Amino-3-pyridazinyl-hydrazinen der allgemeinen Formel I



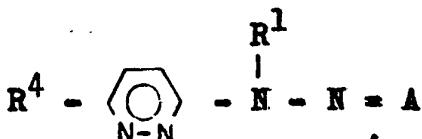
worin

R^1 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

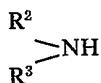
R^2 und R^3 unabhängig von einander Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenylgruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxylalkylgruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl- oder Benzylgruppen, durch ein oder zwei Halogenatome, Nitro-, Methoxy- oder Hydroxylgruppen substituierte Phenyl-, Benzyl oder Phenäthylgruppen bedeuten, wobei eines von R^2 und R^3 auch Wasserstoff bedeuten kann, oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine Morpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder N-Methyl-piperazinogruppe bedeuten,

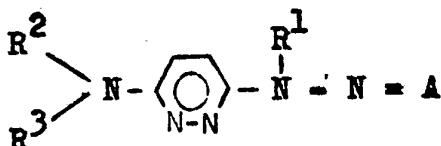
sowie von Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel II



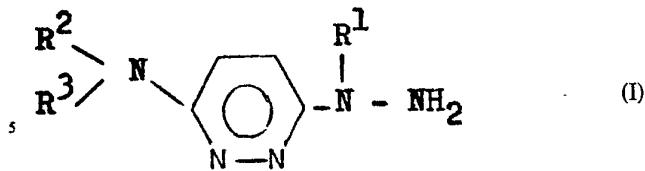
worin R^1 die obige Bedeutung hat, R^4 ein Chlor- oder Bromatom oder eine Methylthiogruppe, A eine 1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptylidengruppe oder eine durch R^5 substituierte Benzylidengruppe und in dieser R^5 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methoxy-, Nitro- oder Methylsulphonylgruppe bedeuten, mit Aminen der allgemeinen Formel III



worin R^2 und R^3 die obigen Bedeutungen haben, umgesetzt, und die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel IV



worin R^1 , R^2 , R^3 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, einer sauren Hydrolyse unterwirft.



(I) worin

R^1 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R^2 und R^3 unabhängig von einander Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenylgruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxylalkylgruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl- oder Benzylgruppen, durch ein oder zwei Halogenatome, Nitro-, Methoxy- oder Hydroxylgruppen substituierte Phenyl-, Benzyl- oder Phenäthylgruppen bedeuten, wobei eines von R^2 und R^3 auch Wasserstoff bedeuten kann, oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine Morpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, oder N-Methylpiperazinogruppe bedeuten,

sowie von Säureadditionssalzen dieser Verbindungen.

25 Diese in der Literatur [Il Farmaco 24, 919 (1969); J. Med. Chem., 18, 741 (1975)] schon beschriebenen Verbindungen zeigen blutdrucksenkende Wirkungen und können auch als Ausgangsstoffe für die Herstellung von sehr vorteilhaften blutdrucksenkenden Eigenschaften zeigenden 6-(substituierten Amino)-3-pyridazinyl-hydrazenen (vgl. belgische Patentschrift Nr. 868 027) verwendet werden.

Es sind aus der Literatur schon mehrere Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der oben definierten allgemeinen Formel I bzw. von Salzen solcher Verbindungen bekannt; diese bekannten Verfahren sind im allgemeinen dadurch gekennzeichnet, dass in den Pyridazinring zuerst das entsprechende substituierte Amin und anschliessend die Hydrazingruppe eingeführt wird.

So werden nach der DE-PS 1 595 910, und auf analoge Weise nach der US-PS 3 706 744 die Verbindungen der allgemeinen Formel I derart hergestellt, dass man ein 6-(substituiertes Amino)-3-chlor-pyridazin mit einem Überschuss von 98%igem Hydrazinhydrat umsetzt. Die Ausbeute dieser Reaktionen schwankt zwischen 65% und 75%.

Der grösste Nachteil dieser Herstellungsweise besteht darin, dass das in diesem Verfahren in der Form von freier Base entstehende Produkt nicht stabil ist (darauf weist auch die zitierte Patentschrift hin) und schon unter den gegebenen Versuchsbedingungen Zersetzung auftritt. Deshalb ist die

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I in reinem Zustand auf diese Weise ziemlich umständlich. Ferner wurde die Erfahrung gemacht, dass die in den zitierten Patentschriften angegebenen Ausbeuten auch auf die unreinen Endprodukte berechnet nicht reproduzierbar sind.

55 Diese Nachteile zeigen sich offenbar stärker, wenn man dieses Verfahren in grösseren Massen ausführen will.

Nach der BE-PS 772 365 wird 3,6-Dichlorpyridazin mit den entsprechenden substituierten Aminen umgesetzt, wobei die entsprechenden, in der 6-Aminogruppe substituierten

60 6-Amino-3-chlor-pyridazine in 40 bis 70%igen Ausbeuten erhalten werden; diese Zwischenprodukte werden dann auf die in der DE-PS 1 595 910 beschriebene Weise mit 98%igem Hydrazinhydrat umgesetzt. Die auf diese Weise hergestellten, in Folge der oben erwähnten Nachteile des zweiten

65 Reaktionsschrittes in verunreinigter Form erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden dann in zwei weiteren Schritten gereinigt, und zwar derart, dass man das Produkt zuerst mit Benzaldehyd in das entsprechende 6-N-

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 6-substituierten Amino-3-pyridazinyl-hydrazinen der allgemeinen Formel I

-substituierte 6-Amino-3-(benzyliden-hydrazino)-pyridazinderivat umsetzt, dieses kristallisiert und schliesslich hydrolysiert. Da in der zitierten belgischen Patentschrift keine Ausbeuten angegeben sind, lässt sich die Wirtschaftlichkeit dieses Verfahrens nicht beurteilen. Eine von den selben Autoren publizierte Mitteilung gleichen Inhalts [J. Med. Chem. 18, 741 (1975)] enthält aber Angaben über die Ausbeuten des zitierten Verfahrens; nach dieser Mitteilung ist die durchschnittliche Ausbeute in dem ersten Verfahrensschritt 60,3%, im zweiten Schritt 25,5%, und die durchschnittliche Ausbeute an dem nach der sauren Hydrolyse (3. und 4. Verfahrensschritt) erhaltenen Endprodukt beträgt 67,3%; aus diesen Zahlen ergibt sich die auf den Ausgangsstoff berechnete durchschnittliche Gesamtausbeute an Verbindungen der allgemeinen Formel I als 10,4%, was als ausserordentlich niedrig betrachtet werden muss. Einen weiteren Nachteil dieses Verfahrens bilden die angegebenen Versuchsbedingungen der sauren Hydrolyse, nämlich hohe Temperatur und lange Reaktionszeit, unvollkommene Hydrolyse, sowie die durch die Schwierigkeit der Zurückgewinnung des sehr leicht oxydierbaren Benzaldehyds auftretenden Verluste.

Nach BE-PS 821 389 wird 3-(Methylthio)-6-chlor-pyridazin als Ausgangsstoff verwendet, aus welchem durch Umsetzen mit substituierten Aminen die in der 6-Aminogruppe entsprechend substituierten 3-(Methylthio)-6-amino-pyridazine erhalten werden; diese werden dann mit einem Überschuss von Hydrazinhydrat (dessen Konzentration nicht angegeben ist) durch 40ständiges Kochen in Gegenwart von Dimethylformamid umgesetzt und schliesslich wird das rohe Endprodukt zur Reinigung in das Benzylidenderivat übergeführt. Dieses Verfahren zeigt die selben Nachteile, wie die in der BE-PS 772 365 beschriebene Methode. Dazu kommt als weiterer Nachteil die Anwendung von Dimethylformamid; bei Temperaturen über 100°C tritt nämlich das Dimethylformamid in Reaktion mit den Pyridazinyl-hydrazinen bzw. -hydrazenen unter Austritt von Dimethylamin und Wasser, wobei s-Triazolo[4,3-b]pyridazinderivate entstehen [vgl. z.B. Croat. Chim. Acta, 38, 299 (1966); Chem. Abstr. 66, 55 458y (1967); Synthesis 1977, 176], so dass die auch an sich schon unbefriedigenden Ausbeuten dieses Verfahrens durch die auftretende Nebenreaktion noch weiter vermindert werden.

Die wichtigsten Nachteile der oben beschriebenen, mit einander annähernd analogen bekannten Verfahren können also wie folgt zusammengefasst werden:

- a) Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden unter basischen Umständen, bei hohen Temperaturen, unter die Zersetzung begünstigenden Umständen gebildet.
- b) Die Base wird in sehr verunreinigter Form erhalten, und muss deshalb einem weiteren zweistufigen Reinigungsverfahren unterworfen werden; nach der unter den gegebenen Versuchsbedingungen, bei hohen Temperaturen durchgeföhrten sauren Hydrolyse der Schutzgruppen werden die Endprodukte in äusserst niedrigen Ausbeuten erhalten.
- c) Die Anwendung von Dimethylformamid kann zu der Bildung von Nebenprodukten führen, wodurch die Ausbeute ebenfalls nachteilig beeinflusst wird.
- d) Zur Herstellung jedes einzelnen Endprodukts muss die gesamte Reaktionsfolge jeweils separat durchgeföhr werden.
- e) Der bei der Hydrolyse der Schutzgruppen entstehende Benzaldehyd kann nur unter erheblichen Verlusten zurückgewonnen werden.
- f) Wegen der Verwendung von 98%igem Hydrazinhydrat muss mit Korrosionsproblemen, betriebssicherheitlichen Schwierigkeiten und gesundheitsschädlichen Einflüssen gerechnet werden (vgl. G. Hommel: Handbuch der ge-

fährlichen Güter, 2. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974).

Die Zielsetzung der vorliegenden Erfindung war die Schaffung eines neuen, die Nachteile der bekannten Verfahren beseitigenden Verfahrens, welches die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I auf einfache, grossbetrieblich vorteilhaft ausführbare Weise, mit guten Ausbeuten ermöglicht.

Die vorliegende Erfindung beruht auf den folgenden Erkenntnissen:

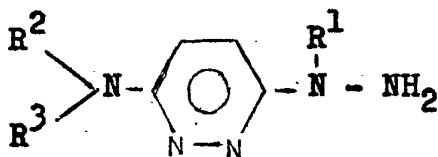
a) In den an der 6-Aminogruppe substituierten 6-Amino-3-chlor-pyridazinen ist die Reaktionsfähigkeit des Chloratoms erheblich vermindert (vgl. R. N. Castle: Pyridazines, S. 248, John Wiley and Sons, New York, 1973), so dass die Substitution mit Hydrazin nur mit mittelmässigen oder niedrigen Ausbeuten, in einigen Fällen sogar überhaupt nicht durchgeführt werden kann. Es wurde aber erkannt, dass die Reaktionsfähigkeit des Chloratoms von solchen Verbindungen wesentlich erhöht werden kann, wenn man einerseits die Reihenfolge der Einführung der Substituenten vertauscht und andererseits ein 6-Chlor-3-hydrazino-pyridazin mit geschützter Hydrazinogruppe herstellt; in solchen Verbindungen ist das Chloratom schon erheblich reaktionsfähiger und kann mit substituierten Aminen auf einfache Weise und mit guten Ausbeuten in nucleophile Substitutionsreaktionen gebracht werden.

b) Die Schutzgruppe der an der 3-Hydrazinogruppe geschützten und an der 6-Aminogruppe substituierten 6-Amino-3-hydrazino-pyridazine kann unter milden Umständen leicht abgespalten werden, so dass man aus solchen Zwischenprodukten die gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel I in sehr guten Ausbeuten erhalten kann.

Diese Erkenntnisse waren auch für den Fachmann überraschend. Es ist nämlich bekannt, dass in den 3,6-Dichlor-pyridazinen eines der Chloratome wesentlich reaktionsfähiger ist und leicht in nucleophile Substitutionsreaktionen gebracht werden kann, während das andere Chloratom nur unter energischen Reaktionsbedingungen oder manchmal sogar überhaupt nicht reagiert. Es ist ferner eine durch Versuchsergebnisse bestätigte Tatsache, dass das Chloratom von 3-Chlor-6-pyridazinyl-hydrazin mit Aminen nicht oder kaum in Substitutionsreaktionen gebracht werden kann, beziehungsweise unter den dazu erforderlichen sehr energischen Reaktionsbedingungen zahlreiche Zersetzungsprodukte liefern. Es ist auch eine wohl bekannte Tatsache, dass die 3-(Benzyliden-hydrazino)-pyridazine (und die verwandten Phthalazine) unter thermischen Bedingungen leicht zu den entsprechenden sehr stabilen s-Triazolo[4,3-b]pyridazinen bzw. -phthalazinen cyclisieren [vgl. Tetrahedron 22, 2073 (1966); Helv. Chim. Acta 34, 195 (1951)]. Deshalb konnte es nicht erwartet werden, dass man das Chloratom von solchen Pyridazinyl-hydrazenen mit guten Ausbeuten, ohne Nebenreaktionen austauschen und auf solche Weise an der 6-Aminogruppe substituierte 6-Amino-3-pyridazinyl-hydrazone herstellen kann.

Die oben geschilderten Erkenntnisse sind aber auch deshalb überraschend, weil es nicht erwartet werden konnte, dass solche substituierte Pyridazinyl-hydrazone unter sehr milden Reaktionsbedingungen, unter hydrolytischer Abspaltung der Schutzgruppen, mit sehr guten Ausbeuten in die Endprodukte der allgemeinen Formel I übergeführt werden können. Auf Grund der Literatur [Liebigs Annalen 656, 119 (1962)] war es nämlich zu erwarten, dass diese Hydrazone stabile Verbindungen sein werden, welche nur unter energischen Bedingungen hydrolysiert werden können.

Die Erfindung ist also ein Verfahren zur Herstellung von an der 6-Aminogruppe substituierten 6-Amino-3-pyridazinyl-hydrazinen der allgemeinen Formel I



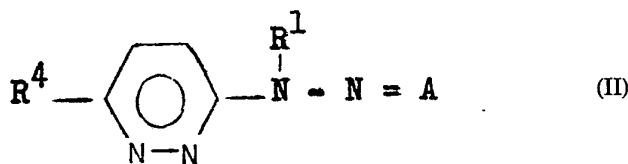
worin

R¹ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R² und R³ unabhängig von einander Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenylgruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkylgruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl- oder Benzylgruppen, durch ein oder zwei Halogenatome, Nitro-, Methoxy- oder Hydroxylgruppen substituierte Phenyl-, Benzyl- oder Phenyläthylgruppen bedeuten, wobei eines von R² und R³ auch Wasserstoff bedeuten kann, oder

R² und R³ zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine Morpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, oder N-Methyl-piperazinogruppe bedeuten,

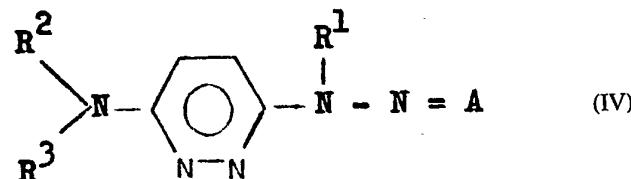
sowie von Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel II



worin R¹ die oben angegebene Bedeutung hat, R⁴ ein Chlor- oder Bromatom oder eine Methylthiogruppe, A eine 1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptylidengruppe oder eine durch R⁵ substituierte Benzylidengruppe und in dieser R⁵ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methoxy-, Nitro- oder Methylsulfonylgruppe bedeuten, mit Aminen der allgemeinen Formel III



worin R² und R³ die obigen Bedeutungen haben, umsetzt, und die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel IV



worin R¹, R², R³ und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, einer sauren Hydrolyse unterwirft.

Die als Ausgangsstoffe des erfundungsgemäßen Verfahrens einzusetzenden 6-Halogen- bzw. 6-Methylthio-3-pyridazinyl-hydrazone können durch Umsetzen der entsprechenden 6-Halogen- bzw. 6-Methylthio-3-pyridazinyl-hydrazone mit entsprechend substituierten Benzaldehyden oder mit Campher, in organischen Lösungsmitteln bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart von sauren Katalysatoren, z.B. von Essigsäure, in guten Ausbeuten hergestellt werden. Als Lösungsmittel können vorzugsweise niedere aliphatische Alkohole verwendet werden.

Von den Ausgangsstoffen der allgemeinen Formel II sind

die Benzylidenhydrazino-, ferner die 4-Nitro-, 4-Chlor- und 4-Methoxy-benzylidenverbindungen schon bekannt [Tetrahedron 22, 2073 (1966); J. Pharm. Soc. Jap. 75, 778 (1955) — C. A. 50, 4970b (1956)]; das 1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptylidene-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin kann nach dem in der belgischen Patentschrift Nr. 868 027 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Zum Überführen in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel IV werden die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II mit einem Überschuss von Aminen der allgemeinen Formel III umgesetzt; diese Reaktion kann zweckmäßig bei Temperaturen zwischen 100° und 200°C, ohne Anwendung von separaten Lösungsmitteln durchgeführt werden; der Überschuss des Amins der allgemeinen Formel III dient als Säurebindemittel und zugleich auch als Reaktionsmedium. In einigen Fällen ist es vorteilhaft, irgend ein polares Mittel, besonders Hexamethyl-phosphorsäuretriamid, dem Reaktionsgemisch zuzusetzen.

Die Zwischenprodukte der allgemeinen Formel IV werden dann zweckmäßig in einem zweiphasischen Reaktionsgemisch, z.B. in einem Gemisch von Toluol, Benzol oder halogenierten Kohlenwasserstoffen und wässrigen Mineralsäuren (Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure), bei Temperaturen zwischen 20° und 60°C in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I übergeführt; bei der Umsetzung unter solchen Bedingungen kommt die Carbonyl-Reaktionskomponente in die organische Phase und kann mit sehr guter Ausbeute regeneriert werden, während aus der wässrig-säuren Phase die entsprechenden Säureadditionssalze der gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel I ebenfalls in sehr guter Ausbeute gewonnen werden.

Die Vorteile des erfundungsgemäßen Verfahrens gegenüber den in der Literatur bisher beschriebenen Verfahren können wie folgt zusammengefasst werden:

- 1) Die aus den leicht zugänglichen 6-Chlor-3-pyridazinyl-hydrazin und substituierten Benzaldehyden bzw. Campher herstellbaren Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II ermöglichen eine einfache, in zwei Reaktionsschritten ausführbare Herstellung der Endprodukte der allgemeinen Formel I; die auf das 6-Chlor-3-pyridazinyl-hydrazin berechneten Gesamtausbeuten sind sehr gut.
- 2) Im Gegensatz zu den aus der Literatur bekannten Verfahren sind die Zwischenprodukte des erfundungsgemäßen Verfahrens, die Verbindungen der allgemeinen Formeln II und IV sehr leicht isolierbare Stoffe mit hohen Schmelzpunkten, welche auf einfache Weise gereinigt werden können; das gewünschte Endprodukt kann in reinem Zustand, in der Form von stabilen Säureadditionssalzen isoliert werden.
- 3) Die bei diesem Verfahren eingesetzten Stoffe, die Carbonylverbindung, die Säure und das organische Lösungsmittel können mit guten Ausbeuten regeneriert und in den Herstellungsprozess zurückgeführt werden.
- 4) Die einzelnen Verfahrensschritte können auf einfache Weise, in selektiven Reaktionen, mit guten Ausbeuten ausgeführt werden und somit ist das erfundungsgemäße Verfahren auch zur grossbetrieblichen Herstellung in kontinuierlicher Arbeitsweise vorteilhaft geeignet.
- 5) Die näheren Einzelheiten des erfundungsgemäßen Verfahrens werden durch die nachstehenden Beispiele veranschaulicht.

Beispiel 1

- 65 4-Nitro-benzyliden-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-hydrazin
Schritt A):
4-Nitro-benzyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin.

Das Gemisch von 14,5 g (0,1 Mol) 6-Chlor-3-pyridazinyl-hydrazin, 145 ml Äthanol und 15,1 g (0,1 Mol) 4-Nitro-benzaldehyd wird unter Rühren zwei Stunden unter Rückfluss gekocht; nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 75 ml Wasser versetzt. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, in heissem Alkohol aufgeschlämmt, wieder abfiltriert und getrocknet. Es werden auf diese Weise 25,4 g 4-Nitro-benzyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin (91,5% d.Th.) erhalten; F. 290°C (Zers.).

Auf die im Beispiel 1, Schritt A) beschriebene Weise wurden auch die folgenden analogen Verbindungen hergestellt:

3-Nitro-benzyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin, F. 297-300°C;
4-Methylsulfonyl-benzyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin, F. 282-285°C;
1-Methyl-1-(6-chlor-3-pyridazinyl)-2-(4-nitro-benzyliden)-hydrazin, F. 272-274°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Benzyliden-, ferner 4-Chlor-benzyliden- und 4-Methoxy-benzyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazine sind aus der Literatur [Tetrahedron 22, 2073 (1966)] schon bekannt.

Schritt B):

4-Nitro-benzyliden-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-hydrazin.
Das Gemisch von 5,55 g (20 mMol) 4-Nitrobenzyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin (hergestellt nach Schritt A), 7,66 g (88 mMol) Morphin und 5,5 ml Hexamethyl-phosphorsäuretriamid wird 24 Stunden bei 150°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 56 ml Wasser verrührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser und anschliessend mit kaltem Alkohol gewaschen und getrocknet. Es werden auf diese Weise 5,6 g 4-Nitro-benzyliden-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-hydrazin (86% d.Th.) erhalten; F. 245°C (Zers.).

Nach dem oben beschriebenen Verfahren wurden aus den entsprechend substituierten Benzyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazinen auch die folgenden analogen 6-Morpholinoderivate hergestellt (Beispiele 2 bis 7):

Beispiel 2

3-Nitro-benzyliden-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-hydrazin; F. 255°C (Zers.), Ausbeute: 63%.

Beispiel 3

4-Chlor-benzyliden-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-hydrazin; F. 263°C (Zers.), Ausbeute: 71,5%.

Beispiel 4

4-Methoxy-benzyliden-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-hydrazin; F. 246-249°C, Ausbeute: 80,5%.

Beispiel 5

4-Methylsulfonyl-benzyliden-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-hydrazin; F. 288-291°C, Ausbeute: 57%.

Beispiel 6

Benzyliden-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-hydrazin; F. 259°C (Zers.), Ausbeute: 78%.

Beispiel 7

1-Methyl-1-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-2-(4-nitro-benzyliden)-hydrazin; F. 225-228°C, Ausbeute: 87,5%.

Beispiel 8

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

Schritt A):

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

Das Gemisch von 15,2 g (0,1 Mol) d,l-Campher, 152 ml Äthanol, 15,2 g (0,105 Mol) 6-Chlor-3-pyridazinyl-hydrazin und 15,2 ml Essigsäure wird 6 Stunden bei Rückflusstemperatur gerührt, dann wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 152 ml Wasser gegossen. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser mehrmal gewaschen und getrocknet. Es werden auf diese Weise 30,7 g 1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazinessigsäuresalz (90,5% d.Th.) erhalten; F. 134-137°C (nach Umkristallisieren aus 85%igem wässrigem Äthanol).

15 Schritt B)

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

Das Gemisch von 33,9 (0,1 Mol) 1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin-essigsäuresalz (hergestellt nach Beispiel 8, Schritt A) und 43,5 g 0,5 Mol Morphin wird bei 145°C 8 Stunden gerührt. Der Überschuss von Morphin wird aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert und der Rückstand mit 100 ml Wasser verrieben. Es werden auf diese Weise 30,5 g 1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-hydrazin (92,6% d.Th.) erhalten; F. 188-190°C (aus Äthanol).

Die obigen Reaktionsschritte A) und B) können auch in eine einzige Operation zusammengezogen werden, indem man bei der Aufarbeitung des im Schritt A) erhaltenen Reaktionsgemisches die Lösungsmittel im Vakuum verdampft und den Rückstand unmittelbar mit Morphin reagieren lässt.

Aus dem nach Beispiel 8, Schritt A) hergestellten 1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin-essigsäuresalz werden nach dem im Beispiel 8, Schritt B) beschriebenen Verfahren, unter Verwendung der entsprechenden Amine die folgenden analogen Verbindungen der allgemeinen Formel IV hergestellt (Beispiele 9 bis 40 16):

Beispiel 9

1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-(6-dimethylamino-3-pyridazinyl)-hydrazin; Reaktionszeit 24 Stunden, bei 150°C; F. 176-179°C; Ausbeute: 76%.

Beispiel 10

1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-[6-bis(hydroxyäthyl)-amino-3-pyridazinyl]-hydrazin; Reaktionszeit 50 72 Stunden, bei 180°C; F. 225-228°C; Ausbeute: 45%.

Beispiel 11

1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-[6-(2-hydroxy-1-propyl)-methyl-amino-3-pyridazinyl]-hydrazin; Reaktionszeit 20 Stunden, bei 150°C; Öl, $R_f \sim 0,45$ (auf Silicagel HF₂₅₄, mit einem 85:15 Gemisch von Benzol und Methanol, in UV-Licht oder Entwicklung mit Joddämpfen); Ausbeute: 82%.

60

Beispiel 12

1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-(6-pyrrolidino-3-pyridazinyl)-hydrazin; Reaktionszeit 20 Stunden, bei 150°C; F. 195-197°C; Ausbeute: 79,5%.

65

Beispiel 13

1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptyliden-(6-piperidino-3-pyridazinyl)-hydrazin; Reaktionszeit 18 Stunden, bei 150°C; F. 161-163°C; Ausbeute: 68,5%.

Beispiel 14

1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptylidien-(6-heptamethylenimino-3-pyridazinyl)-hydrazin; Reaktionszeit 36 Stunden, bei 160°C; F. 154-156°C; Ausbeute: 75%.

Beispiel 15

1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptylidien-[6-(4-methyl-piperazino)-3-pyridazinyl]-hydrazin; Reaktionszeit 8 Stunden, bei 155°C; F. 188-189°C (in der oben zitierten belgischen Patentschrift Nr. 868 027 ist als Schmelzpunkt 201-204°C angegeben; hier liegt eine Kristalldimorphie vor); Ausbeute: 80,5%.

Beispiel 16

1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptylidien-(6-cyclohexylamino-3-pyridazinyl)-hydrazin; Reaktionszeit 36 Stunden, bei 150°C; F. 228-231°C; Ausbeute: 21,5%.

Beispiel 17

6-Morpholino-3-pyridazinyl-hydrazin

Das Gemisch von 32,9 g (0,1 Mol) 1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptylidien-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-hydrazin (hergestellt nach Beispiel 8, Schritt B), 660 ml Chloroform und 660 ml konz. Salzsäure wird in Stickstoffatmosphäre 5 Stunden bei 60°C Innentemperatur gerührt, wobei das Chloroform in jeder Stunde abgetrennt und durch 660 ml frisches Lösungsmittel ersetzt wird. Aus den vereinigten Chloroformphasen wird der Campher regeneriert; aus dem so gewonnenen Campher kann durch Kondensieren mit 6-Chlor-3-pyridazinyl-hydrazin reines 1,7,7-Trimethyl-2-bicyclo[2,2,1]heptylidien-(6-chlor-3-pyridazinyl)-hydrazin in 65-72%iger Ausbeute hergestellt werden.

Nach der Beendigung der obigen Reaktion wird das wässrige Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird mit einem Gemisch von Äthanol und Äther verrieben und getrocknet. Es werden auf diese Weise 24,95 g 6-Morpholino-3-pyridazinyl-hydrazin-dihydrochlorid (92,4% d.Th.) erhalten; F. 233-236°C.

Es wurden nach der im Beispiel 17 beschriebenen Methode auch die folgenden analogen Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt (Beispiele 18 bis 25):

Beispiel 18

6-Dimethylamino-3-pyridazinyl-hydrazin-dihydrochlorid; F. 238-240°C; Ausbeute: 69,5%.

Beispiel 19

6-bis(Hydroxy-äthylamino)-3-pyridazinyl-hydrazin-dihydrochlorid; F. 186-188°C (Zers.); Ausbeute: 46,5%.

Beispiel 20

6-[(2-Hydroxy-1-propyl)-methylamino]-3-pyridazinyl-hydrazin-dihydrochlorid; F. 185-186°C; Ausbeute: 54,5%.

Beispiel 21

6-Pyrrolidino-3-pyridazinyl-hydrazin-dihydrochlorid; F. 233-235°C; Ausbeute: 76,5%.

Beispiel 22

6-Piperidino-3-pyridazinyl-hydrazin-dihydrochlorid; F. 206-208°C (Zers.); Ausbeute: 69%.

Beispiel 23

6-Heptamethylenimino-3-pyridazinyl-hydrazin-dihydrochlorid; F. 251-257°C; Ausbeute: 51,5%.

Beispiel 24

6-(4-Methyl-piperazino)-3-pyridazinyl-hydrazin-trihydrochlorid-dihydrat; F. 228-231°C; Ausbeute: 92%.

Beispiel 25

6-Cyclohexylamino-3-pyridazinyl-hydrazin-dihydrochlorid; F. 228-231; Ausbeute: 42%.

Beispiel 26

10 6-Morpholino-3-pyridazinyl-hydrazin

Das Gemisch von 1 Gewichtsteil eines nach den Beispielen 1 bis 6 hergestellten substituierten Benzyliden-hydrazins, 20 Vol.-Teilen Benzol (oder Toluol, Dichlormethan bzw. Chloroform) und 20 Vol.-Teilen konz. Salzsäure (oder 15 48%iger Bromwasserstoffsäure) wird bei 40°C Innentemperatur 1-2 Stunden gerührt, wobei das organische Lösungsmittel in jeder halben Stunde abgetrennt und durch frisches Lösungsmittel ersetzt wird. Nach der Beendigung der Reaktion wird die organische Phase abgetrennt (aus dieser kann 20 der substituierte Benzaldehyd in 80-90%iger Ausbeute regeneriert werden), die wässrig-saure Phase zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit einem 1:1 Gemisch von Äthanol und Äther verrieben. Als Produkt wird 6-Morpholino-3-pyridazinyl-hydrazin in der Form von Dihydrochlorid 25 bzw. Dihydrobromid erhalten.

Die Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der unter Anwendung von mit verschiedenen, in den Beispielen 1 bis 6 beschriebenen Ausgangsstoffen durchgeführten Herstellungsreaktionen sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

	Ausgangsverbindung Beispiel Nr.	Reaktionsbedingungen	Ausbeute %
35	1	Toluol/cc. HCl	88
		CHCl ₃ /cc. HCl	78,5
40		CH ₂ Cl ₂ /48% HBr	72,5 *
	2	CH ₂ Cl ₂ /cc. HCl	88
	3	CH ₂ Cl ₂ /cc. HCl	81
45	4	CH ₂ Cl ₂ /cc. HCl	83
	5	Toluol/cc. HCl	34
	6	Toluol/cc. HCl	87

50 * Das Produkt ist in diesem Fall Dihydrobromid, in allen übrigen Fällen Dihydrochlorid.

Beispiel 27

1-Methyl-1-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-hydrazin.

55 Das Gemisch von 3,4 g (10 mMol) 1-Methyl-1-(6-morpholino-3-pyridazinyl)-2-(4-nitro-benzyliden)-hydrazin, 68 ml Toluol und 68 ml konz. Salzsäure wird bei 40°C Innentemperatur 1,5 Stunden gerührt, wobei das organische Lösungsmittel in jeder halben Stunde abgetrennt und durch frisches 60 Lösungsmittel ersetzt wird. Nach der Beendigung der Reaktion wird die organische Phase abgetrennt, die wässrig-saure Phase zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Äther aufgenommen, der Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Es werden auf diese Weise 2,2 g 1-Methyl-1-(6-morpholino-65 -3-pyridazinyl)-hydrazin-dihydrochlorid (78% d.Th.) erhalten; F. 171-174°C.