
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8002598**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Nieuwe werkwijze voor de bereiding van
6-(gesubstitueerd-amino)-3-pyridazinyldiazines en hun zouten.**
- ⑤1 Int.Cl.: C07D237/20.
- ⑦1 Aanvrager: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T. te Boedapest.
- ⑦4 Gem.: Ir. N.A. Stigter c.s.
Octrooibureau Los en Stigter B.V.
Weteringschans 96
1017 XS Amsterdam.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8002598.
- ②2 Ingediend 6 mei 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 7 mei 1979.
- ③3 Land van voorrang: Hongarije (HU).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: GO -1445 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 11 november 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Nieuwe werkwijze voor de bereiding van 6-(gesubstitueerd-amino)-3-pyridazinylnhydrazines en hun zouten.

De uitvinding heeft betrekking op een nieuwe werkwijze voor de bereiding van 6-(gesubstitueerd-amino)-3-pyridazinylnhydrazines met de algemene formule 1 van het formuleblad (zie Il Farmaco Ed. Sci. 24, 919 (1966); J. Med. Chem. 5 18, 741 (1975)), waarin

R^1 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is;

R^2 en R^3 gelijk of verschillend zijn en alkylgroepen met 1-6 koolstofatomen, alkenylgroepen met 2-6 koolstofatomen, hydroxylalkylgroepen met 2-4 koolstofatomen, cycloalkylgroepen met 3-8 koolstofatomen, fenyl- of benzylgroepen of fenyl-, benzyl- of fenethylgroepen met 1 of 2 halogeenatomen, nitro-, methoxy- of hydroxylgroepen voorstellen en waarin R^2 of R^3 eveneens een waterstofatoom kunnen zijn, of waarin R^2 en R^3 te samen met het stikstofatoom waarmee zij zijn verbonden eveneens een morfolino-, pyrrolidino-, piperidino-, heptamethyleenimino- of N-methylpiperazino-groep voortellen en hun therapeutisch aanvaardbare zuuradditie-zouten.

Deze verbindingen bezitten een hypotensieve werking en kunnen bovendien gebruikt worden als uitgangsverbindingen voor de bereiding van 6-(gesubstitueerd-amino)-3-pyridazinylnhydrazones met een zeer significante hypotensieve werking (zie het Belgische octrooischrift 868.027).

In de literatuur zijn verschillende werkwijzen voor de bereiding van verbindingen met de algemene formule 1 of hun zouten beschreven. Het principe daarvan is dat de pyridazinering eerst wordt gesubstitueerd met het gesubstitueerde amine en vervolgens met de hydrazinegroep.

Volgens het Duitse octrooischrift 1.595.910 en het Amerikaanse octrooischrift 3.706.744 kunnen de verbindingen met de algemene formule 1 worden bereid door reactie van een 3-chloor-6-(gesubstitueerd-amino)-pyridazineverbinding met een overmaat van 98 % hydrazinehydraat. De opbrengsten van deze reacties variëren van 65 tot 75 %. Het grootste nadeel van deze werkwijze is, dat het eindprodukt dat gedurende de werk-

wijze als base wordt gevormd, onstabiel is, zoals eveneens wordt opgemerkt in de beschrijving van het octrooi en dat ontleding plaatsvindt onder de gegeven experimentele omstandigheden. Met andere woorden, het is ingewikkeld om de verbindingen met de algemene formule 1 in zuivere toestand te verkrijgen. Bovendien kunnen in onze eigen experimenten de opbrengsten niet worden gereproduceerd, zelfs niet indien deze berekend zijn op gecontamineerde eindprodukten. Deze bezwaren worden duidelijk nog belangrijker, indien de werkwijze op grote schaal moet worden verwezenlijkt.

Volgens het Belgische octrooischrift 772.365 laat men 3,6-dichloorpyridazine reageren met gesubstitueerde amines, waarbij 3-chloor-6-(gesubstitueerd-amino)-pyridazines worden verkregen in opbrengsten in de orde van 40-70 %, waarna men deze verkregen verbindingen in reactie brengt met een overmaat van 98 % hydrazinehydraat, zoals beschreven in het hiervoor genoemde Duitse octrooischrift 1.595.910. De ongemakken van deze laatste stap zijn hierboven reeds benadrukt. De aldus verkregen onzuivere verbindingen met de algemene formule 1 worden in twee stappen gezuiverd, door met benzaldehyde 3-benzylideenhydrazino-6-(gesubstitueerd-amino)-pyridazine te vormen, deze verbinding te herkristalliseren en te hydrolyseren tot het eindprodukt. De doelmatigheid van deze werkwijze kan echter niet worden beoordeeld, omdat geen opbrengsten in het aangehaalde Belgische octrooischrift zijn vermeld. Informatie betreffende de opbrengsten treft men aan in J. Med. Chem. 18, 741 (1975), dat dezelfde inhoud en dezelfde auteurs heeft als het Belgische octrooischrift, uit welk artikel blijkt dat de gemiddelde opbrengst van de eerste stap 60,3 % is, die van de tweede stap 25,5 %, terwijl na de zure hydrolyse (d.w.z. na de derde en vierde stap) de gemiddelde opbrengst van de verkregen eindprodukten 67,3 % bedraagt. De gemiddelde opbrengst van de verbindingen met de algemene formule 1 is dus 10,4 %, d.w.z. erg laag indien dit op de uitgangsverbinding wordt berekend. Verder zijn de experimentele condities voor de zure hydrolyse nadelig, n.l. de hoge temperatuur en lange reactietijd, de gedeeltelijke doelmatigheid van de hydrolyse en het verlies van benzaldehyde, dat zeer gevoelig is voor

oxidatie.

Volgens het Belgische octrooischrift 821.389 laten men 3-methylthio-6-chloorpyridazine reageren met het op de geschikte wijze gesubstitueerde amine en wordt het verkregen 3-methylthio-6-(gesubstitueerd-amino)-pyridazine in reactie gebracht met een overmaat hydrazinehydraat (waarvan de concentratie niet is aangegeven) door gedurende 40 uur onder terugvloeïïng te koken in dimethylformamide, waarna het ruwe eindprodukt gezuiverd wordt via het benzylideenderivaat. De nadelen zijn dezelfde als hierboven beschreven. Een verder bezwaar is de toepassing van dimethylformamide, dat zowel met pyridazinyldiazines als met pyridazinyldiazones reageert bij temperaturen boven 100°C, hetgeen leidt tot de vorming van s-triazolo[4,3-b]pyridazinederivaten, onder afsplitsing van dimethylamine en water, zie bijv. Croat. Chim. Acta 38, 299 (1966); Chem. Abstr. 66, 55.458y (1967); Synthesis 1977, 176. Dus de opbrengsten die in geen geval als geschikt kunnen worden aangemerkt, worden verder verlaagd door nevenreacties.

De nadelen van de boven genoemde en bij benadering analoge werkwijzen kunnen als volgt worden samengevat:

a) de verbindingen met de algemene formule 1 worden onder basische omstandigheden en bij hoge temperaturen gevormd, hetgeen de ontleding begunstigt.

b) De verkregen base is erg gecontamineerd en moet dus een zuiveringsproces ondergaan, dat uit twee stappen bestaat; de totale opbrengsten zijn echter tamelijk laag nadat de beschermende groep door zure hydrolyse bij hogere temperatuur onder de gegeven experimentele condities is afgesplitst.

c) De toepassing van dimethylformamide kan leiden tot de vorming van bijprodukten, waardoor de opbrengst wordt verlaagd.

d) Alle stappen van de reactieserie moeten worden uitgevoerd voor de synthese van elk van de eindprodukten.

e) Benzaldehyde dat in de loop van de hydrolyse van de beschermende groep wordt gevormd, kan slechts worden teruggewonnen met aanzienlijke verliezen.

f) De toepassing van 98 % hydrazinehydraat geeft verschillende problemen met betrekking tot corrosie, veilig-

heid bij het proces en hygiëne (zie Hommel, G.: Handbuch der gefährlichen Güter, 272. Merkblatt, Springer Verlag, Berlin 1970/73).

De onderhavige uitvinding heeft ten doel een werk-
5 wijze te verschaffen, die de nadelen van de bekende processen opheft en de mogelijkheid geeft van bereiding van de verbin-
dingen met de algemene formule 1 op een eenvoudige manier en
op industriële schaal.

De uitvinding is gebaseerd op de volgende vondsten:

10 a) de reactiviteit van het chlooratoom in 3-
chloor-6-(gesubstitueerd-amino)-pyridazines is sterk vermin-
derd, zie R.N. Castle: Pyridazines, blz. 248, ed. John Wiley
and Sons, New York, 1973. De substitutie door hydrazine vindt
dus slechts met lage tot middelmatige opbrengsten plaats en in
15 sommige gevallen vindt in het geheel geen substitutie plaats.
Gevonden werd echter, dat enerzijds door de volgorde van de
invoering van de substituenten te veranderen en anderzijds
door eerst een 3-(beschermd-hydrazino)-6-chloorpyridazinever-
binding te bereiden, het chlooratoom van de aldus verkregen
20 verbindingen veel reactiever is en dat deze verbindingen op
een eenvoudige wijze en in hoge opbrengsten tot nucleofiele
substitutiereacties kunnen worden gebracht met gesubstitueerde
amines.

b) De beschermende groep van 3-(beschermd-
25 hydrazino)-6-(gesubstitueerd-amino)-pyridazines kan onder
milde reactie-omstandigheden worden afgesplitst. De eindpro-
dukten met de algemene formule 1 kunnen dus in hoge opbreng-
sten uit deze tussenprodukten worden verkregen.

Deze vondsten zijn ook voor de deskundige werke-
30 lijk verrassend. Het is n.l. bekend, dat één van de chloor-
atomen in 3,6-dichloorpyridazine veel reactiever is en gemakke-
lijk tot een nucleofiele substitutiereactie kan worden gebracht
terwijl het tweede chlooratoom slechts onder sterke reactie-
omstandigheden kan worden gereageerd. In sommige gevallen rea-
35 geert het in het geheel niet. Verder is het een experimenteel
feit, dat het chlooratoom van 3-chloor-6-pyridazinyldhydrazine
niet of slechts met grote moeilijkheden kan worden gesubsti-
tueerd door amines, waarbij de reactie door de vereiste sterke

omstandigheden leidt tot verscheidene ontledingsprodukten. Bovendien is het wel bekend, dat 3-benzylideenhydrazinopyridazines (en de verwante ftalazines) door verwarming gemakkelijk cycliseren tot de zeer stabiele s-triazolo[3,4-b]pyridazines (resp. tot de verwante triazoloftalazines), zie Tetrahedron 22, 2073 (1966); Helv. Chim. Acta 34, 195 (1951). Er kon dus niet worden verwacht, dat het chlooratoom van de pyridazinylhydrazones kan worden vervangen, om in hoge opbrengst 6-(gesubstitueerd-amino)-3-pyridazinylhydrazones te geven, zonder nevenreacties.

Deze vondst is ook om een andere reden verrassend. Het was n.l. onverwacht dat eindprodukten met de algemene formule 1 in een zeer goede opbrengst en onder milde omstandigheden verkregen zouden worden uit deze gesubstitueerde pyridazinylhydrazones, na afsplitsing van de beschermende groep. In tegendeel, op basis van literatuurgegevens (Liebig's Annalen 656, 119 (1962)) werd verwacht dat deze hydrazones stabiel zouden zijn, of tenminste slechts onder krachtige reactie-omstandigheden zouden hydrolyseren.

De uitvinding verschaft derhalve een werkwijze voor het bereiden van 6-(gesubstitueerd-amino)-3-pyridazinylhydrazines met de algemene formule 1, waarin

R^1 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is;

R^2 en R^3 gelijk of verschillend zijn en een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een alkenylgroep met 2-6 koolstofatomen, een hydroxyalkylgroep met 2-4 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-8 koolstofatomen, fenyl- of benzylgroepen of een fenyl-, benzyl- of fenethylgroep die 1 of 2 halogeenatomen, nitro-, methoxy- of hydroxylgroepen bevatten, zijn, of waarin R^2 en R^3 te samen met het stikstofatoom, waarmee zij verbonden zijn, een morfolino-, pyrrolidino-, piperidino-, heptamethyleenimino- of n-methylpiperazinegroep zijn,

alsmede hun therapeutisch aanvaardbaar zuuradditie-zouten, waarin men een verbinding met de algemene formule 2, waarin R^1 de boven genoemde betekenissen heeft, R^4 een chloor- of broomatoom of een methylthiogroep is en A een 1,7,7-trimethyl-

2-bicyclo-[2,2,1]-heptylideen of een benzylideengroep is, die gesubstitueerd is door een R^5 -groep, waarin R^5 een waterstof-, chloor- of broomatoom of een methoxy-, nitro- of methylsulfonylgroep voorstelt, laat reageren met een amine met de algemene formule 3, waarin R^2 en R^3 de boven genoemde betekenissen hebben en de aldus verkregen verbinding met de algemene formule 4, waarin R^1 , R^2 , R^3 en A de boven genoemde betekenissen hebben, onderwerpt aan zure hydrolyse.

De hydrazones met de algemene formule 2 kunnen worden bereid door 6-halogeën- (of methylthio-)-3-pyridazinyldiazines te laten reageren met de op geschikte wijze gesubstitueerde benzaldehydes, resp. kamfer, door te koken in een oplosmiddel en in sommige gevallen door een zure katalysator, bijv. azijnzuur, toe te passen. De opbrengsten zijn zeer goed. Bij voorkeur worden lagere alkanolen als oplosmiddel gebruikt.

Van de verbindingen met de algemene formule 2 zijn benzylideen- en 4-nitro-, 4-chloor- en 4-methoxybenzylideenhydrazinoverbindingen uit de literatuur bekend, zie Tetrahedron 22, 2073 (1966); J. Pharm. Soc. Jap. 75, 778 (1955), i.e. Chem. Abstr. 50, 4970b (1956), terwijl 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo-[2,2,1]-heptylideen-(6-chloor-3-pyridazinyldiazine kan worden verkregen volgens de werkwijze uit het Belgische octrooischrift 868.027.

Om de verbindingen met de algemene formule 2 om te zetten in de verbindingen met de algemene formule 4 laat men de eerst genoemde verbindingen reageren met een overmaat amine met de algemene formule 3 (waarin R^2 en R^3 de boven genoemde betekenissen hebben), in het algemeen zonder oplosmiddel of door een overmaat van het amine als oplosmiddel te gebruiken (in welk geval dit amine tegelijkertijd de rol van zuurbindend middel speelt), welke reactie geschikt wordt uitgevoerd bij temperaturen van 100-200°C. In sommige gevallen wordt bij voorkeur een polaire verbinding, zoals hexamethylfosforzuur-triamide, toegevoegd.

Teneinde verbindingen met de algemene formule 4 om te zetten in verbindingen met de algemene formule 1, is het geschikt om de reactie uit te voeren in een twee-fasensysteem, dat bijv. bestaat uit een mengsel van aromatische koolwater-

stoffen, zoals toluen of benzeen, of gehalogeneerde koolwaterstoffen met waterige oplossingen van minerale zuren, zoals zoutzuur, broomwaterstofzuur of zwavelzuur, bij temperaturen in het gebied van 20-60°C. De carbonylverbinding komt in de
5 organische fase en kan in zeer goede opbrengst worden teruggewonnen. De zuuradditieozouten van de verbindingen met de algemene formule 1 kunnen eveneens in hoge opbrengst worden geïsoleerd uit de fase, die de minerale zuren bevat.

De voordelen van de werkwijze volgens de uitvinding zijn in vergelijking met de werkwijzen, die zijn beschreven in de literatuur, de volgende:

a) De eindprodukten met de algemene formule 1 kunnen in een zeer gunstige totaalopbrengst, zoals is berekend voor 6-chloor-3-pyridazinyldiazine, in twee stappen door uit
15 te gaan van verbindingen met de algemene formule 2, worden verkregen. De verbindingen met de algemene formule 2 kunnen worden verkregen uit het gemakkelijk verkrijgbare 6-chloor-3-pyridazinyldiazine met gesubstitueerde benzaldehydes, resp. met kamfer.

b) In tegenstelling tot de uit de literatuur bekende werkwijzen, hebben de tussenprodukten van de werkwijze volgens de uitvinding, d.w.z. de verbindingen met de algemene formules 2 en 4, hoge smeltpunten en kunnen deze verbindingen gemakkelijk worden geïsoleerd, gezuiverd en in een gunstige
25 kwaliteit worden verkregen. Het gewenste produkt kan in zuivere vorm van het stabiele zout worden geïsoleerd.

c) Een zeer gunstig aspect van de werkwijze is, dat de carbonylcomponent, het zuur en de organische oplosmiddelen in hoge opbrengsten kunnen worden teruggewonnen en op
30 nieuw worden gebruikt.

d) De afzonderlijke stappen van de werkwijze kunnen op een eenvoudige wijze en selectieve manier in hoge opbrengsten worden uitgevoerd. Deze stappen zijn derhalve geschikt om in de continuproduktie op industriële schaal te
35 worden toegepast.

De uitvinding wordt verder toegelicht aan de hand van de volgende niet beperkende voorbeelden.

VOORBEELD I

800 25 98

4-nitrobenzylideen-(6-morfolino-3-pyridazinyl)-
hydrazine.

Stap_a.

4-nitrobenzylideen-(6-chloor-3-pyridazinyl)-
hydrazine.

5

Een mengsel van 14,5 g (0,1 mol.) 6-chloor-3-pyridazinyldihydrazine, 145 ml ethanol en 15,1 g (0,1 mol.) 4-nitrobenzaldehyde wordt gedurende 2 uur onder roeren gekookt aan een terugvloeikoeler en vervolgens gekoeld, waarna 75 ml
10 water wordt toegevoegd. Het neerslag wordt gefiltreerd, gewassen met water, fijn gewreven met warme ethanol, opnieuw gefiltreerd en gedroogd, waarbij 25,4 g (91,5 %) van de in de aanhef genoemde verbinding wordt verkregen. Smp. 290°C (onder ontleding).

15

Volgens dezelfde werkwijze (voorbeeld I, stap a) werden de volgende verbindingen bereid:

3-nitrobenzylideen-(6-chloor-3-pyridazinyl)-hydrazine, smp. 297-300°C;

4-methylsulfonyl-benzylideen-(6-chloor-3-pyridazinyl)-hydrazine, smp. 282-285°C;

20

1-methyl-1-(6-chloor-3-pyridazinyl)-2-(4-nitrobenzylideen)-hydrazine, smp. 272-274°C.

De uitgangsverbindingen benzylideen-, 4-chloorbenzylideen- en 4-methoxybenzylideen-(6-chloor-3-pyridazinyl)-hydrazine zijn bekend uit de literatuur, zie Tetrahedron 22,
25 2073 (1966).

Stap_b.

4-nitrobenzylideen-(6-morfolino-3-pyridazinyl)-
hydrazine.

30

Het mengsel van 5,55 g (20 mmol.) 4-nitrobenzylideen-(6-chloor-3-pyridazinyl)-hydrazine, dat bereid werd volgens de werkwijze beschreven in stap a, 7,66 g (88 mmol.) morfoline en 5,5 ml hexamethylfosforzuurtriamide wordt gedurende 24 uur bij 150°C verwarmd. Na het koelen wordt het mengsel
35 fijn gewreven met 56 ml water, het neerslag gefiltreerd, gewassen met koude ethanol en gedroogd, waarbij 5,6 g (85 %) van de in de aanhef genoemde verbinding wordt verkregen. Smp. 245°C (onder ontleding).

Op dezelfde wijze worden met behulp van de op geschikte wijze gesubstitueerde benzylideen-(6-chloor-3-pyridazinyl)-hydrazineverbindingen als uitgangsmateriaal, de in tabel A vermelde verbindingen met de algemene formule 4 verkregen.

TABEL A

voorbeeld nr.	verbinding	smp. °C	opbrengst %
10	II 3-nitrobenzylideen-A	255 (ontl.)	63
	III 4-chloorbenzylideen-A	263 (ontl.)	71,5
	IV 4-methoxybenzylideen-A	246-249 (ontl.)	80,5
	V 4-methylsulfonylbenzylideen-A	288-291	57
15	VI benzylideen-A	259 (ontl.)	78
	VII 1-methyl-1-(6-morfolino-3-pyridazinyl)-2-(4-nitrobenzylideen)-hydrazine	225-228	87,5

opmerking bij tabel A:

20 A = (6-morfolino-3-pyridazinyl)-hydrazine

VOORBEELD VIII

1,7,7-trimethyl-2-bicyclo- $\bar{2}$,2,1 $\bar{7}$ -heptylideen-(6-morfolino-3-pyridazinyl)-hydrazine.

Stap_a.

25 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo- $\bar{2}$,2,1 $\bar{7}$ -heptylideen-(6-chloor-3-pyridazinyl)-hydrazine.

Een mengsel van 15,2 g (0,1 mol.) kamfer, 152 ml ethanol, 15,2 g (0,105 mol.) 6-chloor-3-pyridazinyldhydrazine en 15,2 ml azijnzuur wordt gedurende 6 uur onder roeren gekookt aan een terugvloeiakoeler, waarna het oplosmiddel onder verminderde druk wordt verwijderd en het residu wordt uitgetogen in 152 ml water. Het neerslag wordt gefiltreerd, verscheidene malen gewassen met water en gedroogd, waarbij 30,7 g (90,5 %) van het acetaat van de in de aanhef genoemde verbinding wordt verkregen. Smp. 134-137°C (na herkristallisatie uit 85 % waterige ethanol).

Stap_b.

1,7,7-trimethyl-2-bicyclo- $\bar{2}$,2,1 $\bar{7}$ -heptylideen-(6-

morfolino-3-pyridaziny1)-hydrazine.

Een mengsel van 33,9 g (0,1 mol.) 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo- $\overline{2}$,2, $\overline{1}$ 7-heptylideen-(6-chloor-3-pyridaziny1)-hydrazine-acetaat en 43,5 g (0,5 mol.) morfoline wordt gedurende 8
5 uur onder roeren bij 145°C gereageerd. Vervolgens wordt de overmaat morfoline onder verminderde druk verwijderd, en wordt het residu fijn gewreven met 100 ml water, gefiltreerd en gedroogd, waarbij 30,5 g (92,6 %) van de in de aanhef genoemde verbinding wordt verkregen. Smp. 188-190°C (na herkristallisatie uit ethanol).
10

Opmerking: de stappen a en b kunnen ook worden samengevoegd op zodanige wijze, dat in de loop van de opwerkingsprocedure van het reactiemengsel van stap a, de oplosmiddelen onder verminderde druk worden verwijderd en het residu
15 in reactie wordt gebracht met morfoline.

De verbindingen met de algemene formule 4, die verkregen zijn volgens de werkwijze, beschreven in voorbeeld VIII, stap b, door toepassing van 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo- $\overline{2}$,2, $\overline{1}$ 7-heptylideen-(6-chloor-3-pyridaziny1)-hydrazine-acetaat
20 (bereid volgens de werkwijze van voorbeeld VIII, stap a) zijn weergegeven in tabel B.

TABEL B

voorb. nr.	verbinding	reactie-om- standigheden °C/uur	smp. °C	op- brengst %
5	IX B-(6-dimethylamino-3-pyridaziny1)-hydrazine	150/24	176-179	76
	X B- <u>6</u> -bis-(2-hydroxyethyl)-amino-3-pyridaziny1- <u>7</u> -hydrazine	180/72	225-228	45
10	XI B- <u>6</u> -N-(2-hydroxy-1-propyl)-N-methylamino-3-pyridazi-ny1- <u>7</u> -hydrazine	150/20	olie*	82
	XII B-(6-pyrrilidino-3-pyrid-aziny1)-hydrazine	150/20	195-197	79,5
15	XIII B-(6-piperidino-3-py-ridaziny1)-hydrazine	150/18	161-163	68,5
	XIV B-(6-heptamethyleen-imino-3-pyridaziny1)-hydrazine	160/36	164-156	75
20	XV B- <u>6</u> -(4-methylpiperazino)-3-pyridaziny1- <u>7</u> -hydrazine	155/8	188-189**	80,5
	XVI B-(6-cyclonexylamino-3-pyridaziny1)-hydrazine	150/36	228-231	21,5

25 Opmerking bij tabel B:

B = 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo-2,2,1-heptylideen

* = de R_f-waarde is 0,45 na ontwikkeling op silicagel

HF₂₅₄ door een oplosmiddelmengsel van benzeen-

methanol 85 : 15 en detectie met UV-licht op jodium-

30 dampen.

** = smp. 201-204°C volgens het Belgische octrooischrift

868.027, d.w.z. dat twee kristalstructuren bestaan.

VOORBEELD XVII

6-morfolino-3-pyridaziny1hydrazine

35 Methode A.

Een mengsel van 32,9 g (0,1 mol.) 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo-2,2,1-heptylideen-(6-morfolino-3-pyridaziny1)-hydrazine, bereid volgens de werkwijze van voorbeeld VIII, stap b, 660 ml chloroform en 660 ml geconcentreerd zoutzuur wordt gedurende 6 uur bij 60°C onder roeren in een stikstofatmosfeer verwarmd op zodanige wijze, dat de chloroformlaag elk uur van

het reactiemengsel wordt gescheiden en vervangen door 660 ml vers oplosmiddel. (De teruggewonnen kamfer kan gecondenseerd worden met 6-chloor-3-pyridazinyldiazine, tot zuivere 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo-[2,2,1]-heptylideen-(6-chloor-3-pyridazinyldiazine in een opbrengst van 65-72 %).

De waterige fase wordt gefiltreerd en onder verminderde druk drooggedampt, waarna het residu grondig wordt fijn gewreven met een 1 : 1 mengsel van ethanol en ether, waar-
bij 24,95 g (92,4 %) van het dihydrochloride van de in de aan-
10 hef genoemde verbinding wordt verkregen. Smp. 233-236°C.

De verbindingen met de algemene formule 1, die volgens de boven beschreven werkwijze (voorbeeld XVII, methode A) worden verkregen, zijn vermeld in tabel C.

TABEL C

15 voorb. nr.	verbinding	smp. °C	op- brengst %
	XVIII 6-dimethylamino-3-pyridazinyldiazine.2HCl	238-240	69,5
20	XIX 6-bis-(2-hydroxyethyl)-amino-3-pyridazinyldiazine.2HCl	186-188 (ontl.)	46,5
	XX 6-N-(2-hydroxy-1-propyl)-N-methyl-amino-3-pyridazinyldiazine.2HCl	185-186	54,5
25	XXI 6-pyrrolidino-3-pyridazinyldiazine.2HCl	233-235	76,5
	XXII 6-piperidino-3-pyridazinyldiazine.2HCl	206-208 (ontl.)	69
	XXIII 6-heptamethyleenimino-3-pyridazinyldiazine.2HCl	215-217	51,5
30	XXIV 6-(4-methylpiperazino)-3-pyridazinyldiazine.3HCl.2H ₂ O	228-231	92
	XXV 6-cyclohexylamino-3-pyridazinyldiazine.2HCl	228-231	42

Methode B.

35 Een gewichtsdeel van het gesubstitueerde benzyli-
deendiazine (de verbindingen volgens de voorbeelden I-VI)
wordt gedurende 1 tot 2 uur onder roeren verwarmd bij een in-
wendige temperatuur van 40°C, te samen met 20 vol.dln. benzeen
(of toluen of dichloormethaan of chloroform) en 20 vol.dln.
40 geconcentreerd zoutzuur (of 48 % broomwaterstofzuur), op zo-

danige wijze dat de organische fase elke 30 minuten wordt ver-
vangen door vers oplosmiddel. Na scheiding van de lagen kan
80-90 % van het gesubstitueerde benzaldehyde uit de organische
fase worden teruggewonnen. Uit de zure waterige fase wordt 6-
5 morfolino-3-pyridazinyldihydrochloride (resp. dihy-
drobromide) verkregen na verdamping en fijn wrijving van het
residu met ethanol en ether.

De reactie-omstandigheden en opbrengsten voor 6-
morfolino-3-pyridazinyldihydrochloride, bereid zoals hierboven be-
10 schreven in voorbeeld XVII, methode B, zijn weergegeven in
tabel D.

TABEL D

nr. van het uit- gangsmateriaal	reactie-omstandigheden	%
		opbrengst*
15 (voorbeeld nr.)		
I	tolueen/geconc. HCl	88
	CHCl ₃ /geconc. HCl	78,5
	CH ₂ Cl ₂ /48 % HBr	72,5**
II	CH ₂ Cl ₂ /geconc. HCl	88
20 III	CH ₂ Cl ₂ /geconc. HCl	81
IV	CH ₂ Cl ₂ /geconc. HCl	83
V	tolueen/geconc. HCl	34
VI	tolueen/geconc. HCl	87

Opmerking bij tabel D:

25 * = dihydrochloride

** = dihydrobromide

VOORBEELD XXVI

1-methyl-1-(6-morfolino-3-pyridazinyldihydrochloride)-hydrazine.
3,4 g (10 mmol.) 1-methyl-1-(6-morfolino-3-pyri-
30 dazinyldihydrochloride)-2-(4-nitrobenzyliden)-hydrazine, dat bereid is vol-
gens de werkwijze van voorbeeld I, stap b, wordt gedurende 90

minuten bij een inwendige temperatuur van 40°C onder roeren verwarmd met 68 ml toluen en 68 ml geconcentreerd zoutzuur, op zodanige wijze dat de organische fase elke 30 minuten wordt afgescheiden en vervangen door vers oplosmiddel. Nadat de
5 reactie is beëindigd en de fases zijn gescheiden, wordt de waterige zuurfase bij verminderde druk drooggedampt, waarna het residu wordt opgenomen in ether. Het neerslag wordt vervolgens gefiltreerd en gedroogd, waarbij 2,2 g (78 %) van het dihydrochloride van de in de aanhef genoemde verbinding wordt
10 verkregen. Smp. 171-174°C.

8002598

C O N C L U S I E

Werkwijze voor het bereiden van 6-(gesubstitueerd-amino)-3-pyridazinyldiazines met de algemene formule 1 van het formuleblad, waarin

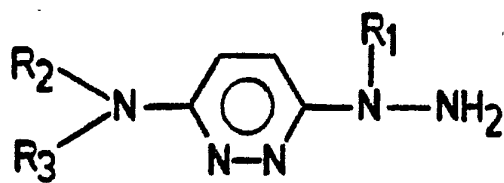
5 R^1 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is;

R^2 en R^3 gelijk of verschillend zijn en een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een alkenylgroep met 2-6 koolstofatomen, een hydroxyalkylgroep met 2-4
10 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-8 koolstofatomen, fenyl- of benzylgroepen of een fenyl-, benzyl- of fenethylgroep die 1 of 2 halogeenatomen, nitro-, methoxy- of hydroxylgroepen bevat, zijn, of waarin R^2 en R^3 te samen met het stikstofatoom, waarmee zij verbonden zijn, een morfolino-,
15 pyrrolidino-, piperidino-, heptamethyleenimino- of n-methylpiperazinegroep zijn,

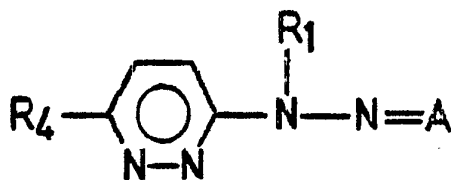
alsmede hun therapeutisch aanvaardbare zuuradditie-zouten, met het kenmerk, dat een verbinding met de algemene formule 2, waarin R^1 de boven genoemde betekenissen
20 heeft, R^4 een chloor- of broomatoom of een methylthiogroep is en A een 1,7,7-trimethyl-2-bicyclo-[2,2,1]-heptylideen of benzylideengroep is, die gesubstitueerd is door een R^5 -groep, waarin R^5 een waterstof-, chloor- of broomatoom of een methoxy-, nitro- of methylsulfonylgroep voorstelt wordt gereageerd met
25 een amine met de algemene formule 3, waarin R^2 en R^3 de boven genoemde betekenissen hebben en de aldus verkregen verbinding met de algemene formule 4, waarin R^1 , R^2 , R^3 en A de boven genoemde betekenissen hebben, wordt onderworpen aan zure hydrolyse

30

1



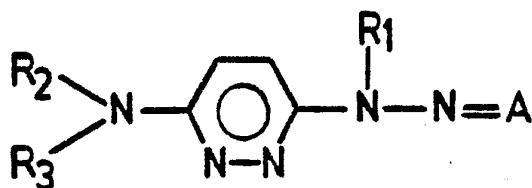
2



3



4



8002598