



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.08.75 (P. 182753)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 28.02.77

Opis patentowy opublikowano: 30.03.1979

Int. Cl.² C07D 401/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár, Budapeszt
(Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo(3,2-e)-as-triazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo(3,2-e)-as-triazyny o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 5—20 atomach węgla; rodnik fenyłowy niepodstawiony lub podstawiony atomem chlorowca, grupą wodorotlenową, grupą aminową lub jedną lub większą liczbą grup alkoksylowych lub rodnik fenyloalkilowy mający w łańcuchu alkilowym nie więcej niż 4 atomy węgla, a każdy z symboli R₁ i R₂ oznacza atom wodoru lub łącznie dalsze wiązanie chemiczne, ewentualnie w postaci dopuszczalnych w farmacji soli tych związków. Związki o wzorze 1 wykazują czynność przeciwdrobnoustrojową i przeciwczapalną.

Wiadomo z literatury, że 3-alkilo i karboalkoksypirydo(3,2-e)-as-triazyny można otrzymywać w drodze cyklizacji pochodnych aminopirydyny otrzymywanych w wyniku redukcji pochodnych acylohydrazynopirydyny, które z kolei otrzymuje się przez acylowanie 2-hydrazyno-3-nitropirydyn bezwodnikami kwasów karboksylowych (J. Heterocycl. Chem. 8,41,1971 i opis patentowy Stanów Zjedn. Ameryki nr 3 549 631). Związki te nawet w dużym stężeniu nie działają jednak na bakterie odporne na antybiotyki.

Według wynalazku, nowe związki o wzorze 1 otrzymuje się działając na 2-chloro-3-nitropirydynę acylohydrazyną o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie lub działając na 2-hydrazyno-3-nitropirydynę pochodną kwasu karboksylowego

2

o wzorze 2a, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca lub grupę alkoksylową o 1—3 atomach węgla. Otrzymany w ten sposób związek o wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się katalitycznej redukcji, a otrzymany związek o wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie cyklizacji. W ten sposób uzyskuje się pochodne 1,2-dwuwodorod(3,2-e)-as-triazyny, które, jeżeli to jest pożądane, utlenia się w obecności czynnika utleniającego do podstawionych w położeniu 3 pirydo(3,2-e)-as-triazyn i/lub przeprowadza w sól dopuszczalnego w farmacji kwasu.

Związki wyjściowe, 2-chloro-3-nitropirydynę i odpowiednie acylohydrazyny można otrzymywać sposobem opisanym w J. Chem. Soc. 1954, 4520 i w podręczniku „The Chemistry of Amides” autor Jacob Zabicky, rozdział 10, str. 515 (Interscience Publ., 1970).

W pierwszym etapie sposobu według wynalazku otrzymuje się pochodną 3-nitropirydyny, działając na 2-chloro-3-nitropirydynę nadmiarem hydrazynu kwasu karboksylowego lub ilością ekwiwalentną w obecności trójetyloaminy, w dwumetyloformamidzie lub III rz. butanolu. Reakcja zachodzi jednokierunkowo, a produkt uzyskuje się z wysoką wydajnością. Korzystny jest również sposób alternatywny, w którym 2-hydrazyno-3-nitropirydynę acyluje się halogenkiem kwasu karboksylowego.

Tym sposobem, również z wysoką wydajnością, otrzymuje się głównie 3-arylo i 3-aralkilohydrazynopirydyny. Taki przebieg reakcji jest niespodziewany, przynajmniej w pewnym stopniu, ponieważ z literatury znana jest reakcja 2-hydrazyno-3-nitropirydyny zachodząca w innym kierunku (J. Heterocycl. Chem., 7, 1019, 1970).

W następnym etapie związek nitrowy katalitycznie uwodornia się do odpowiedniej pochodnej 3-aminowej, którą z kolei w kwaśnym środowisku, jak uwodniony lub bezwodny etanol lub nawet dioksan zawierający HCl lub działając kwasem polifosforowym lub estrem tego kwasu przeprowadza się w mającą postać kryształów barwy żółtej 3-alkilo-, arylo- lub aralkilo-1,2-dwuwodoro-(3,2-e)-as-triazynę. Związki o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, stabilizowane przez przeprowadzenie w sól dopuszczalnego w farmacji kwasu, mogą być użyte jako czynne składniki preparatów farmaceutycznych lub utlenione w temperaturze 0–100°C, korzystnie w wodzie lub mieszaninie wody i organicznego polarnego rozpuszczalnika do odpowiednich czerwono zabarwionych aromatycznych pirydo(3,2-e)-as-triazyn.

Skrócona synteza, szczególnie korzystna w przypadku związków 3-arylo, polega na utlenieniu produktu cyklizacji 3-amino-4-acylohydrazynopirydyny bez wyodrębniania go z mieszaniny reakcyjnej.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują wysoką aktywność przeciwpalną w dawkach równych 1/10 LD₅₀, przewyższającą wykazywaną przez pochodne „niskoalkilowe” omówione w cytowanym opisie patentowym Stanów Zjedn. Ameryki. Ponadto, nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują wysoką aktywność przeciwbakteryjną i do pewnego stopnia przeciwwgrzybową. Ich bardzo korzystne właściwości przeciwbakteryjne przejawiają się głównie w hamowaniu, nawet przy bardzo niskim stężeniu (0,1 μ /ml) rozmnażania bakterii odpornych na działanie antybiotyków lub hydrazidu kwasu izonikotynowego. Pochodne „niskoalkilowe”, omówione w cytowanym opisie patentowym Stanów Zjedn. Ameryki, nie są w tym przypadku skuteczne. Toksyczność związków otrzymywanych sposobem według wynalazku wynosi 800–3000 mg/kg przy podawaniu doustnym myszom.

Przykład I. Chlorowodorek 3-(3',4',5'-trójmetoksyfenilo)-1,2-dwuwodoropirydo(3,2-e)-as-triazyny

3,6 g (0,012 mola) 3-amino-2-(3',4',5'-trójmetoksybenzohydrazyno)pirydydy rozpuszcza się w mieszaninie 40 ml etanolu i 40 ml kwasu solnego w bezwodnym etanolu. Powstaje roztwór barwy pomarańczowoczerwonej, z którego zaczyna wypadać osad. Zawiesinę gotuje się w ciągu 10 minut, oziębia i przesącza, otrzymując 3,2 g (wydajność 75%) produktu w postaci kryształów barwy pomarańczowoczerwonej o temperaturze topnienia 225–228°C z rozkładem (z etanolu).

Przykład II. Dwuchlorowodorek 3-(4'-hydroksyfenilo)-1,2-dwuwodoropirydo(3,2-e)-as-triazyny

Postępując w sposób podobny do opisanego w przykładzie I, otrzymuje się wychodząc z 3-amino-2-(4'-hydroksybenzohydrazyno)pirydydy związek tytułowy w postaci kryształów barwy żółtej o temperaturze topnienia 281°C. (z mieszaniny metanol-eter). Wydajność 67%.

Przykład III. 3-(4'-hydroksyfenilo)-1,2-dwuwodoropirydo-(3,2-e)-as-triazyna

Produkt uwalnia się z dwuchlorowodoru działającego nasycenym roztworem kwaśnego węgla sodu. Otrzymuje się kryształy barwy zielonawo-żółtej o temperaturze topnienia 330–331°C (z dioksanu).

Przykład IV. Dwuchlorowodorek 3-benzyl-1,2-dwuwodoropirydo(3,2-e)-as-triazyny

W wyniku cyklizacji 3-amino-2-fenacetylohydrazynopirydydy w sposób opisany w przykładzie I otrzymuje się produkt tytułowy z wydajnością 85%, w postaci krystalicznych płytek barwy żółtej o temperaturze topnienia 155°C (z mieszaniny metanol-eter).

Przykład V. 3-fenylpirydo(3,2-e)-as-triazyna

4,5 g (0,02 mola) 3-amino-2-benzohydrazynopirydydy gotuje się w ciągu 10 minut z 15 ml chloromrówkowego estru kwasu polifosforowego, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje mieszaninę. Oleistą pozostałość miesza się z 10 g lodu i alkalizuje. Powstały olej barwy czerwonej ekstrahuje się chloroformem, po czym odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 1,8 g (44%) krystalicznych płytek barwy brązowej o temperaturze topnienia 224°C (z izopropanolu).

Przykład VI. 3-(3',4',5'-trójmetoksyfenilo)pirydo(3,2-e)-as-triazyna

Roztwór 3,3 g (0,01 mola) chlorowodoru 3-(3',4',5'-trójmetoksyfenilo)-1,2-dwuwodoropirydo(3,2-e)-as-triazyny w 100 ml gorącej wody alkalizuje się do wartości pH 10 za pomocą węgla potasu. Do otrzymanej zawiesiny barwy jasnożółtej dodaje się 30 ml 30% roztworu żelazicyjanku potasu i całość miesza w ciągu pół godziny w temperaturze 50°C. Kryształy, które przyjmują barwę ciemnożółtą odsącza się i przekształcają w izopropanolu. Wydajność 2,2 g (75%), temperatura topnienia 208–209°C.

Przykład VII. 3-(2'-hydroksyfenilo)pirydo(3,2-e)-as-triazyna

12,2 g (0,05 mola) 3-amino-2-salicylohydrazynopirydydy gotuje się w ciągu godziny w 250 ml chloromrówkowego estru kwasu polifosforowego, a następnie jednorodny roztwór barwy czerwonej odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość miesza się z lodem i wodą, zobojętnia kwaśnym węglanem sodu i zadaje 15 ml 36% roztworu żelazicyjanku potasu. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu pół godziny w temperaturze 45–50°C, a następnie przesącza otrzymując 6 g (53%) kryształów barwy brązowoczerwonej o temperaturze topnienia 246°C (z butanolu).

Przykład VIII. 3-(4'-hydroksyfenilo)pirydo(3,2-e)-as-triazyna

Postępując w sposób opisany w przykładzie VI, otrzymuje się produkt tytułowy, wychodząc z dwu-

chlorowodorku 3-(4'-hydroksyfenylo)-1,2-dwu-wodoropirydo (3,2-e)-as-triazyny. Wydajność 74%, temperatura topnienia 303°C (z metylocellosolve).

Przykład IX. 3-benzylpirydo(3,2-e)-as-triazyna

Utleniając dwuchlorowodorek 3-benzyl-1,2-dwu-wodoropirydo(3,2-e)-as-triazyny w sposób opisany w przykładzie VI, otrzymuje się związek tytułowy z wydajnością 95%. Temperatura topnienia 125°C (z 60% etanolu).

Przykład X. Tróchlorowodorek 3-(4'-amino-fenylo)-1,2-dwu-wodoropirydo(3,2-e)-as-triazyny

4,5 g (1,85 milimola) 3-amino-2-(4'-aminobenzo-hydrazyno)pirydyny rozpuszcza się w 40 ml bez-wodnego etanolu w 50°C. Roztwór utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu dalszych 10 minut, co powoduje zmianę barwy wytrąconego osadu z białej na rdzawobrazową. Mieszaninę pozostawia się w spoczynku w ciągu nocy, a następnie prze-sącza, otrzymując 3,6 g (57%) produktu. Krysta-lizacja z mieszaniny metanolu z eterem daje 2,9 g (46%) krystalicznej substancji barwy czerwono-awobrazowej o temperaturze topnienia 275—277°C (z rozkładem).

Przykład XI. 3-(p-chlorofenylo)pirydo(3,2-e)-as-triazyna

2,1 g (7,2 milimola) 3-nitro-2-(p-chlorobenzoil)-hydrazynopirydyny gotuje się w ciągu 20 minut pod chłodnicą zwrotną z roztworem 4,1 g chlorku cynawego w 18 ml stężonego kwasu solnego. Po rozpuszczeniu zawiesiny wypadają kryształy barwy pomarańczowoczerwonej. Zawiesinę oziębia się i przesącza, a osad przemycza 30 ml dioksanu, po czym rozpuszcza w 15 ml dwumetyloformamidu i zadaje 20 ml stężonego roztworu wodorotlenku amonu, co powoduje zmianę barwy roztworu na zieloną. Po rozcieńczeniu 15 ml wody i zadaniu zawiesiny 10 ml 36% roztworu żelazicyjanku potasu, w ciągu pół godziny, w temperaturze 35—40°C, powstaje objętościowa krystaliczna masa. Produkt ekstrahuje się 80 ml chloroformu, usuwa rozpuszczalnik przemyczając dwiema porcjami po 100 ml wody, suszy i odparowuje, otrzymując 0,95 g (54%) krystalicznych igieł barwy żółtej o temperaturze topnienia 211—212°C (z butanolu).

Przykład XII. 3-amino-2-fenylaoacetylohydrazynopirydyna

2,72 g (0,01 mola) 3-nitro-2-fenylaoacetylohydrazynopirydyny uwodornia się w 150 ml metanolu w obecności 0,6 g palladu na węglu kostnym. Teoretyczna ilość wodoru ulega pochłonięciu w ciągu 20 minut. Po odsączeniu katalizatora, odparowaniu roztworu do sucha i zadaniu pozostałości izopropanolem otrzymuje się 2,1 g (87%) krystalicznych igieł barwy białej o temperaturze topnienia 113°C. Produkt przekrystalizowany z dwuchloroetanu topi się w temperaturze 118°C.

Przykład XIII. 3-amino-2-(4'-hydroksybenzo-hydrazyno)pirydyna

4,6 g (0,0168 mola) 3-nitro-2-(4'-hydroksybenzo-hydrazyno)pirydyny zakwasza się 10 ml lodowatego kwasu octowego i uwodornia w 250 ml mieszaniny 1:1 dioksanu z etanolem, w obecności 0,8 g palladu na węglu kostnym, do pochłonięcia teo-

retycznej ilości wodoru. Po odsączeniu katalizatora roztwór odparowuje się do sucha, pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze poniżej 40°C, a pozostałość przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując 3,1 g (78%) krystalicznej substancji białej, o temperaturze topnienia 186°C.

Przykład XIV. 3-amino-2-(2'-hydroksybenzo-hydrazyno)pirydyna

Roztwór 4,88 g (0,0178 mola) 3-nitro-2-salicylo-ilohydrazynopirydyny w 400 ml mieszaniny 2:1 etanolu z dioksanem uwodornia się w obecności 0,8 g palladu na węglu. W krótkim czasie zostaje pochłonięta teoretyczna ilość wodoru. Po odsączeniu katalizatora pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się roztwór do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje z izopropanolu, otrzymując 3,95 g (89%) kryształów barwy żółtawobiałej o temperaturze topnienia 196°C.

Przykład XV. 3-amino-2-benzohydrazynopirydyna

7,72 g (0,03 mola) 3-nitro-2-benzohydrazynopirydyny wstrząsa się w atmosferze wodoru w mieszaninie 350 ml etanolu i 100 ml lodowatego kwasu octowego w obecności 1 g palladu na węglu, do pochłonięcia teoretycznej ilości wodoru. Produkt wyjściowy ulega rozpuszczeniu. Po odsączeniu katalizatora roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, w temperaturze poniżej 30°C. Po przekrystalizowaniu pozostałości z izopropanolu otrzymuje się 2,4 g (7,1%) krystalicznego produktu barwy białej o temperaturze topnienia 186°C.

Przykład XVI. 3-amino-2-(3',4',5'-trójmetoksybenzo-hydrazyno)pirydyna

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XV otrzymuje się związek tytułowy w postaci krystalicznego produktu barwy białej, o temperaturze topnienia 199°C (z izopropanolu). Wydajność 74%.

Przykład XVII. 11,1 g (0,07 mola) 2-chloro-3-nitropirydyny i 19,0 g (0,14 mola) hydrazynu kwasu benzoowego w 80 ml dwumetyloformamidu utrzymuje się w ciągu 7 godzin w temperaturze 70°C, a następnie wylewa do 150 ml wody z lodem. Po przekrystalizowaniu wytrąconego surowego produktu z 70% etanolu otrzymuje się 11,3 g (63,5%) kryształów barwy żółtej o temperaturze topnienia 143°C.

Przykład XVIII. 3-nitro-2-(3',4',5'-trójmetoksybenzo-hydrazyno)pirydyna

Produkt otrzymany w sposób opisany w przykładzie XVII przez podziałanie 2-chloro-3-nitropirydyny na hydrazyn kwasu 3,4,5-trójmetoksybenzoowego ma postać igieł barwy złotożółtej. Wydajność 57,5%, temperatura topnienia 164°C (z etanolu).

Przykład XIX. 3-nitro-2-(2'-hydroksybenzo-hydrazyno)pirydyna

W sposób opisany w przykładzie XVII, wychodząc z hydrazynu kwasu salicylowego i 2-chloro-3-nitropirydyny otrzymuje się produkt tytułowy w postaci igieł barwy czerwonej. Wydajność 56%, temperatura topnienia 216°C (z uwodnionego kwasu octowego).

Przykład XX. 3-nitro-2-(4'-hydroksybenzohydrazyno)pirydyna

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XVII, otrzymuje się związek tytułowy w postaci igieł barwy żółtej, o temperaturze topnienia 216°C (z butanolu). Wydajność 78%.

Przykład XXI. 3-nitro-2-fenylacetylohydrazynopirydyna

Postępując w sposób opisany w przykładzie XVII, otrzymuje się związek tytułowy w postaci krystalicznych płytek barwy żółtej, o temperaturze topnienia 122–123°C (z mieszaniny benzenu z cykloheksanem). Wydajność 55%.

Przykład XXIII. 3-nitro-2-(p-chlorobenzohydrazyno)pirydyna

14,4 g (9,1 centimola) 2-chloro-3-nitropirydyny i 31,5 g (18,3 centimola) hydrazynu kwasu p-chlorobenzoesowego w 150 ml bezwodnego dwumetyloformamidu utrzymuje się w ciągu 12 godzin w temperaturze 90°C. Otrzymany w reakcji roztwór barwy ciemnobrązowej wylewa się do 800 ml wody, wytrącony surowy produkt odsąca, starannie przemycza wodą, odsysa i przekrystalizowuje z 600 ml izopropanolu, otrzymując 14,1 g (51%) kryształów barwy żółtej o temperaturze topnienia 176–177°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo(3,2-e)-as-triazyny o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 5–20 atomach węgla, rodnik fenyłowy niepodstawiony lub podstawiony atomem chlorowca, grupą wodorotlenową, grupą aminową lub jedną lub większą liczbą grup alkoksylowych lub rodnik fenyloalkilowy mający w łańcuchu alkilowym nie więcej niż 4 atomy węgla, a każdy z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru lub łącznie dalsze wiązanie chemiczne, ewentualnie w postaci dopuszczalnych w farmacji soli tych związków, **znamienny tym**, że na 2-chloro-3-nitropirydynę działa się acylohydrazyną o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie otrzymany w ten sposób związek o wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się katalitycznej redukcji, otrzymany związek o wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się cyklizacji, a następnie ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1, w którym

R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru utlenia się czynnikiem utleniającym w temperaturze 0–100°C korzystnie w wodzie lub mieszaninie wody i organicznego polarnego rozpuszczalnika i/lub przeprowadza w sól dopuszczalnego w farmacji kwasu.

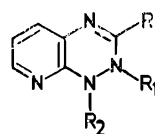
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję 2-chloro-3-nitropirydyny z acylohydrazyną o wzorze 2 prowadzi się w obecności czynnika wiążącego kwas, korzystnie trójetyloaminy.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizację pochodnej aminopirydyny o wzorze 4 prowadzi się w obecności kwasu polifosforowego lub estru tego kwasu.

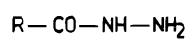
4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo(3,2-e)-as-triazyny o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 5–20 atomach węgla, rodnik fenyłowy niepodstawiony lub podstawiony atomem chlorowca, grupą wodorotlenową, grupą aminową lub jedną lub większą liczbą grup alkoksylowych lub rodnik fenyloalkilowy mający w łańcuchu alkilowym nie więcej niż 4 atomy węgla, a każdy z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru lub łącznie dalsze wiązanie chemiczne, ewentualnie w postaci dopuszczalnych w farmacji soli tych związków, **znamienny tym**, że na 2-hydrazyno-3-nitropirydynę działa się pochodną kwasu karboksylowego o wzorze 2a, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca lub grupę alkoksylową o 1–3 atomach węgla, otrzymany w ten sposób związek o wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się katalitycznej redukcji, otrzymany związek o wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się cyklizacji a następnie ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru utlenia się czynnikiem utleniającym w temperaturze 0–100°C, korzystnie w wodzie lub mieszaninie wody i organicznego polarnego rozpuszczalnika i/lub przeprowadza w sól dopuszczalnego w farmacji kwasu.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję 2-hydrazyno-3-nitropirydyny z pochodną kwasu karboksylowego o wzorze 2a prowadzi się w obecności czynnika wiążącego kwas, korzystnie trójetyloaminy.

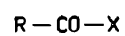
6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że cyklizację pochodnej aminopirydyny o wzorze 4 prowadzi się w obecności kwasu polifosforowego lub estru tego kwasu.



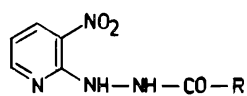
Wzór 1



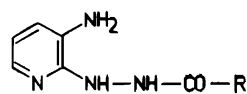
Wzór 2



Wzór 2a



Wzór 3



Wzór 4