

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 161458 B

- (21) Patentansøgning nr.: 3651/86
- (22) Indleveringsdag: 31 jul 1986
- (41) Alm. tilgængelig: 02 feb 1987
- (44) Fremlagt: 08 jul 1991
- (86) International ansøgning nr.: -
- (30) Prioritet: 01 aug 1985 US 761464

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 D 471/04  
 //(C 07 D 471/04  
 C 07 D 221:00  
 C 07 D 249:00)

- (71) Ansøger: \*MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.; 2110 East Galbraith Road; Cincinnati; Ohio 45215, US
- (72) Opfinder: Terry L. \*Wright; US

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) 5-Chlor-s-triazolo(4,3-a)pyridin-7-carboxylsyre eller et hydrat eller farmaceutisk acceptabelt salt deraf og fremgangsmåde til deres fremstilling

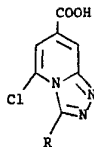
(56) Fremdragne publikationer

\_\_\_\_\_

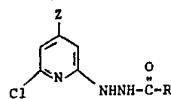
(57) Sammendrag:

3651-86

5-Chlor-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre med formlen



hvor R betyder hydrogen, eventuelt chloresubstitueret alkyl, phenyl, halogenphenyl eller alkylphenyl, er værdifulde anti-allergiske midler. Forbindelserne fremstilles ud fra en acyl-6-chlor-2-hydrazinopyridin med formlen

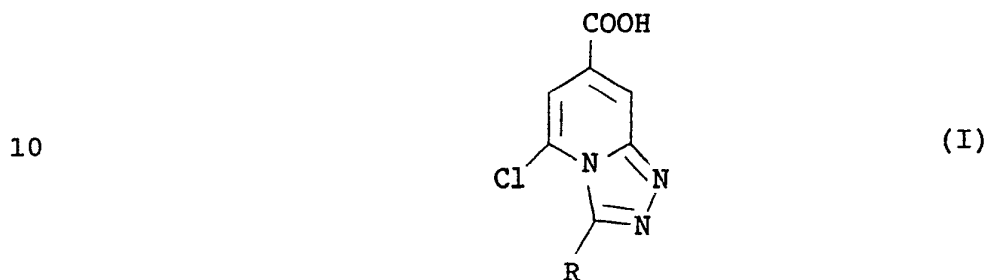


hvor Z er CN eller CCl<sub>3</sub>, ved opvarmning med polyphosphorsyre til ca. 150-160°C.

DK 161458 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 5-chlor-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyrer, som er substitueret i 3-stilling, og som har antiallergisk aktivitet, samt en fremgangsmåde til deres fremstilling.

5 De her omhandlede forbindelser er ejendommelige ved, at de har den almene formel



15 hvor R betyder hydrogen, eventuelt chlorsubstitueret alkyl med 1-7 carbonatomer, phenyl, halogenphenyl eller alkylphenyl med 1-4 alkylcarbonatomer, eller er et hydrat eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

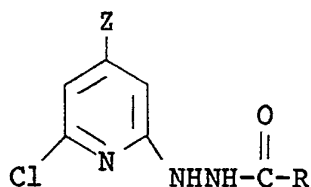
20 Eksempler på alkylgrupperne er methyl, ethyl, propyl, n-butyl og n-heptyl. Eksempler på alkylgrupper substitueret med chlor er chlormethyl, 2-chlorethyl og 3-chlorpropyl. Halogenphenyl kan være eksemplificeret ved fluorphenyl, chlorphenyl eller bromphenyl, eksempler på alkylphenyl med 1-4 alkylcarbonatomer er methylphenyl og t-butylphenyl.

25 Ækvivalente med hensyn til farmakologisk virkning er de farmaceutisk acceptable salte og hydraterne af forbindelserne med formel (I) og deres salte. Udtrykket "farmaceutisk acceptabelt salt" skal, således som det anvendes i nærværende beskrivelse, forstås som omfattende ikke-toksiske kationiske salte, såsom alkalimetalsalte, f.eks. natrium- og kaliumsalte, jordalkalimetalsalte, såsom calcium-, magnesium- eller bariumsalte, salte med ammonium og salte med 30 organiske baser, f.eks. med aminer, såsom triethylamin, n-propylamin og tri-n-butylamin.

35 Opfindelsen angår tillige en fremgangsmåde til fremstilling af de her omhandlede forbindelser med formel (I). Denne fremgangsmåde er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 6 angivne.

Forbindelserne ifølge opfindelsen fremstilles ud fra et hydrazid med formlen

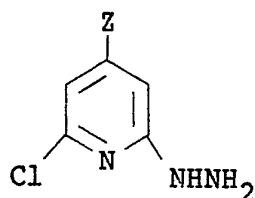
5



hvor R har den ovenfor anførte betydning, og Z betyder  
 10 -CN eller  $-CCl_3$ . Hydrazidet opvarmes med polyphosphorsyre til ca.  $150-160^{\circ}C$  til tilvejebringelse af ringslutning til opnåelse af triazolringen. På samme tid hydrolyseres grupperne -CN eller  $-CCl_3$  til opnåelse af en fri carboxygruppe. Om ønsket kan den frie carboxylsyre omdannes til det til-  
 15 svarende salt ved omsætning med en egnet base ved standardmetoder.

Til opnåelse af de ovenfor anvendte hydrazidudgangsmaterialer omsættes en hydrazin med formlen

20



25 med et egnet syrechlorid. Fremgangsmåden gennemføres i nærværelse af en tertiær amin, såsom triethylamin eller pyridin, som neutraliserer den syre, som dannes ved omsætningen. Et overskud af denne tertiære amin kan tjene som opløsningsmiddel for omsætningen, eller tetrahydro-  
 30 furan eller et lignende indifferent materiale kan anvendes som opløsningsmidlet.

Når R betyder H, opnås hydrazidet ved opvarmning af hydrazinen med myresyre. Denne fremgangsmåde giver i praksis en blanding af det ønskede hydrazid og ringslutningsproduktet af dette hydrazid. Der gøres intet forsøg på at  
 35 adskille de to forbindelser, og i stedet opvarmes blandingen simpelt hen med polyphosphorsyre på samme måde som de rene hydrazider.

0                   Hydrazinudgangsmaterialet fås ud fra 2,6-dichlor-  
-4-(cyano eller trichlormethyl)-pyridin ved omsætning med  
hydrazinhydrat. Et af chloratomerne reagerer med hydrazin-  
net til opnåelse af det substituerede produkt.

5                   Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse  
har antiallergisk aktivitet. De er således værdifulde ved  
behandlingen af tilstande, hvor sygdommen skyldes antigen-  
-antistof-reaktioner, og især ved behandlingen af aller-  
giske sygdomme, såsom (men ikke begrænset til) ukomplice-  
ret astma, høfeber, urticaria, eksem eller atopisk der-  
10                   matitis, og tilstande i de øvre luftveje, såsom allergisk  
rhinitis.

                  Forbindelserne ifølge opfindelsen kan indgives en-  
ten som individuelle terapeutiske midler eller som blandin-  
15                   ger med andre terapeutiske midler. De kan indgives alene,  
men indgives almindeligvis i form af farmaceutiske præpara-  
ter, dvs. blandinger af de aktive stoffer med egnede farma-  
ceutiske bærestoffer eller fortyndingsmidler. Eksempler på  
sådanne præparater omfatter tabletter, pastiller, kapsler,  
20                   pulvere, aerosolsprays, vandige eller oliebase-  
rede suspensioner, siruper, eliksirer og vandige opløsninger til in-  
jektion.

                  Arten af det farmaceutiske præparat og det farma-  
ceutiske bærestof eller fortyndingsmiddel vil naturligvis  
25                   afhænge af den ønskede indgiftsvej, dvs. oralt, parente-  
ralt eller ved inhalering. Orale præparater kan forelig-  
ge i form af tabletter eller kapsler og kan indeholde kon-  
ventionelle excipienter, såsom bindemidler (f.eks. sirup,  
acacia, gelatine, sorbitol, tragacant eller polyvinyl-  
30                   pyrrolidon), fyldstoffer (f.eks. lactose, sukker, majs-  
stivelse, calciumphosphat, sorbitol eller glycin), smøre-  
midler (f.eks. magnesiumstearat, talkum, polyethylengly-  
col eller siliciumoxid), sønderdelingsmidler (f.eks. sti-  
velse) eller fugtemidler (f.eks. natriumlaurylsulfat). O-  
35                   rale flydende præparater kan f.eks. foreligge i form af  
vandige eller oliebase-  
rede suspensioner, opløsninger, emul-

0

sioner, siruper eller eliksirer, eller de kan foreligge som et tørt produkt til rekonstitution med vand eller en anden egnet grundmasse før anvendelsen. Sådanne flydende præparater kan indeholde konventionelle additiver, såsom suspenderingsmidler, smagsgivende stoffer, fortyndingsmidler eller emulgeringsmidler. Til parenteral indgift eller inhalering kan der anvendes opløsninger eller suspensioner af en forbindelse ifølge opfindelsen sammen med konventionelle farmaceutiske grundmasser, f.eks. en aerosolspray til inhalering, en vandig opløsning til intravenøs injektion eller en oliebaseret suspension til intramuskulær injektion. Forbindelserne kan også indgives ved hjælp af inhalatorer eller andet apparatur, som tillader, at de aktive forbindelser i form af tørre pulvere kommer i direkte kontakt med lungerne. Fremgangsmåder til fremstilling af de ovenfor omtalte præparater er beskrevet i standardværker, såsom Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Forbindelserne ifølge opfindelsen eller farmaceutiske præparater deraf kan indgives til humane astmatiske patienter ved anvendelse af enkelte enhedsdoser til inhalering, som indeholder ca. 1-100 mg aktiv ingrediens, sammen med flere doser op til totalt ca. 400 mg/dag aktiv ingrediens. Disse værdier er imidlertid kun illustrative, og lægen vil naturligvis i den sidste ende bestemme den dosering, som er mest egnet til en speciel patient, på basis af sådanne faktorer som alder, vægt, diagnose, symptomernes sværhedsgrad og det specielle middel, som skal indgives.

De her omhandlede forbindelser er blevet afprøvet for antiallergisk aktivitet ved forsøget med IgE-fremkaldt passiv cutan anaphylakse (PCA-forsøget) på rotter. Dinatriumcromoglycat er aktivt ved dette forsøg, når det indgives intraperitonealt, men ikke oralt.

35

Fremgangsmåden kan kortfattet beskrives som følger:

0

PCA-FORSØGSMETODE

1. Antisera - Forskellige standardmetoder, som er beskrevet i litteraturen, er blevet anvendt til fremstillingen af reaginiske antisera mod ovalbumin på voksne rotter, enten Hooded Lister eller Brown Norway.
2. Dyr - Voksne hanrotter, Sprague-Dawley, eller hunrotter, Wistar Kyoto, er blevet anvendt som antisera-recipienter ved forsøget. Dyrene får lov at akklimatisere sig i 5-14 døgn med foder og vand ad libitum.
3. Sensibilisering - Recipientrotter sensibiliseres passivt ved intradermal injektion af 100 µliter af to fortyndinger af antiserum (en injektion på hver side af ryggen). Sensibiliseringen sker 48-72 timer forud for antigenindgivelse.
4. Indgift af forsøgsforbindelse - 4-6 dyr anvendes til hver enkelt forsøgsforbindelse/fortynding. Forbindelserne homogeniseres i en egnet bærestofopløsning og indgives intraperitonealt med 60 mg/kg 5 minutter før behandlingen eller peroralt med 100 mg/kg 5-60 minutter før behandlingen.
5. Antigenbehandling og reaktionsbedømmelse - Ovalbumin (0,1-1,0 mg i en 0,5%'s opløsning af Evan's Blue Dye) i saltopløsning indgives til hver enkelt rotte ved intravenøs indgift. 30 minutter senere måles de resulterende PCA-reaktioner for den gennemsnitlige diameter og farveintensitet fra den reflekterede overflade af huden. Aktiviteten af forsøgsforbindelsen udtrykkes som den procentvise inhibering baseret på kontrolreaktioner.

30

Afprøvet ved ovenstående metode er forbindelserne ifølge opfindelsen aktive både intraperitonealt (i.p.) og oralt, således som det fremgår af de værdier (PCA-inhibering), som er angivet for forbindelser omtalt i nedenstående eksempler.

35

De efterfølgende eksempler tjener til illustration af den foreliggende opfindelse.

Fremstilling af udgangsmaterialer:EKSEMPEL 1

En opløsning af 30,6 g 2,6-dichlorpyridin-4-carbonitril og 100 ml dimethylsulfoxid afkøles til 0°C i et isbad, og 26 g hydrazinhydrat tilsættes dråbevis med en sådan hastighed, at temperaturen forbliver under 30°C. Der dannes et tungt gult bundfald, og efter 2 timers forløb hældes reaktionsblandingen ud i 200 ml vand. Det gule faststof samles ved filtrering og tørres til opnåelse af 6-chlor-2-hydrazinopyridin-4-carbonitril, smp. ca. 208-210°C.

EKSEMPEL 2

En suspension af 5,0 g 6-chlor-2-hydrazinopyridin-4-carbonitril i 50 ml pyridin afkøles til 0°C i et isbad, og 3,1 g acetylchlorid tilsættes dråbevis i løbet af 10 minutter. Blandingen bliver homogen efter tilsætningen, og den får lov at antage stuetemperatur. Efter 2 timers forløb hældes reaktionsblandingen ud i 180 ml vand, og det bundfald, som dannes, fraskilles ved filtrering og tørres til opnåelse af N-acetyl-N'-(6-chlor-4-cyano-2-pyridyl)-hydrazin, som renses ved omkrystallisation fra ethanol.

Når ovenstående fremgangsmåde gentages under anvendelse af et egnet syrechlorid og hydrazin, fås følgende forbindelser:

N-Benzoyl-N'-(6-chlor-4-cyano-2-pyridyl)-hydrazin, smp. ca. 238-240°C (sønderdeling) efter omkrystallisation fra acetone.

N-Acetyl-N'-(6-chlor-4-trichlormethyl-2-pyridyl)-hydrazin, smp. ca. 198-201°C (sønderdeling) efter omkrystallisation fra methanol.

N-(2-Brombenzoyl)-N'-(6-chlor-4-trichlormethyl-2-pyridyl)-hydrazin, smp. ca. 226-228°C (sønderdeling) efter rensning ved vask nogle gange med varm methanol.

35 EKSEMPEL 3

En opløsning af 9,7 g 3-chlorpropionylchlorid i 20 ml tetrahydrofuran sættes dråbevis til en omrørt opløs-

0 ning af 20 g 6-chlor-2-hydrazino-4-trichlormethylpyridin  
og 11 ml triethylamin ved 0°C. Et tungt bundfald af tri-  
ethylamin-hydrochlorid dannes næsten øjeblikkeligt. Efter  
2 timers forløb koncentrerer reaktionsblandingen i vakuum  
5 til et volumen på ca. 50 ml og hældes ud i 500 ml vand un-  
der kraftig omrøring. Det læderbrune bundfald, som dannes,  
fraskilles ved filtrering og tørres til opnåelse af N-(3-  
-chlorpropionyl)-N'-(6-chlor-4-trichlormethyl-2-pyridyl)-  
-hydrazin, smp. ca. 196-199°C (sønderdeling) efter omkryst-  
10 tallisation fra methanol.

Når ovenstående fremgangsmåde gentages under anven-  
delse af et egnet syrechlorid, fås følgende forbindelser:

N-Butanoyl-N'-(6-chlor-4-trichlormethyl-2-pyridyl)-  
-hydrazin, smp. ca. 211-212°C efter omkrystallisation fra  
15 methanol.

N-Octanoyl-N'-(6-chlor-4-trichlormethyl-2-pyridyl)-  
-hydrazin, smp. ca. 136-138°C.

N-Chloracetyl-N'-(6-chlor-4-trichlormethyl-2-pyri-  
dyl)-hydrazin, smp. ca. 177-179°C efter omkrystallisation  
20 fra acetone.

N-(4-Chlorbutanoyl)-N'-(6-chlor-4-trichlormethyl-  
-2-pyridyl)-hydrazin, smp. ca. 183-185°C.

N-Benzoyl-N'-(6-chlor-4-trichlormethyl-2-pyridyl)-  
-hydrazin, smp. ca. 204-206°C (sønderdeling).

25 N-(2-Fluorbenzoyl)-N'-(6-chlor-4-trichlormethyl-  
-2-pyridyl)-hydrazin, smp. ca. 184-188°C (sønderdeling)  
efter omkrystallisation fra acetone.

N-(4-Fluorbenzoyl)-N'-(6-chlor-4-trichlormethyl-  
-2-pyridyl)-hydrazin, smp. ca. 223-224°C (sønderdeling)  
30 efter omkrystallisation fra methanol.

N-[4-(t.butyl)-benzoyl]-N'-(6-chlor-4-trichlor-  
methyl-2-pyridyl)-hydrazin, smp. ca. 216-217°C efter om-  
krystallisation fra diethylether.

Fremstilling af slutprodukter.EKSEMPEL 4

En blanding af 10,5 g 6-chlor-2-hydrazinopyridin-  
-4-carbonitril og 30 ml 97%'s myresyre opvarmes til 90°C  
5 i 5 timer. Reaktionen kvæles med 150 ml vand, og bundfal-  
det skilles fra ved filtrering til opnåelse af et gult  
produkt. NMR-spektret af dette faste stof viser, at det er  
en blanding af formylhydrazinet og det tilsvarende ring-  
sluttede produkt. Denne produktblanding sættes til 150 ml  
10 polyphosphorsyre og opvarmes til 160°C. Efter 3 timers for-  
løb hældes den mørkebrune opløsning ud i 300 ml vand, van-  
digt natriumhydroxid tilsættes til indstilling på en pH-  
-værdi på 5, og blandingen får lov at henstå i 16 timer.  
Det gule faststof, som dannes, fraskilles ved filtrering  
15 og tørres, og det resulterende råprodukt opløses i vandigt  
natriumhydroxid og filtreres. Syrning af filtratet med kon-  
centreret saltsyre giver et fast bundfald, som skilles fra  
ved filtrering til opnåelse af 5-chlor-s-triazolo[4,3-a]-  
pyridin-7-carboxylsyre (1/6 hydrat), smp. ca. 249-251°C  
20 under sønderdeling.

EKSEMPEL 5

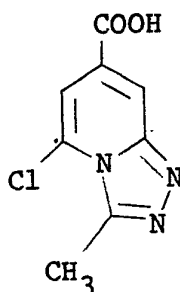
5,6 g N-acetyl-N'-(6-chlor-4-cyano-2-pyridyl)-  
-hydrazin sættes til ca. 80 ml polyphosphorsyre, og den  
25 omrørte blanding opvarmes til 150°C. Blandingens bliver  
homogen ved denne temperatur. Efter 3 timers forløb hældes  
den mørkebrune opløsning ud i 150 ml vand under hurtig om-  
røring. Derefter afkøles den vandige opløsning i is, og  
det resulterende, læderfarvede bundfald skilles fra ved  
30 filtrering, vaskes med vand og tørres til opnåelse af 5-  
-chlor-3-methyl-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre  
(PCA-inhibering i.p. = 80-100%).

EKSEMPEL 6

35 En blanding af 1,4 g N-acetyl-N'-(6-chlor-4-tri-  
chlormethyl-2-pyridyl)-hydrazin og 30 ml polyphosphorsyre

opvarmes til 160°C under omrøring. Ved reaktionstemperaturen sker der en kraftig opskumning af reaktionsblandingen, formodentlig som resultat af udviklingen af gasformigt hydrogenchlorid ved hydrolyse af trichlormethylgruppen. Opskumningen lægger sig efter ca. 10 minutters forløb, og resultatet er en klar brun opløsning. Efter 3 timer ved 160°C hældes reaktionsblandingen ud i 200 ml vand og får lov at henstå i 16 timer. Der er intet fast stof, og derfor tilsættes vandigt natriumhydroxid til indstilling af pH-værdien på 5, hvorefter et brunt faststof udskilles fra opløsningen. Dette faste stof skilles fra ved filtrering, opløses i vandigt natriumbicarbonat, behandles med pulveriseret aktivt kul og filtreres til opnåelse af en bleggul opløsning. Syrning af opløsningen med vandig saltsyre bevirker udfældning af et fast produkt. Dette fraskilles ved filterning og tørres til opnåelse af 5-chlor-3-methyl-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre (hydrat), smp. ca. 259-260°C under sønderdeling (PCA-inhibering i.p. = 80-100%). Denne forbindelse har følgende strukturformel:

20



25

EKSEMPEL 7

Når fremgangsmåden ifølge eksempel 6 gentages under anvendelse af et egnet hydrazin, fås følgende forbindelser:

30

5-Chlor-3-phenyl-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre (1/6 hydrat), smp. ca. 239-243°C under sønderdeling. (PCA-inhibering = 80-100% i.p., 81% oralt).

5-Chlor-3-propyl-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre, smp. ca. 200-202°C (sønderdeling) efter omkrystallisation fra methanol (PCA-inhibering i.p. = 80-100%).

35

5-Chlor-3-heptyl-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre-hydrat, smp. ca. 149-151°C efter omkrystallisation fra methanol (PCA-inhibering i.p. = 80-100%).

5-Chlor-3-chlormethyl-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-  
5 -carboxylsyre, smp. ca. 207-213°C (sønderdeling) efter omkrystallisation fra methanol.

5-Chlor-3-(2-chlorethyl)-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre-hydrat, smp. ca. 179-185°C. Dette produkt renses ved opløsning deraf i vandig base efterfulgt af genudfældning med syre (PCA-inhibering = 80-100% i.p., 78-100%  
10 oralt).

5-Chlor-3-(3-chlorpropyl)-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre.

5-Chlor-3-(2-bromphenyl)-s-triazolo[4,3-a]pyridin-  
15 -7-carboxylsyre, smp. ca. 235-238°C (sønderdeling) efter omkrystallisation fra acetone.

5-Chlor-3-(2-fluorphenyl)-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre, smp. ca. 225-255°C (sønderdeling) efter omkrystallisation fra methanol (PCA-inhibering = 80-100%  
20 i.p., 78-100% oralt).

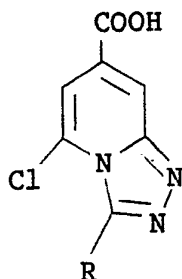
5-Chlor-3-(4-fluorphenyl)-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre, smp. ca. 252-254°C (sønderdeling) efter omkrystallisation fra methanol (PCA-inhibering i.p. = 80-100%).

5-Chlor-3-[4-(t.butyl)phenyl]-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre, smp. ca. 244-245°C under sønderdeling. I dette tilfælde vaskes råproduktet nogle gange med vand og tørres og vaskes derefter med methylenchlorid til opnåelse af det rensede produkt.

P A T E N T K R A V .

1. 5-Chlor-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre,  
k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel

5

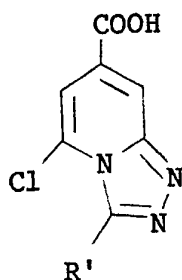


(I)

10 hvor R betyder hydrogen, eventuelt chloresubstitueret alkyl  
med 1-7 carbonatomer, phenyl, halogenphenyl eller alkylphenyl  
med 1-4 alkylcarbonatomer, eller er et hydrat eller et far-  
maceutisk acceptabelt salt deraf.

15 2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t  
ved, at den har den almene formel

20

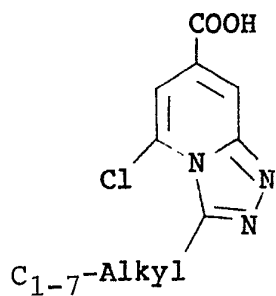


(Ia)

25 hvor R' betyder hydrogen eller eventuelt chloresubstitueret  
alkyl med 1-7 carbonatomer.

30 3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t  
ved, at den har den almene formel

30

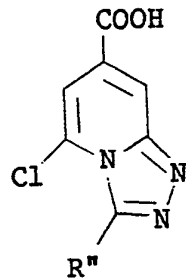


(Ib)

35

4. Forbindelse ifølge krav 1, kendt egnet ved, at den har den almene formel

5



(Ic)

10

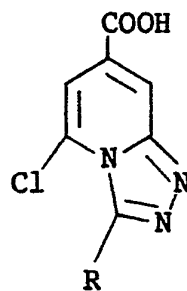
hvor R'' betyder phenyl, halogenphenyl eller alkylphenyl med 1-4 alkylcarbonatomer.

5. Forbindelse ifølge krav 1, kendt egnet ved, at den er a) 5-chlor-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre, b) 5-chlor-3-methyl-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre, c) 5-chlor-3-(2-chlorethyl)-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre, d) 5-chlor-3-phenyl-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre eller e) 5-chlor-3-(2-fluorphenyl)-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre.

20

6. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med den almene formel

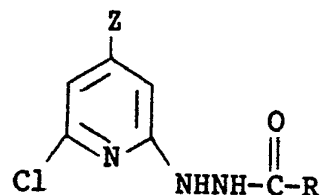
25



(I)

30 hvor R betyder hydrogen, eventuelt chloresubstitueret alkyl med 1-7 carbonatomer, phenyl, halogenphenyl eller alkylphenyl med 1-4 alkylcarbonatomer eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, kendt egnet ved, at et hydrazid med den almene formel

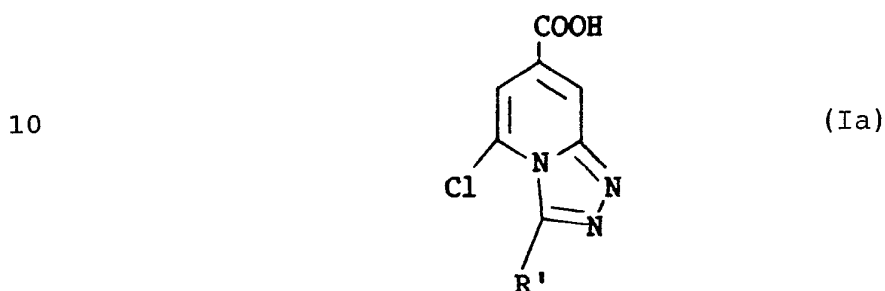
35



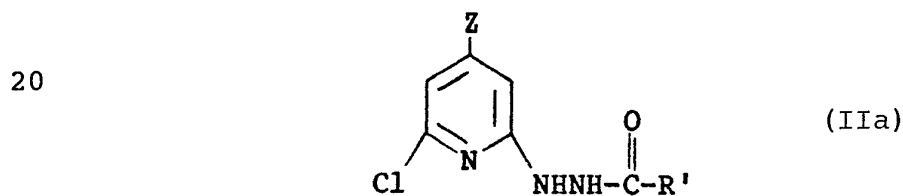
(II)

hvor R har den ovenfor anførte betydning, og Z betyder -CN eller -CCl<sub>3</sub>, opvarmes med polyphosphorsyre til ca. 150-160°C, hvorefter den opnåede forbindelse om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

- 5 7. Fremgangsmåde ifølge krav 6 til fremstilling af en forbindelse med den almene formel

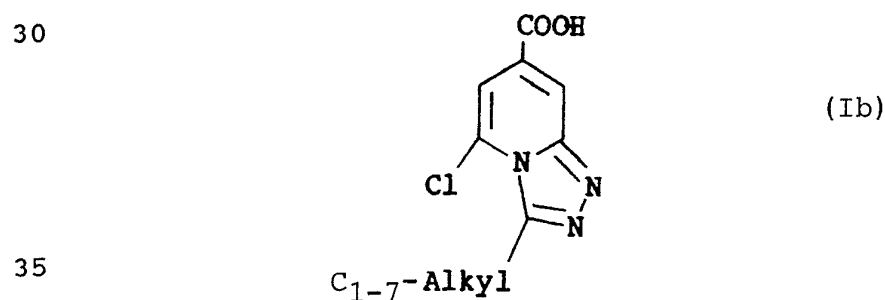


- 15 hvor R' betyder hydrogen eller eventuelt chloresubstitueret alkyl med 1-7 carbonatomer, k e n d e t e g n e t ved, at et hydrazid med den almene formel



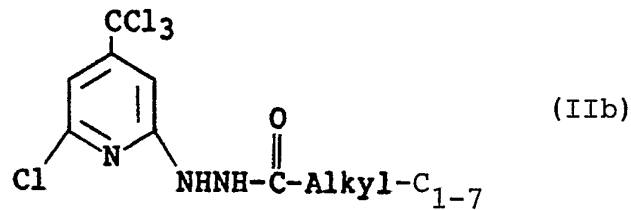
- 25 hvor R' har den ovenfor anførte betydning, og Z betyder -CN eller -CCl<sub>3</sub>, opvarmes med polyphosphorsyre til ca. 150-160°C.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 6 til fremstilling af en forbindelse med formlen



k e n d e t e g n e t ved, at et hydrazid med formlen

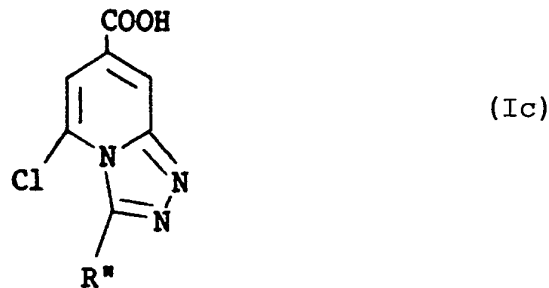
5



opvarmes med polyphosphorsyre til ca. 150-160°C.

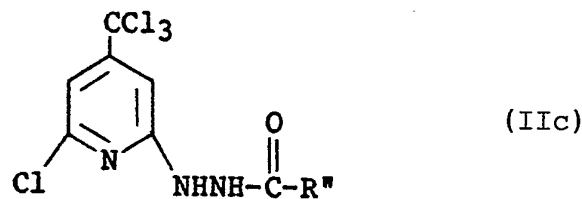
9. Fremgangsmåde ifølge krav 6 til fremstilling af en forbindelse med den almene formel

15



hvor R'' betyder phenyl, halogenphenyl eller alkylphenyl med 1-4 alkylcarbonatomer, kendt ved, at et hydrazid med den almene formel

25



hvor R'' har den ovenfor anførte betydning, opvarmes med polyphosphorsyre til ca. 150-160°C.

30

10. Fremgangsmåde ifølge krav 6 til fremstilling af a) 5-chlor-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre, b) 5-chlor-3-methyl-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre, c) 5-chlor-3-(2-chlorethyl)-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre, d) 5-chlor-3-phenyl-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre eller e) 5-chlor-3-(2-fluorphenyl)-s-triazolo[4,3-a]pyridin-7-carboxylsyre, kendt ved,

35

at hhv. a) N-formyl-N'-(6-chlor-4-cyano-2-pyridyl)-hydrazin,  
b) N-acetyl-N'-(6-chlor-4-trichlormethyl-2-pyridyl)-hydrazin,  
c) N-(3-chlorpropionyl)-N'-(6-chlor-4-trichlormethyl-2-pyri-  
dyl)-hydrazin, d) N-benzoyl-N'-(6-chlor-4-trichlormethyl-2-  
5 -pyridyl)-hydrazin og e) N-(2-fluorbenzoyl)-N'-(6-chlor-4-  
-trichlormethyl-2-pyridyl)-hydrazin opvarmes med polyphos-  
phorsyre til ca. 150-160°C.