



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 142416

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 471/04



(21) Ansøgning nr. 3768/72 (22) Indleveret den 28. jul. 1972

(24) Lebedag 28. jul. 1972

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggeskriftet offentliggjort den 27. okt. 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(30) Prioritet begæret fra den
29. jul. 1971, EE 1931, HU

(71) EGYT GYOGYSZERVEGYESZLETI GYAR, Budapest X, Kereszturi u. 32, HU.

(72) Opfinder: Zoltan Budai, Lukacs u. 3, Budapest II, HU: Pal Benko, Tarc= say V. u. 7, Budapest II, HU: Laszlo Pallos, Ugocsa u. 8/a, Budapest XII, HU: Daniel Berenyi, Bartok B. u. 36-38, Budapest XI, HU.

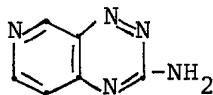
(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 3-amino-pyrido-(4,3-e)-as-triazin eller 1-oxidet heraf.

0

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 3-amino-pyrido[4,3-e]-as-triazin med formlen

5



eller 1-oxidet heraf med antiinflammatorisk, analgetisk og antimikrobiel virkning.

Ifølge en kendt fremgangsmåde fremstilles ovenstående forbindelse ved en firetrins-syntese, idet der gås ud fra 4-chlor-3-nitro-pyridin (USA-patentskrift nr. 3.549.632). På første trin i denne syntese bringes udgangsforbindelsen til at reagere med guanidin i nærværelse af tert.butanol. Til frigørelse af guanidin fra sit salt anvendes en dispersion af natriumhydrid i mineralsk olie. Oparbejdningen af reaktionsblandingen kræver adskillige ekstraktioner, og mellemproduktet, 4-guanidino-3-nitro-pyridin, opnås kun i et udbytte på 22%. Denne forbindelse opvarmes i en opløsning af kaliumcarbonat til dannelse af det tilsvarende ringsluttede derivat, 3-amino-pyrido[4,3-e]-as-triazin-1-oxid, i et udbytte på 88%. Denne forbindelse smelter ved 292-293°C. 1-Oxid-forbindelsen reduceres med natriumdithionit til dannelse af 3-amino-1,2-dihydropyrido[4,3-e]-as-triazin, hvilket sidstnævnte oxideres med kaliumferri-

25 cyanid i alkalisk medium til det tilsvarende aromatiske slutprodukt i et udbytte på 67%. Slutproduktet smelter ved 277-279°C.

Denne kendte fremgangsmåde indebærer imidlertid flere ulemper. Reaktionen mellem 4-chlor-3-nitro-pyridin og guanidin kan ikke udføres med reproducerbare resultater i industriel målestok, eftersom der også finder bireaktioner

30 sted som følge af 4-chlor-3-nitro-pyridins høje reaktivitet, hvilket formindsker udbyttet af mellemproduktet i betragteligt omfang. Den mineralske olie, som indføres i reaktionsblandingen sammen med natriumhydrid, kan kun fjernes ved

35 adskillige ekstraktions- og inddampningstrin, hvilke er energiforbrugende og arbejdskrævende. På grund af ovenstående kendsgerninger kan 4-guanidino-3-nitro-pyridin kun opnås i meget lave udbytter. Når 4-guanidino-3-nitro-pyri-

0

din underkastes ringslutning i et vandigt/alkalisk medium, finder der også en bireaktion sted, og 1H-v-triazolo[4,5-e]-pyridin dannes i et udbytte på 20-25%. Dannelsen af dette bi-

5 produkt formindsker naturligvis udbyttet af det ønskede mellem-

produkt. En yderligere ulempe stammer fra den kendsgerning, at reduktionen af 3-amino-pyrido[4,3-e]-as-triazin-1-oxid med natriumdithionit altid fører til dannelse af den til-

svarende 1,2-dihydro-forbindelse, som kun kan omdannes til

10 det ønskede aromatiske 3-amino-pyrido[4,3-e]-as-triazin ved et særskilt oxidationstrin. Det totale udbytte i oven-

stående kendte syntese er kun ca. 13%, henført til udgangsfor-

bindelsen 4-chlor-3-nitro-pyridin.

Overraskende nok har det nu vist sig, at når synte-

sen påbegyndes ud fra 4-methoxy-3-nitro-pyridin, kan det

15 tilsigtede slutprodukt opnås i to trin med et totaludbytte på 50-60%, endvidere er renhedsgraden af det opnåede produkt højere end den renhedsgrad, som opnås ved den kendte fremgangs-

måde.

I overensstemmelse hermed angår den foreliggende

20 opfindelse en fremgangsmåde til fremstilling af 3-amino-pyrido[4,3-e]-as-triazin eller 1-oxidet heraf ved reaktion mellem en 4-substitueret 3-nitro-pyridin og guanidin, som er frigjort fra et guanidinsalt, idet det opnåede produkt underkastes ringslutning, og idet 1-oxidgruppen om-

25 ønsket fjernes ved reduktion, og det opnåede 3-amino-1,2-dihydro-pyrido[4,3-e]-as-triazin oxideres, og den her omhandlede fremgangsmåde er ejendommelig ved, at 4-methoxy-3-nitro-pyridin anvendes som udgangsforbindelse, denne forbindelse bringes til at reagere med guanidin og ringsluttes i et

30 enkelt trin i nærværelse af methanol eller ethanol ved opvarmning af blandingen til dens kogepunkt, idet guanidinet frigøres fra sit salt med metallisk natrium eller ved hjælp af et natriumalkoxid svarende til opløsningsmidlet, og at den eventuelt reduktive fraspaltning af 1-oxid-gruppen udføres

35 ved hjælp af katalytisk hydrogenering, fortrinsvis samtidig med oxidationstrinet. Reaktionens fremskriden kan let overvåges ved udskillelsen af 3-amino-pyrido[4,3-e]-as-triazin-1-oxid, som dannes ved reaktionen.

Reaktionen mellem 4-methoxy-3-nitro-pyridin og guanidin udføres fortrinsvis i nærværelse af 0,1-3 mol natrium-

0

methoxid eller -ethoxid. Ifølge en særlig foretrukket udførelsesform bringes 4-methoxy-3-nitro-pyridin til at reagere med 1-2,5 mol guanidin i nærværelse af 2 mol natriummethoxid eller -ethoxid.

5

Den oxidation, som følger efter den reductive fjernelse af 1-oxid-gruppen, kan også udføres på et særskilt trin. I dette tilfælde fjernes katalysatoren fra systemet, og oxidationen udføres fortrinsvis ved at boble luft ind i opløsningen. Ifølge en anden foretrukket udførelsesform fraskilles den på hydrogeneringstrinet dannede 1,2-dihydro-

10

-forbindelse i form af sit dihydrochlorid, og dette salt oxideres til det ønskede slutprodukt ved konventionelle metoder.

Udgangsforbindelsen 4-methoxy-3-nitro-pyridin kan fremstilles ifølge kendte fremgangsmåder (Ann. 529 (1937) p. 290).

15

Den vigtigste fordel ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen ligger i den kendsgerning, at slutproduktet kan fremstilles i en totrins-syntese med et totaludbytte på 50-60% sammenlignet med totaludbyttet på 13%, som kan opnås ved den kendte fremgangsmåde. Under de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendte reaktionsbetingelser forekommer der praktisk taget ingen bireaktioner, og selv råproduktet har almindeligvis et højere smeltepunkt end det produkt, som opnås ved den kendte fremgangsmåde. På basis af lagchromatografi dannes et ensartet produkt ved reaktionen ifølge opfindelsen.

20

25

En yderligere fordel ved den her omhandlede fremgangsmåde ligger i, at både tiden og energiforbrugene kan nedsættes i betragteligt omfang.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler.

30

Eksempel 1

3-Amino-pyrido[4,3-e]-as-triazin-1-oxid.

35

27,1 g (1,18 mol) metallisk natrium opløses i 700 ml methanol, og der sættes 86 g (0,9 mol) guanidin-hydrochlorid til opløsningen. Når udskillelsen af natriumchlorid er færdig, afkøles blandingen til 5°C, de faste stoffer frafiltreres, og filtratet sættes til en omrørt opløsning af 114 g (0,734 mol) af 4-methoxy-3-nitro-pyridin i 500 ml methanol.

0

Den opnåede mørktfarvede opløsning bringes til at reagere i 3 timer ved 45-50°C, derefter koges den i 1 time. Blandingen afkøles til 5°C, det udskilte gule bundfald frafiltreres og vaskes med methanol. Der opnås 81,8 g (68,3%) af det nævnte produkt, smeltepunkt 303-304°C.

5

Analyse:

Beregnet for $C_6H_5N_5O$ (163,146):

C = 44,20% H = 3,09% N = 42,90%

Fundet: C = 43,95% H = 3,07% N = 42,75%

10

Eksempel 2

3-Amino-pyrido[4,3-e]-as-triazin-1-oxid

16,0 g (0,695 mol) metallisk natrium opløses i 500 ml ethanol, og der sættes 60,4 g (0,632 mol) guanidin-hydrochlorid til opløsningen. De uopløselige stoffer fjernes ved filtrering, og der sættes 48,7 g (0,316 mol) 4-methoxy-3-nitro-pyridin til filtratet. Den opnåede blanding omrøres ved 25-30°C i 4 timer, derefter koges den i 2,5 timer. Blandingen afkøles, det udskilte gule bundfald frafiltreres og vaskes med ethanol. Der opnås 33 g (64,1%) af det nævnte produkt, smeltepunkt 301-302°C.

20

Analyse:

Beregnet for $C_6H_5N_5O$ (163,146):

C = 44,20% H = 3,09% N = 42,90%

25

Fundet: C = 44,10% H = 3,00% N = 42,68%

Eksempel 3

3-Amino-pyrido[4,3-e]-as-triazin

En blanding af 32,6 g (0,2 mol) 3-amino-pyrido[4,3-e]-as-triazin-1-oxid, 600 ml ethanol og 1,5 g palladium-på-carbon omrystes under hydrogenatmosfære, indtil blandingen har absorberet den beregnede mængde hydrogen. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og opløsningen indampes til ca. 1/4 af sit oprindelige rumfang. Under denne proces bobles luft gennem opløsningen. Koncentratet afkøles til 0°C, det udskilte sennepsgule bundfald frafiltreres og vaskes med ethanol af en temperatur på 0°C. Der opnås 25 g (85,1%) af den nævnte forbindelse, smeltepunkt 284-285°C

35

0

Analyse:

Beregnet for $C_6H_5N_5$ (147,15):

C = 49,10% H = 3,43% N = 47,70%

Fundet: C = 48,98% H = 3,39% N = 47,65%

5

Eksempel 43-Amino-1,2-dihydro-pyrido[4,3-e]-as-triazin-dihydrochlorid

En blanding af 43 g (0,26 mol) 3-amino-pyrido[4,3-e]-
 -as-triazin-1-oxid, 600 ml ethanol og 2,0 g Raney-nikkel
 10 omrystes under hydrogenatmosfære, indtil den beregnede mæng-
 de hydrogen er absorberet. Derefter fjernes katalysatoren
 under carbondioxidatmosfære, og filtratet sættes dråbevis
 under omrøring til en ethanolisk opløsning af saltsyre.
 Blandingen afkøles med isvand, hvorpå der udskiller et
 15 grønlig-gult bundfald. Blandingen henstår i køleskab nat-
 ten over, derefter frafiltreres bundfaldet og vaskes med
 ethanol. Der opnås 52,5 g (91%) af den nævnte forbindelse,
 smeltepunkt 250-251°C.

Analyse:

20 Beregnet for $C_6H_9Cl_2N_5$ (222,09):

C = 32,45% H = 4,08% Cl = 31,95% N = 31,55%

Fundet: C = 32,50% H = 4,11% Cl = 32,10% N = 31,63%

25

3-Amino-pyrido[4,3-e]-as-triazin

22,2 g (0,1 mol) 3-amino-1,2-dihydro-pyrido[4,3-e]-as-tri-
 azin-n-dihydrochlorid sættes til en opløsning af 80 g (0,24 mol)
 kaliumferricyanid i 120 ml vand. Blandingen gøres stærkt alkalisk
 30 med kaliumhydroxidopløsning, og den opnåede blanding omrøres
 ved 0-5°C i 1 time. Det udskilte bundfald frafiltreres og
 vaskes godt med vand. Der opnås 13,6 g (92,5%) af den nævnte
 forbindelse, smeltepunkt 280-281°C.

Analyse:

35 Beregnet for $C_6H_5N_5$ (147,15):

C = 49,10% H = 3,43% N = 47,70%

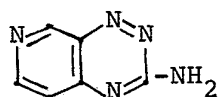
Fundet: C = 49,00% H = 3,41% N = 47,35%

0

P a t e n t k r a v .

Fremgangsmåde til fremstilling af 3-amino-pyrido-
[4,3-e]-as-triazin med formelen

5



eller 1-oxidet heraf ved reaktion mellem en 4-substi-
tueret 3-nitro-pyridin og guanidin, som er frigjort fra
10 et guanidinsalt, idet det opnåede produkt underkastes ring-
slutning, og idet 1-oxid-gruppen om ønsket fjernes ved re-
duktion, og det opnåede 3-amino-1,2-dihydro-pyrido[4,3-e]-
-as-triazin oxideres, k e n d e t e g n e t ved,
at 4-methoxy-3-nitro-pyridin anvendes som udgangsforbindelse,
15 denne forbindelse bringes til at reagere med guanidin og
ringsluttet i et enkelt trin i nærværelse af methanol eller
ethanol ved opvarmning af blandingen til dens kogepunkt,
idet guanidinet frigøres fra sit salt ved hjælp af metallisk
natrium eller ved hjælp af et natriumalkoxid svarende til
20 opløsningsmidlet, og at den eventuelle reductive fraspaltning
af 1-oxid-gruppen udføres ved hjælp af katalytisk hydrogen-
ring, fortrinsvis samtidig med oxidationstrinet.

Fremdragne publikationer: