



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>2</sup>: C 07 D 471/04

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



**PATENTSCHRIFT** A5

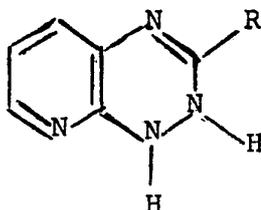
11

**617 199**

<p>① Gesuchsnummer: 10645/75</p> <p>② Anmeldungsdatum: 15.08.1975</p> <p>④ Patent erteilt: 14.05.1980</p> <p>⑤ Patentschrift veröffentlicht: 14.05.1980</p>	<p>⑦ Inhaber: Egyt Gyogyszervegyészeti Gyar, Budapest X (HU)</p> <p>⑧ Erfinder: Dr. Andras Messmer, Budapest (HU) Andras Gelleri, Budapest (HU) Dr. Pal Benko, Budapest (HU) Dr. Laszlo Pallos, Budapest (HU) Dr. Istvan Szabo, Budapest (HU) Dr. Lujza E. Petöcz, Budapest (HU) Dr. Ibolya Kosoczky, Budapest (HU) Enikö Kiszelly, Budapest (HU)</p> <p>⑨ Vertreter: Patentanwälte W.F. Schaad, V. Balass, E.E. Sandmeier, Zürich</p>
---	--

⑥ Verfahren zur Herstellung von Pyrido(3,2-e)-as-triazin-Derivaten.

⑦ Pyrido (3,2-e)-as-triazin-Derivate der Formel Ia



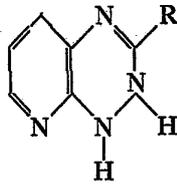
(Ia)

worin R die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, werden erhalten, wenn man ein 3-Nitro-pyridin, das in 2-Stellung durch die Gruppe -NH-NH-COR substituiert ist, katalytisch reduziert und die entstandene Aminoacylhydrazinoverbindung in einem sauren Medium cyclisiert. Die Oxidation einer Verbindung der Formel Ia führt zum Dehydratisierungsprodukt.

Die erhaltenen Produkte weisen antimikrobielle, antibakterielle und entzündungshemmende Wirkungen auf.

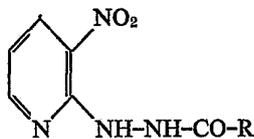
## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen, über antimikrobielle, antibakterielle und entzündungshemmende Wirkung verfügende Pyrido (3,2-e)-as-triazin-Derivaten der allgemeinen Formel Ia und ihren mit pharmazeutisch verträglichen Säuren gebildeten Salzen



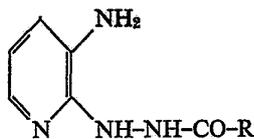
(Ia),

worin R eine C<sub>5</sub>-<sub>20</sub>-Alkylgruppe, eine unsubstituierte Phenylgruppe, eine mit einem Halogenatom oder einer Hydroxylgruppe oder Aminogruppe oder mit einer oder mehreren Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe oder eine C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-Phenylalkylgruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel III



(III)

worin R die oben angegebene Bedeutung hat — katalytisch reduziert, die entstandene Aminoacylhydrazinoverbindung der allgemeinen Formel IV

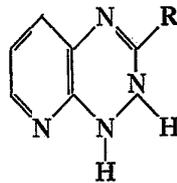


(IV)

worin R die oben angegebene Bedeutung hat — in einem sauren Medium cyclisiert und das Produkt der Formel Ia gegebenenfalls mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure in ein Salz überführt.

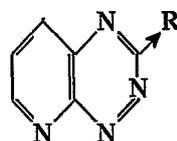
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Cyclisierung des Aminopyridinderivats der allgemeinen Formel IV in Gegenwart von Polyphosphorsäure oder einem Ester dieser Säure durchführt.

3. Verwendung der nach Anspruch 1 hergestellten Verbindung der Formel



(Ia),

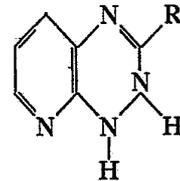
worin R eine C<sub>5</sub>-<sub>20</sub>-Alkylgruppe, eine unsubstituierte Phenylgruppe, eine mit einem Halogenatom oder mit einer Hydroxylgruppe oder Aminogruppe oder mit einer oder mehreren Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe, oder eine in ihrer Alkylkette höchstens vier Kohlenstoffatome enthaltenden Phenylalkylgruppe bezeichnet zur Herstellung einer Verbindung der Formel



(Ib),

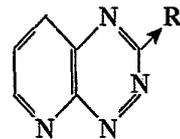
worin R die oben angegebene Bedeutung hat, durch Oxidation.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen, über eine antimikrobielle, antibakterielle und entzündungshemmende Wirkung verfügenden Pyrido(3,2-e)-as-triazin-Derivaten der allgemeinen Formel Ia und ihren mit pharmazeutisch verträglichen Säuren gebildeten Salzen



(Ia),

und die Verwendung der Verbindungen der Formel Ia zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib



(Ib),

durch Oxidation.

In den Formeln Ia und Ib bezeichnet R eine C<sub>5</sub>-<sub>20</sub>-Alkylgruppe, eine unsubstituierte Phenylgruppe, eine mit einem Halogenatom oder mit einer Hydroxylgruppe oder Aminogruppe oder mit einer oder mehreren Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe, oder eine in ihrer Alkylkette höchstens vier Kohlenstoffatome enthaltende Phenylalkylgruppe.

Es ist aus der Literatur bekannt, dass man 3-Alkyl- bzw. Carboalkoxy-pyrido(3,2-e)-as-triazine durch Cyclisierung der nach der Reduktion von bei der Acylierung von 2-Hydrazino-3-nitropyridinen mit Carbonsäureanhydriden erhaltenen Acylhydrazinopyridinderivaten entstandenen Aminopyridinverbindungen herstellen kann (J. Heterocycl. Chem. 8, 41 [1971], und US-Patentschrift Nr. 3 549 631). Gegen Bakterien, die eine Resistenz gegenüber Antibiotika aufweisen, sind sie jedoch sogar in hohen Konzentrationen unwirksam.

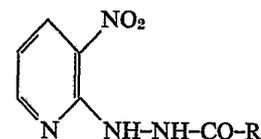
Erfindungsgemäss werden die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel Ia auf solche Weise hergestellt, dass man eine z. B. aus 2-Chlor-3-nitropyridin mit einem Acylhydrazin der allgemeinen Formel II



oder aus 2-Hydrazino-3-nitropyridin und einem Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel Ia

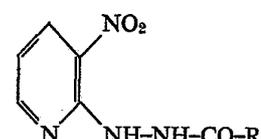


worin X ein Halogenatom oder eine C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-Alkoxygruppe bezeichnet die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel III



(III)

katalytisch reduziert, dann wird die entstandene Verbindung der allgemeinen Formel IV



(IV)

in einem sauren Medium cyclisiert, wobei man 1,2-Dihydro-

pyrido-(3,2-e)-as-triazin-Derivate erhält, die gegebenenfalls mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure in ein Salz übergeführt werden. Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der 1,2-Dihydropyrido-(3,2-e)-as-triazinderivate Ia zur Herstellung der entsprechenden Pyrido-triazine Ib durch Oxidation.

Das 2-Chlor-3-nitropyridin bzw. die Acylhydrazine können nach der in J. Chem. Soc. 1954, 4520 bzw. in Jacob Zabicky: «The Chemistry of Amides», Ch. 10, 515 (Interscience Publishers, 1970) beschriebenen Methode hergestellt werden.

Die 3-Nitro-2-hydrazido-pyridinderivate sind aus 2-Chlor-3-nitropyridin mit in Überschuss angewandten Carbonsäurehydraziden oder bei einem äquimolaren Verhältnis in Gegenwart von Triäthylamin, besonders in Dimethylformamid oder tert.-Butanol, bei einer vorzüglichen Ausbeute und eindeutig herstellbar. Es ist aber auch jenes Verfahren vorteilhaft, wobei das 2-Hydrazino-3-nitropyridin mit Carbonsäurehalogeniden acyliert wird. In diesem Fall werden gleichfalls bei vorzüglichen Ausbeuten hauptsächlich die 3-aryl- und 3-aralkylsubstituierten Hydrazinonitropyridine erhalten. Der Verlauf der Reaktion in dieser Richtung ist mindestens bis zu einem gewissen Grad überraschend, weil auch eine andersgerichtete Reaktion des 2-Hydrazino-3-nitropyridins aus der Literatur (J. Heterocycl. Chem. 7, 1019/1970) bekannt ist.

Erfindungsgemäss werden die Nitroverbindungen III katalytisch zu den entsprechenden 3-Aminoderivaten hydriert. Letztere setzen sich in einem sauren Medium, wie in wässrigem oder absolutem Alkohol, oder sogar in Dioxan in Gegenwart von Salzsäure bzw. mit Polyphosphorsäure oder -ester in die Hydrochloride von gelbe Kristalle bildenden 3-Alkyl-, -Aryl- bzw. -Aralkyl-1,2-dihydropyrido(3,2-e)-as-triazinen um. Die Dihydroverbindungen sind entweder nach ihrer Stabilisierung durch Salzbildung, zweckmässig mit Mineralsäuren, vorzugsweise mit Salzsäure, als Wirkstoffe von Arzneipräparaten verwendbar. Sie können aber auch durch Oxydieren, z. B. mit Kaliumcyanoferrat (III) in einem alkalischen Medium oder mit Wasserstoffperoxyd in Äthanol bei vorzüglichen Ausbeuten in die ein aromatisches Ringsystem enthaltenden, roten Pyrido(3,2-e)-as-triazin-Derivate umgesetzt werden.

Eine bevorzugte Arbeitsweise, besonders bei 3-Arylsubstitution, besteht in dem verkürzten Syntheseweg, wo man aus 3-Amino-4-acyl-hydrazinopyridinen mit einem in demselben Gerät durchgeführten Verfahren, z. B. durch eine nach Ringschluss mit Polyphosphorsäure stattfindende Oxydation, aromatische 3-arylsubstituierte-pyrido(3,2-e)-as-triazine erhält.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen verfügen über eine beachtenswerte entzündungshemmende Wirkung, die bei  $1/10$  des LD<sub>50</sub>-Wertes erscheint, und deren Mass die ähnliche Wirkung der in der oben zitierten US-Patentschrift erwähnten «niedrigen Alkyl»-Derivate übersteigt. Ausserdem weisen die erfindungsgemäss hergestellten neuen Verbindungen eine hervorragende antibakterielle und bis zu einem gewissen Mass auch eine antifungale Wirkung auf. Ihre ausserordentlich günstige antibakterielle Wirkung erscheint besonders in der Hemmung der Vermehrung der gegen Antibiotika resistenten (z. B. streptomycinresistenten) Bakterien, ferner der INH-resistenten Bakterien schon in einer sehr niedrigen (0,1 µg/ml) Konzentration. Auf diesem speziellen Wirkungsgebiet waren die in der oben zitierten US-Patentschrift erwähnten «niedrigen Alkyl»-Derivate unwirksam. Die Toxizitätswerte der erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen liegen bei Mäusen bei oraler Verabreichung zwischen 800 mg/kg und 3000 mg/kg.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird anhand der nachstehenden Beispiele näher erläutert.

### Beispiel 1

#### a) 3-Amino-2-(2'-hydroxybenzhydrazido)-pyridin

Eine Lösung von 4,88 g (0,0178 Mol) 3-Nitro-2-salicyloylhydrazinopyridin in 400 ml eines 2:1 Gemisches von Äthanol und Dioxan absorbiert in Gegenwart von 0,8 g Palladiumkatalysator auf Beinkohle die theoretische Menge an Wasserstoff in einer kurzen Zeit. Nach Entfernung des Katalysators durch Filtrieren wird die Lösung zur Trockne eingeeengt, und der Rückstand mit Isopropanol behandelt, wobei sich 3,95 g (89 %) gelblich-weiße Kristalle ergeben; Schmp.: 196° C.

#### b) 3-(2'-Hydroxyphenyl)-pyrido(3,2-e)-as-triazin

12,2 g (0,05 Mol) 3-Amino-2-(2'-hydroxybenzhydrazido)-pyridin werden mit 250 ml Polyphosphorsäureester in Chloroform eine Stunde lang gekocht, dann wird die homogene rote Lösung in Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird nach Vermischung mit Eiswasser durch Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Das so erhaltene 3-(2'-Hydroxyphenyl)-1,2-dihydropyrido(3,2-e)-as-triazin wird mit 150 ml einer 36%igen Lösung von Kaliumcyanoferrat (III) behandelt. Das Gemisch wird eine halbe Stunde lang bei 45—50° C gehalten, wobei sich 6 g (53 %) einer bräunlich-roten kristallinen Substanz bildet. Schmp.: 246° C (aus Butanol).

### Beispiel 2

#### a) 3-Amino-2-benzhydrazidopyridin

7,72 g (0,03 Mol) 3-Nitro-2-benzhydrazidopyridin werden in einem Gemisch von 350 ml Äthanol und 100 ml Eisessig in Gegenwart von 1 g Palladiumkatalysator auf Beinkohle so lange in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis es die theoretische Menge an Wasserstoff absorbiert und inzwischen selbst aufgelöst wird. Nach Entfernung des Katalysators durch Filtrieren wird die Lösung in Vakuum bei einer Temperatur unter 30° C eingeeengt. Nach Behandlung des Rückstandes mit Isopropanol bzw. nach seiner Umkristallisierung ergeben sich 2,4 g (71 %) eines weissen kristallinen Produkts. Schmp.: 186° C.

#### b) 3-Phenylpyrido(3,2-e)-as-triazin

4,5 g (0,02 Mol) 3-Amino-2-benzhydrazidopyridin werden in 15 ml Lösung von Polyphosphorsäureester in Chloroform 10 Minuten lang gekocht, dann in Vakuum eingeeengt. Das rückständige Öl wird mit 10 ml Eis vermischt und alkalisch gemacht. Die entstandene rote Lösung wird mit Chloroform extrahiert und das Lösungsmittel abdestilliert, wobei sich 1,8 g (44 %) bronzefarbene lamellare Kristalle ergeben. Schmp.: 224° C (aus Isopropanol).

### Beispiel 3

#### a) 3-Amino-2-(3',4',5'-trimethoxybenzhydrazido)-pyridin

Auf eine dem Beispiel 2 analoge Weise erhält man das weisse kristallinische Produkt in einer 74%igen Ausbeute; Schmp.: 199° C (aus Isopropanol).

#### b) 3-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-1,2-dihydropyrido(3',2'-c)-as-triazin-hydrochlorid

3,6 g (0,012 Mol) 3-Amino-2-(3',4',5'-trimethoxybenzhydrazido)-pyridin werden in einem Gemisch von 40 ml Äthanol und 40 ml Salzsäure in absolutem Alkohol gelöst. In der orangefarbenen Lösung beginnt bald die Ausscheidung eines Niederschlags. Nach Kochen der Suspension 1 Minute lang wird sie abgekühlt, und die orangefarbenen Kristalle werden abfiltriert. Ausbeute: 3,2 g des Produkts (75 %); Schmp.: 225—228° C (Zersetzung; aus Äthanol).

## Beispiel 4

a) 3-Amino-2-(4'-hydroxybenzhydrazido)-pyridin  
4,6 g (0,0168 Mol) 3-Nitro-2-(4'-hydroxybenzhydrazido)-pyridin werden mit 10 ml Eisessig angesäuert und in 250 ml eines 1:1-Gemisches von Dioxan und Äthanol in Gegenwart von 0,8 g Palladium auf Beinkohle so lang hydriert, bis die theoretische Menge an Wasserstoff absorbiert wird. Nach Entfernung des Katalysators durch Filtrieren wird die Lösung in Vakuum bei einer Temperatur unter 40° C zur Trockne eingeengt, und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert, wobei sich 3,1 g (78 %) einer weissen kristallinen Substanz ergeben; Schmp.: 186° C.

b) 3-(4'-Hydroxyphenyl)-1,2-dihydropyrido(3,2-e)-as-triazin-dihydrochlorid

Man geht wie im Beispiel 3b) beschrieben vor, doch wird als Ausgangssubstanz 3-Amino-2-(4'-hydroxybenzhydrazido)-pyridin angewendet. Man erhält das gelbe kristallinische Produkt in einer Ausbeute von 67 %; Schmp.: 281° C (aus Methanol-Äther).

c) 3-(4'-Hydroxyphenyl)-1,2-dihydropyrido(3,2-e)-as-triazin

Das Produkt wird aus seinem Dihydrochlorid mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat freigesetzt, wobei es sich in Form von grünlichgelben Kristallen ergibt. Schmp.: 330—331° C (aus Dioxan).

## Beispiel 5

a) 3-Amino-2-phenylacetylhydrazino-pyridin

2,72 g (0,01 Mol) 3-Nitro-2-phenylacetylhydrazino-pyridin in 150 ml Methanol absorbieren in Gegenwart von 0,6 g Palladium auf Beinkohle in 20 Minuten die theoretische Menge an Wasserstoff. Nach Entfernung des Katalysators durch Filtrieren wird die Lösung zur Trockne eingeengt, und der Rückstand wird mit Isopropanol behandelt, wobei sich 2,1 g (87 %) weisse Nadelkristalle ergeben. Schmp.: 113° C; aus Dichloräthan umkristallisiert. Schmp.: 118° C.

b) 3-Benzyl-1,2-dihydropyrido(3,2-e)-as-triazin-dihydrochlorid

Bei der Cyclisierung von 3-Amino-2-phenylacetylhydrazinopyridin auf die im Beispiel 3 angegebene Methode ergibt sich das Produkt bei einer 85%igen Ausbeute. Schmp.: 155° Celsius (aus Methanol-Äther). Gelbe lamellare Kristalle.

## Beispiel 6

3-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-pyrido(3,2-e)-as-triazin

Eine Lösung von 3,3 g (0,01 Mol) 3-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-1,2-dihydropyrido(3,2-e)-as-triazin-hydrochlorid in 100 ml heissem Wasser wird mit Kaliumcarbonat auf pH 10 alkalisch gemacht. Die entstandene lichtgelbe Suspension wird mit 30 ml 30%iger Kaliumcyanoferrat(III)-Lösung vermischt und bei 50° C eine halbe Stunde lang gerührt. Die dunkelgelb gewordenen Kristalle werden filtriert und aus Isopropanol kristallisiert. Ausbeute: 2,2 g (75 %); Schmp. 208—209° C.

## Beispiel 7

3-(4'-Hydroxyphenyl)-pyrido(3,2-e)-as-triazin

Man geht wie im Beispiel 6 beschrieben vor und erhält das Produkt aus 3-(4'-Hydroxyphenyl)-1,2-dihydropyrido(3,2-e)-as-triazin-dihydrochlorid bei einer 74%igen Ausbeute; Schmp.: 303° C (aus Methylcellosolv).

## Beispiel 8

3-Benzylpyrido(3,2-e)-as-triazin

Durch Oxydation des 3-Benzyl-1,2-dihydropyrido-(3,2-e)-as-triazin-dihydrochlorids auf die im Beispiel 6 beschriebene Weise ergibt sich das Produkt in einer 95%igen Ausbeute. Schmp.: 125° C (aus 60%igem Äthanol).

## Beispiel 9

3-(4'-Aminophenyl)-1,2-dihydropyrido(3,2-e)-as-triazin-trihydrochlorid

4,5 g (1,85 Millimol) 3-Amino-2-(4'-aminobenzhydrazido)-pyridin nach der Vorschrift von Beispiel 1a) aus der 3-Nitroverbindung hergestellt, werden bei 50° C in 40 ml absolutem Äthanol gelöst und weitere 10 Minuten lang bei dieser Temperatur gehalten, bis der ausgeschiedene weisse Niederschlag frostbraun wird. Nach Stehenlassen über Nacht werden die entstandenen 3,6 g (57 %) des Produkts abfiltriert und durch Umlösung aus Methanol-Äther gereinigt, wobei sich 2,9 g (46 %) einer rötlichbraunen kristallinischen Substanz ergeben. Schmp.: 275—277° C (Zersetzung).

## Beispiel 10

3-(p-Chlorphenyl)-pyrido(3,2-e)-as-triazin

2,1 g (7,2 Millimol) 3-Nitro-2-(p-chlorbenzhydrazido)-pyridin werden mit einer Lösung von 4,1 g Zinn(II)-chlorid in 18 ml konzentrierter Salzsäure 20 Minuten lang unter Rückfluss gekocht. Nach Auflösung der Suspension bilden sich orangefarbene Kristalle. Nach Abkühlen und Filtrieren wird der Niederschlag mit 30 ml Dioxan gewaschen, und dann in 15 ml Dimethylformamid gelöst. Die nach Zufügen von 20 ml konzentriertem Ammoniumhydroxyd grün gewordene Lösung der 1,2-Dihydroverbindung wird mit 15 ml Wasser verdünnt, und die entstandene Suspension mit 10 ml einer 36%igen Lösung von Kaliumcyanoferrat(III) behandelt. Bei 35—40° C bildet sich in einer halben Stunde eine voluminöse Kristallmasse. Das Produkt wird mit 80 ml Chloroform extrahiert, das Lösungsmittel mit 2 × 100 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt, wobei sich 0,95 g (54 %) eines aus gelben Nadelkristallen bestehenden Produkts ergeben. Schmp.: 211—212° C (aus Butanol).

Die Ausgangsmaterialien können z. B. wie folgt hergestellt werden:

1. 3-Nitro-2-benzhydrazidopyridin

11,1 g (0,07 Mol) 2-Chlor-3-nitropyridin und 19,0 g (0,14 Mol) Benzoesäurehydrazid werden in 80 ml Dimethylformamid 7 Stunden lang bei 70° C gehalten, dann das Gemisch auf 150 ml Eiswasser gegossen. Nach Umkristallisieren des ausgeschiedenen Rohprodukts aus 70%igem Äthanol ergeben sich 11,3 g (63,5 %) eines gelben kristallinischen Produkts; Schmp.: 143° C (aus 70%igem Äthanol).

2. 3-Nitro-2-(3',4',5'-trimethoxybenzhydrazido)-pyridin

Das durch die Reaktion von 3,4,5-Trimethoxybenzoesäurehydrazid mit 2-Chlor-3-nitropyridin erhaltene Produkt ist eine aus goldgelben Nadelkristallen bestehende Substanz. Ausbeute: 57,5 %; Schmp.: 164° C (aus Äthanol).

3. 3-Nitro-2-(2'-hydroxybenzhydrazido)-pyridin

Das durch die Reaktion von Salicylsäurehydrazid und 2-Chlor-3-nitropyridin erhaltene Produkt ist eine aus roten Nadelkristallen bestehende Substanz. Ausbeute: 56 %, Schmp.: 216° C (aus wässriger Essigsäure).

4. 3-Nitro-2-(4'-hydroxybenzhydrazido)-pyridin

Das Produkt kann auf analoge Weise in einer 78%igen Ausbeute als gelbe Nadelkristalle hergestellt werden; Schmp.: 216° C (aus Butanol).

**5. 3-Nitro-2-phenylacetylhydrazinopyridin**

Man geht wie vorstehend beschrieben vor, wobei sich das aus gelben lamellaren Kristallen bestehende Produkt in einer 55%igen Ausbeute ergibt; Schmp.: 122—123° C (aus Benzol-Cyclohexan).

**6. 3-Nitro-2-(p-chlorbenzhydrazido)-pyridin**

14,4 g (9,1 Centimol) 2-chlor-3-nitropyridin und 31,5 g

(18,3 Centimol) p-Chlorbenzhydrazid werden 12 Stunden lang bei 90° C in 150 ml wasserfreiem Dimethylformamid gehalten. Die entstehende dunkelgelbe Lösung wird auf 800 ml Wasser gegossen, das ausgeschiedene Rohprodukt abfiltriert, mit Wasser gründlich gewaschen, abgesaugt und aus 600 ml Isopropanol umkristallisiert, wobei sich 14,1 g (51 %) gelbe Kristalle ergeben; Schmp.: 176—177° C.