



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 287 259 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 213/85

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 332 151 5	(22)	29.08.89	(44)	21.02.91
(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE				
(72)	Hagen, Volker, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Gentsch, Brigitte; Hagen, Angela, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Hei- drich, Hans-Joachim, Dipl.-Chem.; Jänsch, Hans-Joachim, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DE				
(73)	Institut für Wirkstoffforschung der Akademie der Wissenschaften, O - 1136 Berlin; VEB Arzneimittelwerk Dresden, O - 8122 Radebeul; Institut für Pharmakologische Forschung der pharmazeutischen Industrie, O - 1136 Berlin, DE				
(74)	Institut für Wirkstoffforschung der Akademie der Wissenschaften, AG Patente, Alfred-Kowalke-Straße 4, O - 1136 Berlin, DE				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 6-substituierten 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-onen				

(55) 6-substituierte 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-one; 6-substituierte

2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine; salpetrige Säure; Diazoniumsalze;

6-Chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-on; Alkylamin; Morpholin; Piperazin; Natriumalkoholat; Alkanole;
Alkanthiole; Alkandiole; Phenole

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6-substituierten

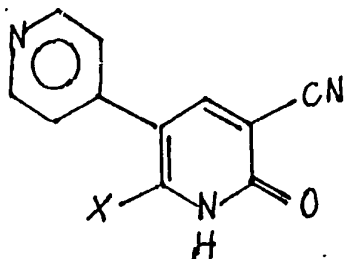
3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-onen durch Umsetzung entsprechender 6-substituierter

2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine mit salpetriger Säure und Verkochen der intermediär gebildeten

Diazoniumsalze bzw. durch Reaktion von 6-Chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-on mit Alkylaminen,
substituierten Alkylaminen, Morpholin, Piperazin, substituierten Piperazinen, Natriumalkoholaten sowie Alkanolen,
Alkanthiolen, Alkandiolen bzw. Phenolen in Gegenwart geeigneter Basen. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die
pharmazeutische und die agrochemische Industrie.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 6-substituierten 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-onen der Formel I

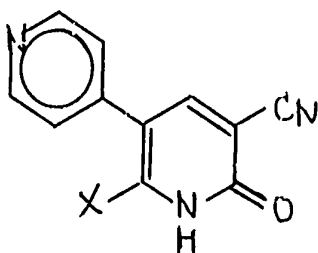


in der X Chlor, Alkylamino, substituiertes Alkylamino, Morpholino, Piperazino, substituiertes Piperazino, Alkoxy, substituiertes Alkoxy, Alkylthio, Phenoxy oder Hydroxy bedeutet und gegebenenfalls ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze sowie der entsprechenden pharmazeutischen Verabreichungsform, gekennzeichnet dadurch, daß man

- a) in 6-Position durch die oben aufgeführten Reste X substituierte 2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine mit salpetriger Säure diazotiert, die intermediär gebildeten Diazoniumsalze verkocht und aus den sauren Reaktionslösungen die 1,2-Dihydro-pyrid-2-one als Salze oder nach Neutralisation in Form der Neutralstoffe gewinnt oder
 - b) 6-Chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-on mit Alkylaminen, substituierten Alkylaminen, Morpholin, Piperazin, substituierten Piperazinen, Natriumalkoholaten oder Alkanolen, Alkanthiolen, Alkandiolen bzw. Phenolen in Gegenwart von Basen umsetzt und gegebenenfalls die Verbindungen der Formel I bzw. deren pharmazeutisch verträgliche Salze mit pharmazeutischen Trägerstoffen vermischt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß als Basen bei der Umsetzung nach b) vorzugsweise KOH oder NaOH Verwendung finden.
 3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung nach b) in Gegenwart organischer Lösungsmittel erfolgt.
 4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß als Lösungsmittel bei Variante b Alkohole, Methylglykol, Acetonitril, Dimethylformamid, Gemische dieser Lösungsmittel sowie die jeweiligen Amino- oder Hydroxy-Verbindungen selbst eingesetzt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6-substituierten 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-onen der Formel I



in der X Chlor, Alkylamino, substituiertes Alkylamino, Morpholino, Piperazino, substituiertes Piperazino, Alkoxy, substituiertes Alkoxy, Alkylthio, Phenoxy oder Hydroxy bedeutet.

Die Verbindungen sind biologisch aktiv. Beispielsweise zeigen sich positiv inotrope und vasodilatatorische Wirkungen.

Die Verbindungen stellen außerdem wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer biologisch aktiver Verbindungen dar.

Die Erfindung ist in der pharmazeutischen und agrochemischen Industrie anwendbar.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

6-unsubstituierte, 6-alkylsubstituierte sowie an der 6-Methylgruppe funktionalisierte 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydropyrid-2-one sind bekannt s. z. B. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 30, 707 (1978), US-PS 4 107 315, US-PS 4 223 119, US-PS 4 225 715, US-PS 4 264 609, US-PS 4 347 383, US-PS 4 363 911, US-PS 4 413 127, US-PS 4 417 054, JP-PS 6 094 964 (C. A. 104: 5780e), JP-PS 6 097 960 (C. A. 104: 19516k).

Beschrieben ist auch ihre kardiotope Wirkung. Insbesondere stellt 3-Cyan-6-methyl-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-on ein gut wirksames Kardiotonikum dar, das unter dem Namen MILRINON bekannt ist (vgl. z. B. New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs, Vol. 3, 247-281 [1985]).

Die Darstellung der aufgeführten 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-one erfolgt durch Cyclisierung entsprechender 1,3-bifunktionaler Verbindungen mit Cyanacetamid oder Malodinitril sowie Folgereaktionen an der unsubstituierten bzw. substituierten Methylgruppe von 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-6-(un)substituiert methyl-1,2-dihydro-pyrid-2-onen. Beschrieben ist auch die Synthese von 6-unsubstituierten und 6-alkyl-substituierten 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-onen ausgehend von den entsprechend substituierten 2-Amino-Derivaten durch Diazotierung und anschließendes Verkochen. 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-one, die in der 6-Position Substituenten aufweisen, die über Heteroatome mit dem Ring verknüpft sind, sind bisher nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

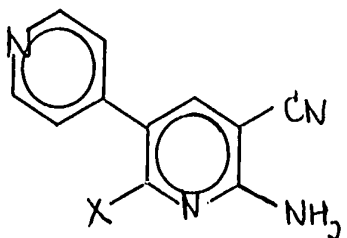
Es ist das Ziel der Erfindung, neue biologisch aktive und als Zwischenprodukte nutzbare 6-substituierte 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-one herzustellen, wobei von gut zugänglichen Ausgangsprodukten ausgegangen werden soll.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung neuer 6-substituierter 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-one zu entwickeln.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß man

- a) 6-substituierte 2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine der Formel II



II

in der X Chlor, Alkylamino, substituiertes Alkylamino, Morpholino, Piperazino, substituiertes Piperazino, Alkoxy, substituiertes Alkoxy, Alkylthio, Phenoxy oder Hydroxy bedeutet, mit salpetriger Säure diazotiert und die intermediär gebildeten Diazoniumsalze verkocht oder

- b) nach a) aus 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin hergestelltes 6-Chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-on in geeigneten organischen Lösungsmitteln mit Alkylaminen, substituierten Alkylaminen, Morpholin, Piperazin, substituierten Piperazinen, Natriumalkoholaten oder Alkanolen, Alkandiolen bzw. Phenolen in Gegenwart geeigneter Basen, z. B. NaOH oder KOH, umgesetzt und gegebenenfalls die bei der Reaktion mit Alkoholen oder Alkoholen/Basen gebildeten Verbindungen durch Erwärmen mit Säuren in 3-Cyan-6-hydroxy-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-2-on überführt.

Die Diazotierung mit salpetriger Säure erfolgt in der Weise, daß wäßrige, saure Suspensionen oder Lösungen der 6-substituierten 2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine mit etwa äquimolaren Mengen einer Natriumnitritlösung versetzt werden. Als Säuren eignen sich Mineralsäuren, wie Salzsäure oder Schwefelsäure. Anschließend wird zwecks Verkochung erwärmt. Die N_2 -Abspaltung findet häufig auch bereits bei Raumtemperaturen statt, so daß das Erwärmen entfallen kann. Eine bevorzugte Ausführungsform der Isolierung der 6-substituierten 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-one der Formel I besteht im Abkühlen und Absaugen der mineralischen Salze. Die entsprechenden freien Basen werden in gereinigter Form durch Auflösen der mineralischen Salze und anschließende Neutralisation oder in roher Form durch Neutralisation der Reaktionslösungen und Absaugen erhalten.

Als Lösungsmittel bei der Reaktion von 6-Chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-on mit den aufgeführten Aminen, Alkoholen bzw. Phenolen können beispielsweise Alkohole, Methylglykol, Acetonitril, Dimethylformamid, Gemische dieser Lösungsmittel sowie die jeweiligen Amino- oder Hydroxy-Verbindungen selbst, eingesetzt werden. Die 6-substituierten 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-one und ihre Salze, die zum Teil direkt bei den Umsetzungen anfallen oder durch Reaktion mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren dargestellt werden können, sind biologisch aktiv.

Insbesondere wurden positiv inotrope und vasodilatatorische Wirkungen gefunden.

Die erfindungsgemäß hergestellten 6-substituierten 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-one sind außerdem wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung weiterer biologisch aktiver Verbindungen.

Durch Vermischen der Verbindungen I bzw. ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Trägerstoffen gelangt man zu den entsprechenden pharmazeutischen Verabreichungsformen.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

6-Chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-on

10 g (43,3 mmol) 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin werden in 100 ml 1 N HCl-Lösung suspendiert und unter Rühren bei Raumtemperatur langsam mit einer Lösung von 4,34 g NaNO₂ in 40 ml Wasser versetzt. Es wird 10 Min. bei 50°C gerührt, mit Aktivkohle versetzt, filtriert, mit 1 N NaOH-Lösung neutralisiert, abgesaugt, aus Ethanol umkristallisiert und getrocknet.

C₁₁H₆N₃ClO (231,6)

Ausbeute: 7,15 g (74,8% der Theorie). Schmb.: > 250°C Zers.

Beispiel 2

3-Cyan-6-methoxy-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-on

4,52 g (20 mmol) 2-Amino-3-cyan-6-methoxy-5-(pyrid-4-yl)-pyridin werden in 70 ml 0,7 N NCl-Lösung suspendiert und unter Rühren bei Raumtemperatur langsam mit einer Lösung von 1,6 g NaNO₂ in 20 ml Wasser versetzt. Es wird 15 Min. bei 80°C gerührt, mit 1 N NaOH-Lösung neutralisiert, abgesaugt und mit Ethanol und Ether gewaschen.

C₁₂H₉N₃O₂ (227,2)

Ausbeute: 3,56 g (78,3% der Theorie). Schmb.: > 300°C Zers.

Beispiel 3

3-Cyan-6-ethylthio-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-on

512 mg (2 mmol) 2-Amino-3-cyan-6-ethylthio-5-(pyrid-4-yl)-pyridin werden in einer Mischung aus 11 ml Wasser und 1,7 ml konz. H₂SO₄ suspendiert und langsam mit einer Lösung von 276 mg NaNO₂ in 10 ml Wasser versetzt. Es wird 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt, mit 1 N NaOH-Lösung neutralisiert, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

C₁₃H₁₁N₃O₂S₁ (257,3)

Ausbeute: 456 mg (88,6% der Theorie). Schmb. 237–40°C (Zers.) (EtOH)

Beispiel 4

3-Cyan-6-morpholino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-on

a) 281 mg (1 mmol) 2-Amino-3-cyan-6-morpholino-5-(pyrid-4-yl)-pyridin in 2,5 ml 1 N HCl-Lösung werden mit 80 g NaNO₂ in 1 ml Wasser versetzt und 3 Min. bei Raumtemperatur sowie 5 min. bei 50°C gerührt. Es wird abgekühlt, mit 1 N NaOH-Lösung alkalisiert, mit Aktivkohle versetzt, filtriert, mit 1 N HCl-Lösung neutralisiert, abgesaugt, in Pyridin gelöst, durch Versetzen mit Pentan gefällt und abgesaugt.

C₁₅H₁₄N₄O₂ (282,3)

Ausbeute: 190 mg (67,3% der Theorie). Schmb.: > 275°C Zers.

b) 4,62 g (20 mmol) 6-Chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-on werden mit 20 ml Morpholin 45 Min. am Rückfluß gekocht. Es wird eingeeengt, mit Wasser versetzt, mit ca. 6 N HCl-Lösung neutralisiert, abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Pyridin aufgenommen, durch Versetzen mit Pentan gefällt und abgesaugt.

Ausbeute: 3,48 g (61,3% der Theorie). Schmb.: 275°C Zers.

Beispiel 5

3-Cyan-6-(2-hydroxy-ethylamino)-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-on

2 g (8,6 mmol) 6-Chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-on werden mit 8 ml Ethanolamin 1,5 h am Rückfluß gekocht. Anschließend wird mit Wasser versetzt, mit Aktivkohle behandelt, filtriert, mit ca. 6 N HCl-Lösung neutralisiert, abgesaugt und aus DMF/Wasser umkristallisiert.

C₁₃H₁₂N₄O₂ (256,3)

Ausbeute: 2,0 g (93% der Theorie). Schmb.: > 278°C Zers.

Beispiel 6

Natrium-3-cyan-6-hydroxy-2-oxo-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridinid

227 mg (1 mmol) 3-Cyan-6-methoxy-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-on werden mit 4 ml konz. HCl-Lösung 0,5 h am Rückfluß gekocht. Es wird abgekühlt, das ausfallende Hydrochlorid abgesaugt, in überschüssiger 1 N NaOH-Lösung gelöst, das bald ausfallende Na-Salz abgesaugt, mit wenig Wasser, Ethanol und Ether gewaschen und getrocknet.

C₁₁H₆N₃O₂Na · H₂O (253,2)

Ausbeute: 164 mg (64,8% der Theorie). Schmb.: > 360°C Zers.

Testung auf biologische Wirkung

Beispiel 7

Isolierter, spontanaktiver Vorhof des Meerschweinchens

Für die Versuche wurden männliche Meerschweinchen mit einer Körpermasse von 400–500 g verwendet. Am isolierten spontanaktiven Vorhof erfolgte nach einer 60 Min. währenden Adaptationszeit der Organpräparate in bei 32°C temperierter carbogendurchperilter Tyrodelösung die Untersuchung der Beeinflussung von Inotropie und Frequenz unter Einwirkung der 6-substituierten 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-one. Es wurde beispielsweise bei Gabe der Verbindung von Beispiel 1 in einer Konzentration von 10⁻⁴ mol/l eine 12%ige Steigerung der Inotropie gefunden.