



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 263 759 A1

4(51) C 07 D 213/22
C 07 D 401/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

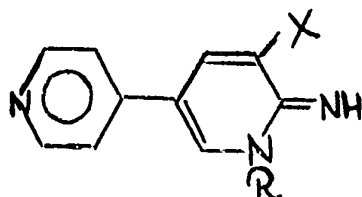
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 288 579 0	(22)	01.04.86	(44)	11.01.89
(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD				
(72)	Hagen, Volker, Dr. rer. nat.; Niedrich, Hartmut, Prof. Dr. sc. nat.; Bürger, Sabine; Lohmann, Dieter, Dr. rer. nat.; Jänsch, Hans-Joachim, Dr. rer. nat.; Faust, Gottfried, Dr. rer. nat.; Heidrich, Hans-Joachim, DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 1-substituierten 2-Imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonsäure-Derivaten				

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-substituierten 2-Imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonsäure-Derivaten der Formel I durch Umsetzung von N,N-Dimethylanilino-N-[3-dimethylamino-2-(pyrid-4-yl)-prop-2-enyliden]-ammoniumchloriden mit Malodinitril bzw. Cyanacetamid und nachfolgende Reaktion mit primären Aminen oder Hydrazin. Das Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 1-substituierten 2-Imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonsäure-Derivaten der Formel I

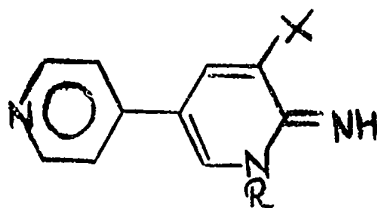


in der X Cyan oder Carbamoyl und R Alkyl, Aralkyl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl oder Amino bedeuten, **dadurch gekennzeichnet**, daß man N,N-Dimethyl-N-[3-dimethylamino-2-(pyrid-4-yl)-prop-2-enyliden]-ammoniumchlorid-hydrochlorid

- a) mit Malodinitril bzw. Cyanacetamid zu 1-Cyan-4-dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1-carbonsäure-Derivaten umsetzt und diese, ohne sie zu isolieren, direkt durch Einwirkung von Aminen oder Hydrazin in die 1-substituierten 2-Imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonsäure-Derivate überführt
oder
b) mit Malodinitril umsetzt, das primär gebildete 4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril sowie daneben entstehendes 3-(Pyrid-4-yl)-penta-1,3-dien-1,1,5,5-tetracarbonitril isoliert und gesondert mit Aminen oder Hydrazin zur Reaktion bringt.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktion von N,N-Dimethyl-N-[3-dimethylamino-2-(pyrid-4-yl)-prop-2-enyliden]-ammoniumchlorid-hydrochlorid mit Cyanessigsäurederivaten in geeigneten Lösungsmitteln, vorzugsweise Pyridin, Trialkylaminen, Alkoholen, Wasser, Dimethylformamid oder Gemischen dieser Lösungsmittel vorgenommen wird und bei Verwendung eines nicht basischen Lösungsmittels in Gegenwart von Basen, beispielsweise Alkalialkoholaten, Alkalicarbonaten, Pyridin oder anderen tert. Aminen gearbeitet wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Isolierung von 4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril durch Zugabe von Wasser und Fällung bei neutralem bis schwach alkalischem pH-Wert der Lösung und die Gewinnung von 3-(Pyrid-4-yl)-penta-1,3-dien-1,1,5,5-tetra-carbonitril durch Ansäuern der Reaktionslösung erfolgt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-substituierten 2-Imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonsäure-Derivaten der Formel I



in der X Cyan oder Carbamoyl und R Alkyl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Aralkyl oder Amino bedeuten.

Die Verbindungen sind Zwischenprodukte für die Darstellung von biologisch aktiven Stoffen, insbesondere von Pharmaka und Pflanzenschutzmitteln.

Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie anwendbar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß unsubstituierte, alkylsubstituierte und arylsubstituierte 1-Cyan-4-dialkylamino-but-1,3-dien-1-carbonsäure-Derivate mit NH_3 zu 2-Amino-pyridin-3-carbonsäure-Derivaten cyclisiert werden können (s. z. B. G. Ege, H. O. Frey, E. Schuck, Synthesis 1979, 336; R.-D. Acker, G. Hamprecht EP-PS 57827; H. Kurihara, H. Mishima, J. Heterocycl. Chem. 14, 1077 [1977]; J. Liebscher, H. Hartmann, J. prakt. Chem. 318, 705 [1976]; N. I. Smetskaya, N. A. Muchina, W. G. Granik, Khim. Geterosykl. Soedin. 1984, 799; J. L. Miesel US-PS 4405552, US-PS 4508722 und EP-PS 60071). Beschrieben worden sind auch 1-Alkyl-6-aryl-2-imino-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonsäure-Derivate (J. Liebscher, H. Hartmann, J. prakt. Chem. 318, 705 [1976]). Ihre Darstellung erfolgte

durch Umsetzung von 4-Aryl-4-chlor-1-cyan-buta-1,3-dien-1-carbonsäure-Derivaten mit Alkylaminen zu 4-Alkylamino-4-aryl-1-cyan-buta-1,3-dien-1-carbonsäure-Derivaten und anschließende Cyclisierung. Als Syntheseverfahren für 1-Amino-2-imino-1,2-dihydro-pyridin ist die Aminierung von 2-Amino-pyridin mit O-Mesitylsulfonylhydroxylamin beschrieben (vgl. Y. Tamura, J. Minamikawa, M. Ikeda, *Synthesis* 1977, 1).

4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril, 3-(Pyrid-4-yl)-penta-1,3-dien-1,1,5,5-tetracarbonitril sowie 1-substituierte 2-Imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-carbonsäure-Derivate sind bisher nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung stellt sich das Ziel, neue, als Zwischenprodukte für die Synthese biologisch aktiver Verbindungen nutzbare 5-(Pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonsäure-Derivate, herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung neuer 5-(Pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridine zu entwickeln. Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß 1-substituierte 2-Imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonsäure-Derivate hergestellt werden.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I, in der X Cyan oder Carbamoyl und R Alkyl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl oder Amino bedeuten, hergestellt, indem N,N-Dimethyl-N-[3-dimethylamino-2-(pyrid-4-yl)-prop-2-enyliden]-ammoniumchlorid-hydrochlorid mit Malodinitril oder Cyanacetamid in geeigneten Lösungsmitteln, wie Alkoholen, Wasser, Pyridin, tertiären Aminen, Dimethylformamid oder Gemischen dieser Lösungsmittel in Gegenwart von Basen, beispielsweise Alkalialkoholaten, Alkalicarbonaten, Pyridin oder Trialkylaminen zu 1-Cyan-4-dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1-carbonsäure-Derivaten umgesetzt werden und diese dann durch Reaktion mit primären Alkylaminen, Aralkylaminen, Hydroxyalkylaminen, Aminoalkylaminen oder Hydrazin in 1-substituierte 2-Imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonsäure-Derivate überführt werden.

Erfindungsgemäß kann hierbei 4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril als Zwischenprodukt isoliert werden und in vorteilhafter Weise gesondert in der 2. Stufe mit primären Aminen oder Hydrazin zur Reaktion gebracht werden. Die 1-substituierten 2-Imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonitrile fallen hierbei in besonders reiner Form und hohen Ausbeuten an. Besonders vorteilhaft sind auch die milden Reaktionsbedingungen und kurzen Reaktionszeiten.

Bei der Umsetzung von N,N-Dimethyl-N-[3-dimethylamino-2-(pyrid-4-yl)-prop-2-enyliden]-ammoniumchlorid-hydrochlorid mit Malodinitril kann auch 3-(Pyrid-4-yl)-penta-1,3-dien-1,1,5,5-tetracarbonitril entstehen, das durch Ansäuern der Reaktionslösung gefällt werden kann und gleichfalls mit Aminen oder Hydrazin 1-substituierte 2-Imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonitrile ergibt.

Besonders überraschend ist die glatte Reaktion der 1-Cyan-4-dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1-carbonsäure-Derivate mit Hydrazin, die zu den wertvollen, durch Aminierung entsprechender 2-Amino-5-(pyrid-4-yl)-pyridine nicht zugänglichen, 1-Amino-2-imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonsäure-Derivaten führt, zumal die Reaktion von 4-Aryl-4-chlor-1-cyan-butadien-1-carbonsäure-Derivaten mit Hydrazin Azin-Derivate ergibt (J. prakt. Chemie 318, 705 [1976]). Die erfindungsgemäß hergestellten neuen 1-substituierten 2-Imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonsäure-Derivate und ihre Salze sind wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung biologisch aktiver pyridylsubstituierter Heterocyclen, z. B. solcher mit kardiotoner, vasodilatatorischer und bronchodilatatorischer Wirkung. Einige der erfindungsgemäß hergestellten neuen 1-substituierten 2-Imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonsäure-Derivate und ihre Salze sind selbst biologisch wirksam. Insbesondere besitzen sie kardiotope und vasodilatatorische Wirkungen. So zeigt beispielsweise 1-Benzyl-3-cyan-2-imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin am isolierten, spontanschlagenden Vorhof des Meerschweinchens eine ausgeprägte positiv inotrope Wirkung. Besonders vorteilhaft ist, daß hierbei die Herzfrequenz nicht oder im Sinne einer Senkung beeinflusst wird.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril und 3-(Pyrid-4-yl)-penta-1,3-dien-1,1,5,5-tetracarbonitril

Zu 3,78 g (10 mmol) N,N-Dimethyl-N-[3-dimethylamino-2-(pyrid-4-yl)-prop-2-enyliden]-ammoniumchlorid-hydrochlorid (73%ig. Rohprodukt) in 10 ml Methanol werden unter Rühren 14 mmol Natriummethylat in 7 ml Methanol und 0,60 g (10 mmol) Malodinitril in 5 ml Methanol gegeben. Es wird 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt, mit 10 ml Wasser versetzt, mit 3 N HCl angesäuert und der ausfallende orangefarbene Niederschlag von 3-(Pyrid-4-yl)-penta-1,3-dien-1,1,5,5-tetracarbonitril abgesaugt. Aus der Lösung wird durch Versetzen mit verdünnter NaOH bis zur schwach alkalischen Reaktion und Stehenlassen das 4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril gewonnen, das durch Auflösen in 1 N HCl, Versetzen mit Aktivkohle und erneutes Fällen mit 1 N NaOH gereinigt wird.

3-(Pyrid-4-yl)-penta-1,3-dien-1,1,5,5-tetracarbonitril:

C ₁₄ H ₇ N ₅	ber.	C 68,56	H 2,88	N 28,56
	gef.	C 68,31	H 3,00	N 28,27

Ausbeute: 0,44 g (18% d. Th.). Schmp.: 263–270°C (Zers.).

4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril:

C ₁₃ H ₁₂ N ₄	ber.	C 69,62	H 5,39	N 24,98
	gef.	C 69,52	H 5,36	N 24,73

Ausbeute: 1,17 g (52,2% d. Th.). Schmp.: 222–224°C.

Beispiel 2

4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril und 3-(Pyrid-4-yl)-penta-1,3-dien-1,1,5,5-tetracarbonitril
 4,0 g (10 mMol) N,N-Dimethyl-N-[3-dimethylamino-2-(pyrid-4-yl)-prop-2-enyliden]-ammoniumchlorid-hydrochlorid (69%ig Rohprodukt) in 10 ml Methanol werden unter Rühren portionsweise mit 0,848 g (8 mMol) Na₂CO₃ und anschließend mit 0,66 g (10 mMol) Malodinitril in 5 ml Methanol versetzt. Es wird 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt und analog Beispiel 1 aufgearbeitet.

3-(Pyrid-4-yl)-penta-1,3-dien-1,1,5,5-tetracarbonitril

Ausbeute: 0,41 g (16,7% d. Th.).

4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-penta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril

Ausbeute: 1,05 g (46,8% d. Th.).

Beispiel 3

3-Cyan-2-imino-1-methyl-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin

37,8 g (100 mMol) N,N-Dimethyl-N-[3-dimethylamino-2-(pyrid-4-yl)-prop-2-enyliden]-ammoniumchlorid-hydrochlorid (73%ig. Rohprodukt) in 100 ml Pyridin werden auf –10 bis –5°C gekühlt, unter Rühren mit 200 mMol Natriummethylat in 100 ml Methanol und 6,6 g (100 mMol) Malodinitril in 50 ml Ethanol versetzt und 0,5 Std. bei etwa 0°C gerührt. Danach werden 30 ml 30%ig. wäßrige Methylamin-Lsg. hinzugefügt und es wird 2,5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das ausfallende gelbe Produkt wird abgesaugt, mit Wasser, wenig Ethanol und Ether gewaschen und aus i-Propanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

C ₁₂ H ₁₀ N ₄	ber.	C 68,55	H 4,79
	gef.	C 68,30	H 4,72

Ausbeute: 9,5 g (45,2% d. Th.). Schmp.: 268–270°C.

Beispiel 4

3-Cyan-2-imino-1-methyl-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin

224 mg (1 mMol) 4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril werden mit 1 ml 30%ig. wäßrige Methylamin-Lösung 10 Min. bei Raumtemperatur verrührt. Es wird mit 5 ml Wasser versetzt, abgesaugt und mit Wasser, wenig Ethanol und Ether gewaschen.

Ausbeute: 0,2 g (95,1% d. Th.). Schmp.: 268–270°C.

Beispiel 5

3-Cyan-2-imino-1-methyl-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin

490 mg (2 mMol) 3-(pyrid-4-yl)-penta-1,3-dien-1,1,5,5-tetracarbonitril werden mit 2 ml 30%ig. wäßrige Methylamin-Lösung 10 Min. unter leichtem Erwärmen gerührt. Es wird mit etwas Wasser versetzt, abgesaugt und mit Wasser, wenig Ethanol und Ether gewaschen.

Ausbeute: 0,38 mg (90,4% d. Th.). Schmp. 268–270°C.

Beispiel 6

3-Cyan-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin

2,24 g (10 mMol) 4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril werden in 20 ml Pyridin mit 2 ml Ethanolamin 0,5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit etwas Ether versetzt, der sich bildende gelbe Feststoff abgesaugt und mit Ether gewaschen.

C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O	ber.	C 64,99	H 5,03	N 23,32
	gef.	C 64,76	H 5,09	N 22,57

Ausbeute: 2,33 g (97% d. Th.). Schmp.: 188–190°C.

Beispiel 7

3-Cyan-1-(3-diethylamino-propyl)-2-imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin

224 mg (1 mMol) 4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril werden mit 0,2 ml 3-Diethylamino-propylamin in 1,5 ml Pyridin 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit etwas Ether versetzt und dann durch Hinzufügen von Pentan gefällt. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt und mit Pentan/Ether gewaschen.

C ₁₈ H ₂₃ N ₅	ber.	C 69,87	H 7,49	N 22,63
	gef.	C 69,64	H 7,49	N 22,39

Ausbeute: 0,21 g (67,9% d. Th.). Schmp.: 100–101°C.

Beispiel 8

3-Cyan-2-imino-1-isopropyl-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin

Analog Beispiel 7 aus 224 mg (1 mMol) 4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril und 0,2 ml Isopropylamin und Umkristallisation aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle.

C ₁₄ H ₁₄ N ₄	ber.	C 70,56	H 5,92	N 23,51
	gef.	C 70,48	H 5,89	N 23,36

Ausbeute: 0,18 g (75,9% d. Th.). Schmp.: 162–163°C.

Beispiel 9

1-Amino-3-cyan-2-imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin

224 mg (1 mMol) 4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril werden mit 2 ml 25%ig. Hydrazinhydrat einige Minuten verrührt. Es wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

C₁₁H₉N₅ ber. C 62,55 H 4,29 N 33,16
 gef. C 62,61 H 4,53 N 32,55
 Ausbeute: 0,21 g (99,4% d. Th.). Schmp.: > 360°C (Zers.).

Beispiel 10**1-Amino-3-cyan-2-imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin**

245 mg (1 mMol) 3-(Pyrid-4-yl)-penta-1,3-dien-1,1,5,5-tetracarbonitril werden mit 0,6 ml 70%ig. Hydrazinhydrat versetzt und einige Min. auf ca. 50°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 0,125 g (59,2% d. Th.). Schmp.: > 360°C (Zers.).

Beispiel 11**1-Amino-3-carbamoyl-2-imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin**

6,3 g (16,7 mMol) N,N-Dimethyl-N-[3-dimethylamino-2-(pyrid-4-yl)-prop-2-enyliden]-ammoniumchlorid-hydrochlorid (73%ig. Rohprodukt) in 100 ml Pyridin werden auf 0 bis -5°C gekühlt und unter Rühren mit 200 mMol Natriummethylat in 100 ml Methanol und 1,4 g (16,7 mMol) Cyanacetamid versetzt. Es wird 1 Stunde bei 0 bis 10°C gerührt, mit 8 ml 70%ig. Hydrazinhydrat versetzt, 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt, abgesaugt und mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen.

C₁₁H₁₁N₅O₁ ber. C 57,54 H 4,83 N 30,66
 gef. C 57,58 H 4,94 N 29,98

Ausbeute: 1,6 g (41,8% d. Th.). Schmp.: 235–238°C (Zers.).

Beispiel 12**1-(3-Amino-propyl)-3-cyan-2-imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin**

224 mg (1 mMol) 4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril in 2 ml Pyridin werden unter Rühren mit 0,2 ml 1,3-Diamino-propan versetzt. Es wird 20 Min. bei Raumtemperatur gerührt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit Pyridin und Ether gewaschen.

C₁₄H₁₅N₅ ber. C 66,38 H 5,97
 gef. C 65,90 H 6,04

Ausbeute: 230 mg (90,8% d. Th.). Schmp.: 175–177°C.

Beispiel 13**3-Cyan-2-imino-1-(4-methyl-benzyl)-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin**

224 mg (1 mMol) 4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril in 2 ml Pyridin werden unter Rühren mit 0,2 ml 4-Methyl-benzylamin versetzt. Es wird 50 Min. bei Raumtemperatur gerührt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit wenig Pyridin und Ether gewaschen.

C₁₉H₁₆N₄ ber. C 75,98 H 5,37 N 18,65
 gef. C 75,86 H 5,44 N 18,10

Ausbeute: 290 mg (96,7% d. Th.). Schmp.: 191–193,5°C.

Beispiel 14**3-Cyan-2-imino-1-benzyl-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin**

224 mg (1 mMol) 4-Dimethylamino-3-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril in 2 ml Pyridin werden unter Rühren mit 0,2 ml Benzylamin versetzt. Es wird 5 Min. bei Raumtemperatur gerührt, abgesaugt und aus Pyridin/Ether umgefällt.

C₁₈H₁₄N₄ ber. C 75,50 H 4,93 N 19,57
 gef. C 75,35 H 5,02 N 19,44

Ausbeute: 210 mg (73,4% d. Th.). Schmp.: 231–232°C.

Beispiel 15**1-(2-Amino-ethyl)-3-cyan-2-imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin**

22,4 g (10 mMol) 4-Dimethylamino-5-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril in 25 ml Pyridin werden 0,5 Std. mit 3 ml Ethylendiamin verrührt. Es wird abgesaugt und mit Pyridin gewaschen.

C₁₃H₁₃N₅ ber. C 65,25 H 5,48 N 29,27
 gef. C 65,12 H 5,50 N 28,95

Ausbeute: 1,95 g (81,6% d. Th.). Schmp.: 167,5–169,5°C.

Beispiel 16**3-Cyan-2-imino-1-(2-piperazino-ethyl)-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin**

224 mg (1 mMol) 4-Dimethylamino-5-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril in 2 ml Pyridin werden unter Rühren mit 0,3 ml 1-(2-Amino-ethyl)-piperazin versetzt. Es wird 0,5 Std. gerührt, mit etwas Ether versetzt und abgesaugt.

C₁₇H₂₀N₆ ber. C 66,20 H 6,54 N 27,26
 gef. C 65,74 H 6,57 N 26,70

Ausbeute: 220 mg (71,3% d. Th.). Schmp.: 190–195°C (Zers.).

Beispiel 17**3-Cyan-2-imino-1-(piperidin-4-yl-methyl)-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin**

224 mg (1 mMol) 4-Dimethylamino-5-(pyrid-4-yl)-buta-1,3-dien-1,1-dicarbonitril in 2 ml Pyridin werden unter Rühren mit 0,3 ml 4-Aminomethyl-piperidin versetzt. Es wird 1 Std. gerührt, mit etwas Ether und Pentan versetzt und abgesaugt.

C ₁₇ H ₁₉ N ₅	ber.	C 69,60	H 6,53	N 23,87
	gef.	C 69,17	H 6,95	N 23,34

Ausbeute: 60 mg (20,5% d. Th.). Schmp.: 153–158°C.

Beispiel 18**3-Carbamoyl-1-imino-1-methyl-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin**

20,0 g (50 mMol) N,N-Dimethyl-N-[3-dimethylamino-2-(pyrid-4-yl)-prop-2-enyliden]-ammoniumchlorid-hydrochlorid (69%ig Rohprodukt) werden in 35 ml Wasser gelöst und mit 4,2 g (50 mMol) Cyanacetamid und 20 ml 32%ig wäßrige Methylamin-Lösung versetzt. Es wird 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt, eingeeengt und abgesaugt. Das Rohprodukt wird in etwas 2 N HCl gelöst, mit 2 N NaOH gefällt, abgesaugt und aus Acetonitril umkristallisiert.

C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O	ber.	C 63,14	H 5,32	N 24,55
	gef.	C 63,10	H 5,36	N 24,44

Ausbeute: 9,2 g (80,7% d. Th.). Schmp.: 220–224°C.

Beispiel 19**3-Carbamoyl-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-hydrochlorid**

20 g (50 mMol) N,N-Dimethyl-N-[3-dimethylamino-2-(pyrid-4-yl)-prop-2-enyliden]-ammoniumchlorid-hydrochlorid (69%ig Rohprodukt) werden in 35 ml Wasser gelöst und mit 4,2 g (50 mMol) Cyanacetamid und danach mit 10 ml Ethanolamin versetzt. Es wird 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt, eingeeengt und abgesaugt.

C ₁₃ H ₁₅ N ₄ O ₂ Cl	ber.	C 52,97	H 5,13	N 19,01	Cl 12,02
	gef.	C 53,29	H 4,94	N 19,17	Cl 12,02

Ausbeute: 9,7 g (65,8% d. Th.). Schmp.: 260–265°C (Zers.).

Beispiel 20**3-Carbamoyl-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-hydrat**

Durch Auflösen von 9,7 g vorstehender Verbindung in 100 ml Wasser und Fällern mit 1 N NaOH

C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₃	ber.	C 56,51	H 5,83	N 20,28
	gef.	C 56,44	H 5,81	N 19,93

Ausbeute: 6,2 g (68,1% d. Th.) Schmp.: 168–171°C.

Beispiel 21**3-Carbamoyl-2-imino-1-(2-methoxy-ethyl)-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin**

4,0 g (10 mMol) N,N-Dimethyl-N-[3-dimethylamino-2-(pyrid-4-yl)-prop-2-enyliden]-ammoniumchlorid-hydrochlorid (69%ig Rohprodukt) werden in 7 ml Wasser gelöst und mit 840 mg (10 mMol) Cyanacetamid und 2,5 ml 2-Methoxy-ethylamin versetzt. Es wird 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt, eingeeengt, abgekühlt und mit etwas 1 N NaOH versetzt. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Wasser, EtOH und Ether gewaschen und aus Acetonitril umkristallisiert.

C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂	ber.	C 61,75	H 5,92	N 20,58
	gef.	C 61,70	H 5,72	N 20,19

Ausbeute: 1,88 g (69,1% d. Th.). Schmp.: 187–188,5°C

Beispiel 22**3-Carbamoyl-1-(3-diethylamino-propyl)-2-imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin**

4,0 g (10 mMol) N,N-Dimethyl-N-[3-dimethylamino-2-(pyrid-4-yl)-prop-2-enyliden]-ammoniumchlorid-hydrochlorid (69%ig Rohprodukt) werden in 10 ml Wasser gelöst und mit 840 mg (10 mMol) Cyanacetamid sowie 1,5 ml 3-Diethylamino-propylamin versetzt. Es wird 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt, zur Trockne eingeeengt, das gebildete Hydrochlorid in Wasser gelöst, mit 2 N NaOH versetzt und 3–4 mal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt.

Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird filtriert, eingeeengt, mit etwas Ether versetzt und abgesaugt.

C ₁₈ H ₂₅ N ₅ O	ber.	C 66,03	H 7,70	N 21,39
	gef.	C 65,66	H 7,88	N 20,65

Ausbeute: 0,6 g (18,3% d. Th.). Schmp.: 128–129°C.

Beispiel 23**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 Adaptionszeit der Organpräparate in 32°C temperierter carbogen-durchperlter Tyrodelösung die Untersuchung der Beeinflussung von Inotropie und Frequenz unter Einwirkung der 1-substituierten 2-Imino-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonsäure-Derivate der Formel I. Die Verbindungen zeigten teilweise beträchtliche und dosisabhängige positiv inotrope Wirkungen. Die Frequenz blieb dabei unbeeinflusst bzw. wurde dosisabhängig gesenkt.

Bei Verwendung einer Tyrodelösung nach A. A. Alousi et al. (Circ. Res. 45, 666 [1979]) zeigte beispielsweise die Verbindung von Beispiel 14 bei einer Konzentration von $3,9 \cdot 10^{-5}$ mol/l eine 30%ige Steigerung der Inotropie, bei gleichzeitiger Senkung der Frequenz um 5%.