

(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 270 903 A5

4(51) C 07 D 213/73

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 308 667 3
(31) P3637829.1(22) 04.11.87
(32) 06.11.86(44) 16.08.89
(33) DE

(71) siehe (73)

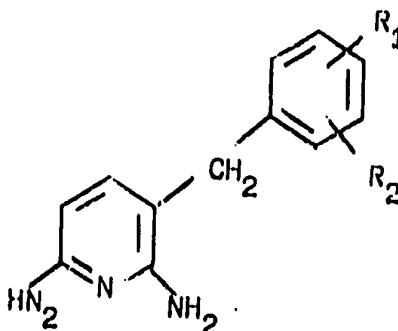
(72) Emig, Peter, Dr.; Engel, Jürgen, Dr.; Scheffler, Gerhard, Dr.; Weischer, Carl Heinrich, Dr.; Nickel, Bernd, Dr., DE

(73) ASTA Pharma Aktiengesellschaft, 6000 Frankfurt am Main 1, DE

(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung neuer 2,6-Diamino-3-halogenobenzylpyridine

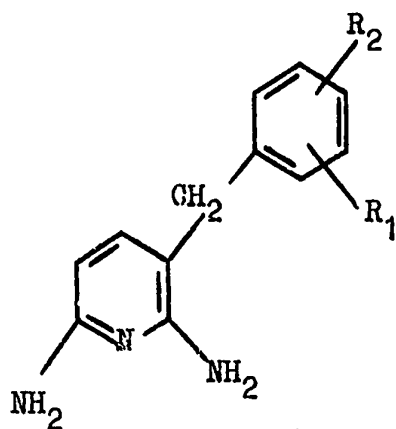
(55) Herstellung, 2,6-Diamino-3-halogenobenzylpyridine, Substituenten, Wirkstoff, Pharmazeutika, Schmerzbehandlung, Fieberzustände

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 2,6-Diamino-3-halogenobenzylpyridine der Formel I, wobei R₁ Fluor und R₂ Wasserstoff oder Chlor bedeutet, sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden als Wirkstoff in Pharmazeutika zur Behandlung von Schmerzen und Fieberzuständen des menschlichen Organismus eingesetzt. Formel I

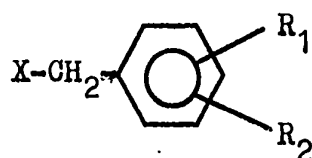
I

Patentansprüche:

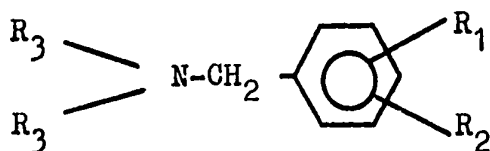
1. Verfahren zur Herstellung von 2,6-Diamino-3-halogeno-benzyl-pyridinen der Formel I und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze



wobei R₁ Fluor und R₂ Wasserstoff oder Chlor bedeutet und gegebenenfalls der üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen, dadurch gekennzeichnet, daß 2,6-Diaminopyridin mit einem Arylalkylhalogenid der Formel II



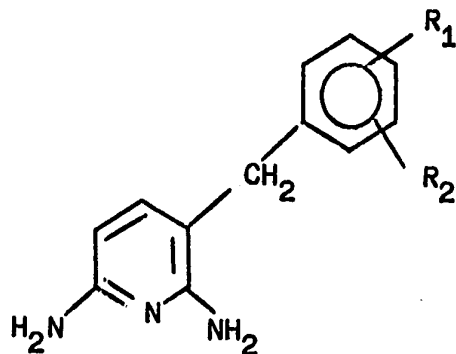
wobei X Halogen und R₁ Fluor und R₂ Wasserstoff oder Chlor bedeutet, in einem Temperaturbereich von 50°C bis 300°C, vorzugsweise von 100°C bis 250°C umgesetzt oder mit einem Arylalkylamin der Formel III



wobei R₃ C₁-C₄-Alkyl und R₁ Fluor und R₂ Wasserstoff oder Chlor bedeutet in Gegenwart von Alkalialkoholat versetzt wird und gegebenenfalls die Verbindungen der Formel I mit üblichen gallenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen verarbeitet.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen 2,6-Diamino-3-halogeno-benzyl-pyridinen der Formel I



wobei R₁ Fluor und R₂ Wasserstoff oder Chlor bedeutet sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze und ihre Verwendung in Pharmazeutika.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In den Patentschriften DE-PS 1933504 und 1908078 wird die baktericide Wirkung von 2-Alkylamino-6-aminopyridinen beschrieben. Als weitere pharmakologische Wirkung von substituierten 2,6-Diaminopyridinen ist nach der DE-Offenlegungsschrift 2514558 bekannt, diese zur Bekämpfung von Fettsucht und als Antidiabetika einzusetzen.

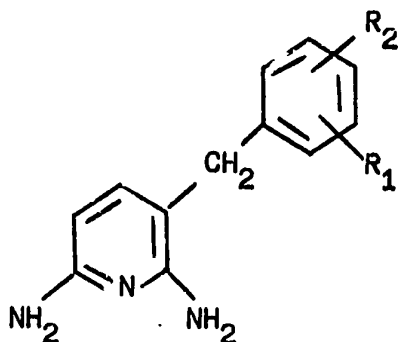
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, neue Wirkstoffe für pharmazeutische Präparate zur Behandlung von Schmerzen und Fieberzuständen des menschlichen Organismus zu schaffen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung neuer 2,6-Diamino-3-halogenobenzyl-pyridinen zu entwickeln.

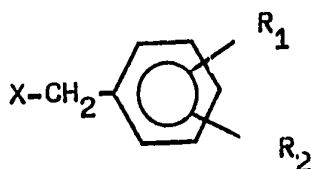
Erfindungsgemäß werden die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze



wobei R₁ Fluor

R₂ Wasserstoff oder Chlor bedeutet,

hergestellt, indem man 2,6-Diaminopyridin mit einem Arylalkylhalogenid der Formel II



wobei X Halogen und R₁ Fluor und R₂ Wasserstoff oder Chlor bedeutet, umgesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durchgeführt in einem Temperaturbereich von 50°C bis 300°C, vorzugsweise von 100°C bis 250°C. Die Reaktion kann in einem organischen Lösungsmittel oder in der Schmelze durchgeführt werden.

Nach der allgemeinen Methode wird hierbei ein äquimolares Gemisch 2,6-Diaminopyridin und Arylalkylhalogenid der Formel II unter Rühren langsam bis zur beginnenden Schmelze auf etwa 95°C bis 110°C erhitzt. Die Temperatur der Schmelze steigt sodann exotherm ohne äußere Wärmezufuhr auf etwa 200°C bis 250°C an und fällt nach beendeter Reaktion (etwa 20 Minuten) wieder ab. Der Verlauf der exothermen Reaktion kann gegebenenfalls durch Kühlung mit Eiswasser reguliert werden. Sodann wird die Schmelze etwa 2 Stunden bei 130°C gerührt und das Reaktionsgemisch auf 25°C in einem Gemisch von 400 ml Methylenchlorid und etwa 40 ml konzentriertem Ammoniak gelöst. Man extrahiert mit 2 x 150 ml Wasser, trennt die organische Phase ab, trocknet sie über wasserfreiem Natriumsulfat und engt sodann im Vakuum ein. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch getrennt (geduran Si 60 Fa. Merck) Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol beziehungsweise Ethanol, und die Reaktionsprodukte werden aufgrund ihrer unterschiedlichen Laufgeschwindigkeiten isoliert.

Die rein erhaltenen Verbindungen liegen als Basen vor und können gegebenenfalls durch Umsetzung mit Säure in therapeutisch verwendbare Salze überführt werden.

Als solche Säure seien beispielsweise genannt: Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäuren, Salpetersäure, Perchlorsäure, organische Mono-, Di- oder Tricarbonsäuren der aliphatischen, alicyclischen, aromatischen oder heterocyclischen Reihe sowie Sulfonsäuren. Beispiele hierfür sind: Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Malein-, Fumar-, Hydroxymalein-, Glucon- oder Brenztraubensäure; Phenyllessig-, Benzoe-, p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfon-, Ethansulfon-, Hydroxyethansulfon-, Ethylensulfonsäure; Halogenbenzolsulfon-, Toluolsulfon-, Naphtalinsulfonsäure oder Sulfanilsäure oder auch 8-Chlor-theophyllin.

Die gleiche Reaktion läßt sich auch vorteilhafter durchführen, indem man eine molare Menge 2,6-Diaminopyridin vorlegt, durch langsames Erwärmen zur Schmelze bringt und nun bei 100°C bis 130°C, vorzugsweise bei 115°C bis 120°C, eine äquimolare Menge eines flüssigen Arylalkylhalogenids zutropft. Die Temperatur steigt sodann exotherm auf etwa 140°C bis 160°C an. Es wird noch etwa 4 Stunden bei 130°C bis 150°C erhitzt, danach abgekühlt und das sirupöse Gemisch wird nun in 400 ml Methylenchlorid und etwa 40 ml konzentriertem Ammoniak gelöst.

Die Aufarbeitung und säulenchromatographische Trennung der Reaktionsprodukte erfolgt in der oben genannten Weise. Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Formel I erfolgt erfindungsgemäß durch Reaktion von 2,6-Diaminopyridin mit einem Arylalkylamin der Formel III



wobei R_3 C_1 - C_4 -Alkyl und R_1 Fluor und R_2 Wasserstoff oder Chlor bedeutet, in Gegenwart von Alkalialkoholat. Als Alkalialkoholate kommen die Na, K-Salze von niederen aliphatischen C_1 - C_4 -Alkoholen in Betracht.

Man geht hierbei bevorzugt von einem mindestens 4fach molaren Überschuß des 2,6-Diaminopyridins aus, um die ebenfalls in 3,5-Position des Pyridinrings disubstituierten und die N-benzylierten Nebenprodukte des 2,6-Diaminopyridins gering zu halten. Die Reaktion erfolgt in einem inerten organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 100°C und 150°C in einer Schutzgasatmosphäre wie zum Beispiel N_2 nach der Methode von B. S. Rauckman und B. Roth J. Med. Chem. 23384, 1980. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise niedere C_1 - C_4 -Alkohole, niedere Diöle, niedere C_1 - C_4 -Ether, niedere cyclische Ether wie beispielsweise Methoxyethanol, Dioxan, Ethylenglycol u. a. in Betracht. Die Aufbereitung und säulenchromatographische Trennung der Reaktionsprodukte erfolgt ebenfalls in der obengenannten Weise.

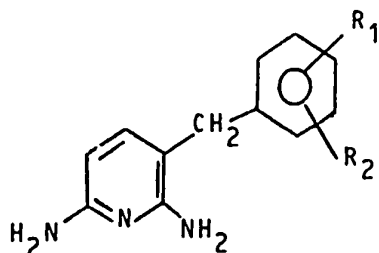
In einem weiteren Verfahren wird eine Lösung von 2,6-Diaminopyridin und der einfach oder doppelt molaren Menge des Arylalkylhalogenids in einem polaren inerten organischen Lösungsmittel auf 90-100°C beziehungsweise bei Siedetemperatur des Lösungsmittel 8 Stunden unter Stickstoff erhitzt, nach Abkühlen des Reaktionsgemisches das Lösungsmittel abdestilliert und der verbleibende Rückstand in der obengenannten Weise aufgearbeitet und säulenchromatographisch gereinigt.

Als Lösungsmittel kommen zum Beispiel in Betracht:

niedere aliphatische Ketone wie zum Beispiel Aceton, Methyläthylketon; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol, Methylenchlorid; cyclische Ether wie zum Beispiel Tetrahydrofuran und Dioxan; niedere aliphatische nichtcyclische Ether (Diethylether, Diisopropylether); niedere aliphatische Alkohole (1-6 C-Atome), wie zum Beispiel Methanol, Äthanol, Isopropanol, Amylalkohol, Butanol, tert.-Butanol; C_1 - C_4 -Alkoxy-substituierte Alkohole (Methoxyethanol) Amide und N-alkylsubstituierte Amide von aliphatischen C_1 - C_4 -Carbonsäuren (Dimethylformamid, Dimethylacetamid); C_1 - C_6 -Dialkylsulfone (Dimethylsulfon, Tetramethylsulfon); C_1 - C_6 -Dialkylsulfoxide (Dimethylsulfoxid), Di- und multifunktionelle aliphatische Alkohole (Ethylenglycol), sowie weitere aprotische Mittel wie N-Methylpyrrolidon, Tetramethylharnstoff, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Propionitril.

Die einzelnen Alkylreste der oben angegebenen Lösungsmittel enthalten beispielsweise 1-6, insbesondere 1-4 Kohlenstoffatome. Auch Gemische dieser Mittel sowie Mischungen mit Wasser kommen als Reaktionsmedium in Frage.

Die nach diesem Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel I sind bevorzugt im Phenylring in ortho- und/oder para-Stellung mit Halogen substituiert. Hierbei steht besonders bevorzugt für R_1 und R_2 Fluor und/oder Chlor. 2,6-Diamino-3-(4-fluor)-benzylpyridin und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze zeigen besonders günstige Eigenschaften. Nach den vorstehenden Herstellungsmethoden wurden folgende Verbindungen der Formel I hergestellt



D 17033	$R_1 = H$	$R_2 = p\text{-Fluor}$	Fp: 123-24°C
D 17746	$R_1 = H$	$R_2 = o\text{-Fluor}$	Fp: 115-17°C
D 17748	$R_1 = o\text{-Fluor}$	$R_2 = o\text{-Chlor}$	Fp: 108-111°C

Die Verbindungen der Formel I beziehungsweise ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze zeigen im Tierversuch wertvolle therapeutische, insbesondere zentral- und peripher- analgetische sowie antipyretische Eigenschaften. Insbesondere zeichnet sich die Verbindung D 17033 gegenüber bekannten Substanzen, wie zum Beispiel den nichtsteroidalen Antiphlogistika mit analgetischer Komponente durch ein weitgehendes Fehlen von Nebenwirkungen, zum Beispiel gastrointestinale Störungen und Magenulzera aus.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise ihre Salze können in die üblichen galenischen Anwendungsformen, wie Tabletten, Dragées, Lösungen, Emulsionen, Pulver, Kapseln oder Depotformen gebracht werden, wobei zu deren Herstellung die üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie die üblichen Fertigungsmethoden herangezogen werden können. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchezucker, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelantine, Schmiermitteln wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffekts wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphtalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden.

Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen. Entsprechend können Dragées durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Dragéeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffekts oder zur

Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Dragée-Hülle zur Erzielung eines Depoteffekts aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombination können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker, sowie ein geschmackverbesserndes Mittel, zum Beispiel Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten.

Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethyl-Cellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Äthylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, zum Beispiel unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Komplexonen, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenen Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen der dafür vorgesehenen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen mit üblichen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

2,6-Diamino-3-(4-fluor)benzylpyridin (D 17033)

10,9 g (0,1 M) 2,6-Diaminopyridin werden durch langsames Erwärmen zur Schmelze gebracht, und bei 115°C–120°C werden 14,45 g (0,1 M) 4-Fluorbenzylchlorid hinzugegeben. Nachdem sich die Reaktionsmischung exotherm auf etwa 140°C–160°C erwärmt hat, wird noch etwa 4 Stunden bei 130°C–150°C erhitzt, danach wird das Reaktionsgefäß abgekühlt, und das sirupöse Gemisch wird in 400 ml Methylenchlorid und etwa 400 ml konzentriertem Ammoniak gelöst. Die Reaktionslösung wird mit Wasser extrahiert, und die organische Phase wird sodann abgetrennt und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum verdampft, und der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch getrennt (Geduran Si 60 Fa. Merck AG Darmstadt Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 9:1 Vol.-%). Man erhält 12,6 g 2,6-Diamino-3-(4-fluor)benzylpyridin mit einem Schmelzpunkt: 123°C–124°C. Ausbeute (58% d. Th.).

Dünnschichtchromatographie: R_F -Wert: 0,34

Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol/konz. Ammoniak = 95:4:1 Vol.-%).

Nach dem Verdampfen des Lösungsmittel kann der verbleibende Rückstand auch durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum gereinigt werden (Kp.: 190–210°C bei 0,4 mbar).

Beispiel 2

2,6-Diamino-3-(4-fluor)benzylpyridin-maleat-3,12 g 2,6-Diamino-3-(4-fluor)benzylpyridin werden in 33 ml Methylenchlorid gelöst und mit einer Lösung von 1,66 g Maleinsäure in Ether fraktioniert gefällt. Das über Nacht kristallin anfallende Maleat saugt man ab, wäscht es mit eisgekühltem Methylenchlorid nach und suspendiert den Niederschlag in etwa 15 ml Ether. Filtration ergibt 3,6 g 2,6-Diamino-3-(4-fluor)benzylpyridin Maleat. Durch Umkristallisation aus heißem Ethanol erhält man 3 g dünn-schichtchromatographisch (Dünnschichtchromatographie an Kieselgel- Fertigplatten 60 F₂₅₄ Fa. Merck AG; Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol 9:1, Entwicklung durch Fluoreszenz im UV-Licht und Jod-Dampf, R_F = 0,5) einheitliches

2,6-Diamino-3-(4-fluor)benzylpyridin
Maleat. Fp.: 161–162°C.

Beispiel 3

2,6-Diamino-3-(4-fluor)benzylpyridin-hydrochlorid (D 19506) 1,51 g 2,6-Diamino-3-(4-fluor)benzylpyridin werden in 47 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung unter Argon-Schutzgas bei intensivem Rühren tropfenweise mit 1,31 ml 5,42 N isopropanolischer Salzsäure versetzt. Nach etwa 10 Minuten setzt Kristallisation des HCl-Salzes ein. Man rührt etwa 1,5 Stunden bei Raumtemperatur nach, saugt sodann unter Argon-Bespülung ab, wäscht zweimal mit jeweils 2 ml Methylenchlorid nach und suspendiert unter Rühren die rohen Kristalle in 15 ml Ether. Nach 1,5 Stunden wird abgesaugt und bei 40°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,6 g, Fp.: 164–167°C.

In gleicher Weise werden hergestellt:

2,6-Diamino-3-(5-fluor)benzylpyridin (D 17746)

Schmelzpunkt: 115–117°C Ausbeute 62% d. Th.

Säulenchromatographie: Laufmittel Methylenchlorid/Ethanol = 9:1 Vol.-%)

Dünnschichtchromatographie: R_F -Wert: 0,56

Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol/konz. Ammoniak = 90:10:1 Vol.-%

2,6-Diamino-3-(2-fluor-6-chlor)benzylpyridin (D 17748)

Schmelzpunkt: 108°C–111°C Ausbeute: 55% d. Th.

Säulenchromatographie: Laufmittel Methylenchlorid/Ethanol = 9:1 Vol.-%

Dünnschichtchromatographie: R_F -Wert: 0,31

Laufmittel Methylenchlorid/Ethanol/konz. Ammoniak = 95:4:1 Vol.-%

Beispiel 4

2,6-Diamino-3-(4-fluor)benzylpyridin (D 17033)

Ein Gemisch von 34,9 g (0,32 M) 2,6-Diaminopyridin, 12,2 g (0,08 M) N,N-Dimethyl-N-(4-fluorbenzyl)amin und 0,65 g (0,012 M) Natriummethylat werden in 190 ml Ethylenglykol unter Stickstoff-Atmosphäre auf 120°C erhitzt. Nach einer Reaktionszeit von

2 1/2 Stunden wird auf Raumtemperatur abgekühlt, und in die Mischung werden 9 ml Eisessig hinzugefügt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und der verbleibende Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit Tierkohle behandelt. Nach dem Abfiltrieren der Tierkohle wird der Rückstand säulenchromatographisch wie in Beispiel 1 gereinigt. Man erhält 8,5 g 2,6-Diamino-3(4-fluor)benzylpyridin (Ausbeute: 49% d. Th.).