



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **237 655 A1**4(51) **C 07 D 401/04**
C 07 D 213/22**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 276 639 0	(22)	23.05.85	(44)	23.07.86
------	-----------------------	------	----------	------	----------

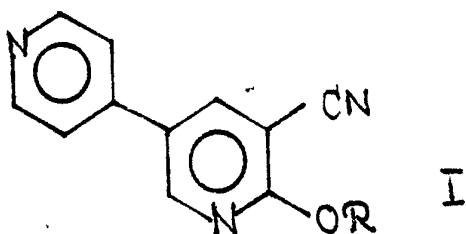
(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1080 Berlin, Otto-Nuschke-Straße 22/23, DD
 (72) Hagen, Volker, Dr. rer. nat.; Hagen, Angela, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Niedrich, Hartmut, Prof. Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Heidrich, Hans-Joachim, Dipl.-Chem.; Femmer, Klaus, Dr. med.; Hennig, Rosemarie; Lohmann, Dieter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Faust, Gottfried, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Poppe, Hildegard, Dr. rer. nat. Dipl.-Biol.; Heer, Sabine, Dipl.-Biol.; Jänsch, Hans-Joachim, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Bürger, Sabine, DD

(54) **Verfahren zur Herstellung von 3-Cyan-2-(oxaalkoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridinen**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Cyan-2-(oxaalkoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridinen, wobei als Oxaalkoxy substituenten Hydroxyalkoxy, Alkoxyalkoxy oder Polyhydroxyalkoxy in Frage kommen. Das Ziel der Erfindung ist es, neue biologisch aktive 3-Cyan-2-(oxaalkoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridine herzustellen. Diese Aufgabe wird in der Weise gelöst, daß 3-Cyan-2-halogen-5-(pyrid-4-yl)-pyridine mit Polyalkoholen bzw. Alkoxyalkanolen in Gegenwart von starken Basen umgesetzt werden. Die Verbindungen sind mögliche Kardiotonika und Vasodilatoren. Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

Erfindungsanspruch:

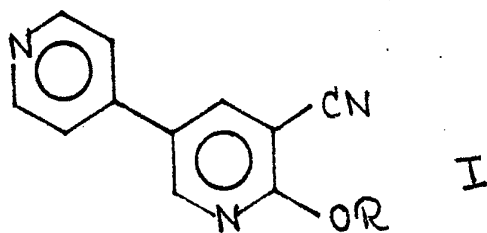
1. Verfahren zur Herstellung von 3-Cyan-2-(oxaalkoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridinen der Formel I, in der



- R Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl oder Polyhydroxyalkyl bedeutet und gegebenenfalls der entsprechenden pharmazeutischen Verabreichungsform, **dadurch gekennzeichnet**, daß 3-Cyan-2-halogen-5-(pyrid-4-yl)-pyridine mit den entsprechenden Di- oder Polyhydroxyalkanen bzw. Alkoxyalkanolen in Gegenwart äquimolarer Mengen starker Basen umgesetzt werden und man die Verbindungen der Formel I gegebenenfalls mit entsprechenden pharmazeutischen Trägerstoffen vermischt.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Basen vorzugsweise wasserfreies KOH oder NaOH eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die 3-Cyan-2-halogenen-5-(pyrid-4-yl)-pyridine direkt mit den entsprechenden Alkalialkoholaten umgesetzt werden.
4. Verfahren nach Punkt 1 und 2 bzw. 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzungen in dem entsprechenden Hydroxy- bzw. Alkoxyalkanol als Lösungsmittel oder in inerten organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden.
5. Verfahren nach Punkt 1-4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindungen der Formel I in Form pharmazeutisch verträglicher Salze, insbesondere Hydrogenhalogenide, Sulfate, Methosulfate, Acetate, Fumarate, Tartrate und Lactate hergestellt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Cyan-2-(oxaalkoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridinen der Formel I



in der R Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl oder Polyhydroxyalkyl bedeutet.

Die Verbindungen zeigen kardiotonische und vasodilatatorische Wirkungen. Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie anwendbar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Bekannt sind die Darstellung und die kardiotonische Wirkung von 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,2-dihydro-pyrid-2-on (s.z. B. G. Y. Leshner, Ch. J. Opalka US-PS 4 199586, US-PS 4264609).

Die Herstellung von 2-Methoxy-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin durch Umsetzung von 2-Chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin mit Natriummethylat oder 3-(Dimethyl-amino)-2-(pyrid-4-yl)-acrolein mit Malodinitril und Natriummethylat in Methanol wurde von P. Nantka-Namirski und L. Kaczmarek [Pol. J. Pharmacol. Pharm. 30, 707 (1978)] beschrieben.

Über die Herstellung von 6-unsubstituierten und 6-alkyl-substituierten 2-Methoxy- und 2-Ethoxy-5-(pyrid-4-yl)-pyridin-Derivaten einschließlich des 2-Methoxy-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridins nach analogen Verfahren und ihre kardiotonische Wirkung berichteten G. Y. Leshner, Ch. J. Opalka und B. Singh (US-PS 4463008).

3-Cyan-2-(oxaalkoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridine sind bisher nicht bekannt.

Die erfindungsgemäß hergestellten 3-Cyan-2-(oxaalkoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridine weisen überraschend gute kardiotonische und teilweise zusätzlich vasodilatatorische Eigenschaften auf. Einige der erfindungsgemäß dargestellten Verbindungen zeigen an den aufgeführten Testmodellen eine deutlich höhere kardiotonische Aktivität als entsprechende 2-Alkoxy-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine bei teilweise auffallend geringer Beeinflussung der Herzfrequenz.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung stellt sich das Ziel, neue biologisch aktive 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung neuer 3-Cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine zu entwickeln. Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß 3-Cyan-2-(oxaalkoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridine hergestellt werden.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I hergestellt, indem man 3-Cyan-2-halogen-5-(pyrid-4-yl)-pyridine mit Di- oder Polyhydroxylalkanen bzw. Alkoxyalkanolen in Gegenwart von Basen erwärmt. Als Basen können beispielsweise vorteilhaft wasserfreie KOH oder NaOH eingesetzt werden. Die Darstellung der 3-Cyan-2-(oxaalkoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridine gelingt auch durch Erwärmen von 3-Cyan-2-halogen-5-(pyrid-4-yl)-pyridinen mit äquimolaren Mengen der entsprechenden Alkalimetallalkoholate in dem jeweiligen Alkohol oder geeigneten inerten organischen Lösungsmitteln. Die 3-Cyan-2-(oxaalkoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridine lassen sich mit anorganischen und organischen Säuren in Wasser oder organischen Lösungsmitteln in die entsprechenden Salze überführen. Sowohl die freien Basen als auch ihre Salze sind biologisch aktiv. Insbesondere wurden kardiotonische und vasodilatatorische Wirkungen gefunden.

So zeigt beispielsweise 3-Cyan-2-(2-methoxy-ethoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridin am isolierten Vorhofpräparat des Meerschweinchens eine ausgeprägte und dosisabhängige positiv inotrope Wirkung ohne Beeinflussung der Chronotropie. Die gute positiv inotrope Wirkung sowie eine periphere vasodilatatorische Wirkung konnte auch durch den Anstieg von dp/dt_{max} sowie durch die Senkung des diastolischen Blutdruckes nach i. v. Injektion am narkotisierten Hund nachgewiesen werden. Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

3-Cyan-2-(2-methoxy-ethoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridin

0,7 g Natrium werden mit 60 ml Methylglykol versetzt und nach dem Auflösen werden 6,47 g 2-Chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin unter Rühren hinzugegeben. Es wird 0,5 Stunden unter Rückfluß gekocht, abgekühlt, mit Wasser versetzt, der ausfallende Feststoff abgesaugt und aus Ethanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 6,1 g (79,6% der Theorie). Schmp.: 160–1°C

Beispiel 2

3-Cyan-2-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridin

Zu einer Suspension von 2,24 g KOH in 150 ml Ethylenglykol werden 8,62 g 2-Chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin unter Rühren gegeben. Es wird 0,5 Stunden bei 90–100°C gerührt, mit Aktivkohle versetzt, filtriert, abgekühlt, mit Wasser versetzt, der ausfallende Feststoff abgesaugt und aus Methylglykol/Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 8,2 g (85,0% der Theorie). Schmp.: 185–9°C

Beispiel 3

3-Cyan-2-(3-hydroxy-propoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridin

230 mg Natrium werden mit 30 ml Propandiol-(1,3) versetzt und nach dem Auflösen werden 2,15 g 2-Chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin unter Rühren hinzugefügt. Es wird 1 Stunde bei 100°C gerührt, abgekühlt, mit Wasser versetzt, der ausfallende Feststoff abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,68 g (65,8% der Theorie). Schmp.: 134–8°C

Beispiel 4

3-Cyan-2-(2-hydroxy-propoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridin

560 mg KOH werden unter Erwärmen in 30 ml Propandiol-(1,2) gelöst. Anschließend werden 2,15 g 2-Chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin hinzugefügt, es wird 0,5 Stunden bei 140°C gerührt, das überschüssige Propandiol-(1,2) im Vakuum zur Wiedergewinnung abdestilliert, mit Wasser versetzt, abgesaugt und aus Methylglykol/Ethanol/Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 1,9 g (74,4% der Theorie). Schmp.: 203–7°C

Beispiel 5

3-Cyan-2-(2,3-Dihydroxy-propoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridin

560 g KOH werden unter Erwärmen in 30 ml Glycerin gelöst und anschließend werden 2,15 g 2-Chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin hinzugefügt. Es wird 0,5 Stunden bei 80–90°C gerührt, die Suspension abgekühlt, mit Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Acetonitril ausgezogen und aus Ethanol/Methylglykol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 1,7 g (62,7% der Theorie). Schmp.: 207–11°C

Testungen auf biologische Wirkungen

Beispiel 6

Langendorff-Herz in vitro

Für die Versuche wurden männliche Meerschweinchen mit einer Körpermasse von 300–350 g eingesetzt. An isolierten, mit carbogenbegaster Tyrodellösung von 37°C durchströmt, frei schlagenden Herzen wurden unter konstantem Druck die Kontraktionskraft (Inotropie), die Frequenz (Chronotropie) und der Koronardurchfluß unter dem Einfluß der 3-Cyan-2-(oxaalkoxy)-5-(pyrid-4-yl)-pyridine untersucht. Dazu wurden jeweils 0,1 ml der entsprechend molaren Substanzlösungen als Bolus direkt in den Aortenstumpf appliziert. Die 3-Cyan-2-oxaalkoxy-5-(pyrid-4-yl)-pyridine zeigten eine teilweise beträchtliche und konzentrationsabhängige positiv inotrope und koronardilatatorische Wirkung. Beispielsweise zeigen die Verbindungen von Beispiel 2,3 und 4 bei Applikation von je 0,1 ml einer 10^{-2} molaren Stammlösung in die Aorta eine Erhöhung der Inotropie um 51

Beispiel 7

Narkotisierter Hund i. v.

Die Untersuchungen wurden an Bastardhunden in Chloralose-Urethan-Narkose bei Prämedikation mit Morphinhydrochlorid unter spontaner Atmung durchgeführt.

Der linksventrikuläre Druck wurde mittels Tipmanometer und der arterielle Druck wurde über Herzkatheter via A. brachialis gemessen [vgl. K. Femmer et al., Pharmazie **30**, 642 (1975)].

Unter dem Einfluß der 3-Cyan-2-oxaalkoxy-5-(pyrid-4-yl)-pyridine wurde teilweise eine beträchtliche Steigerung der Kontraktionskraft des Herzens sowie teilweise eine signifikante Senkung des peripheren Gesamtwiderstandes beobachtet. Beispielsweise zeigt die Verbindung von Beispiel 1 bei einer Dosis von 5 mg/kg eine Steigerung des Kontraktilitätsparameters dp/dt_{max} um 126% sowie eine Senkung des diastolischen Blutdruckes als relevantes Maß der Abnahme des peripheren Gesamtwiderstandes um 37%.