



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 287 260 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

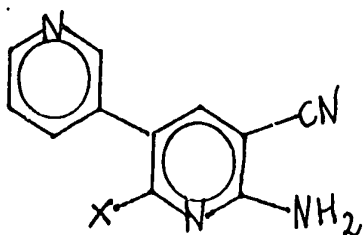
|      |                                                                                                                                                                                                                                                 |      |          |      |          |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------|------|----------|
| (21) | DD C 07 D / 332 152 3                                                                                                                                                                                                                           | (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; Rumlär, Andrea, Dipl.-Chem.; Faust, Gottfried, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Lohmann, Dieter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Walther, Anita; Hagen, Angela, 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 2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridinen                                                                                                                                                          |      |          |      |          |

(55) 6-substituierte 2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine; 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin; Salze; Hydrazin; Alkylamin; Hydroxyalkylamin; Aminoalkylamin; Morpholin; Piperazin; Pyridin; Natriumalkoholat; Alkanole; Alkanthiole; Alkandiole; Phenole

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6-substituierten-2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridinen sowie ihren pharmazeutisch verträglichen Salzen durch Umsetzung von 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin mit Hydrazin, Alkylaminen, Hydroxyalkylaminen; Aminoalkylaminen; Morpholin; Piperazin; substituierten Piperazinen; Pyridin bzw. Natriumalkoholaten sowie Alkanolen, Alkanthiolen, Alkanthiolen und Phenolen in Gegenwart von geeigneten Basen. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die pharmazeutische und die agrochemische Industrie.

**Patentansprüche:**

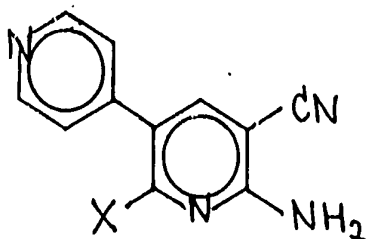
1. Verfahren zur Herstellung von 6-substituierten-2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridinen der Formel I



- in der X Amino, Hydrazino, Alkylamino, Hydroxyalkylamino, Morpholino, Aminoalkylamino, Piperazino, substituiertes Piperazino, N-Pyridiniumchlorid, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxyalkoxy, Phenoxy oder Hydroxy bedeutet und gegebenenfalls ihrer Salze sowie der entsprechenden pharmazeutischen Verabreichungsform, **gekennzeichnet dadurch**, daß 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin oder sein Hydrochlorid mit Hydrazin, Alkylaminen, Hydroxyalkylaminen, Aminoalkylaminen, Morpholin, Piperazin, substituierten Piperazinen, Pyridin bzw. Natriumalkoholaten oder mit Alkanolen, Alkanthiolen, Alkandiolen bzw. Phenolen in Gegenwart von Basen umgesetzt wird und gegebenenfalls die Verbindungen der Formel I bzw. deren pharmazeutisch verträgliche Salze mit pharmazeutischen Trägerstoffen vermischt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Basen vorzugsweise NaOH oder KOH Verwendung finden.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels durchgeführt wird.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß als organische Lösungsmittel 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 2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridinen der Formel I



in der X Amino, Hydrazino, Alkylamino, Hydroxyalkylamino, Morpholino, Aminoalkylamino, Piperazine, substituiertes Piperazino, N-Pyridiniumchlorid, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxyalkoxy, Phenoxy oder Hydroxy bedeutet. Die Verbindungen sind biologisch aktiv. Beispielsweise zeigen sie positiv inotrope und teilweise vasodilatatorische Wirkungen bei nur geringer bzw. oder negativer Beeinflussung der Herzfrequenz. 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**

2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin ist in der Literatur beschrieben (V. Hagen et al. DD-PS 263758, V. Hagen et al. Pharmazie 44, 20 [1989]). Bekannt sind auch 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin sowie 6-Alkyl-2-amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine.

Beschrieben sind ferner 6-unsubstituierte und 6-methylsubstituierte 2-Alkylamino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine (G. Y. Leshner et al. US-PS 4362734) sowie entsprechende 2-Oxaalkylamino- bzw. 2-Aminoalkylamino-Derivate (V. Hagen et al., EP-PS 0200024) und ihre kardiotope Wirkung.

**Ziel der Erfindung**

Es ist das Ziel der Erfindung, neue biologisch aktive und als Zwischenprodukte nutzbare 6-substituierte 2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine herzustellen.

**Darlegung des Wesens der Erfindung**

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung bisher unbekannter in 6-Position substituerter 2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine zu entwickeln.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin oder sein Hydrochlorid in geeigneten organischen Lösungsmitteln mit Hydrazin, Alkylaminen, Hydroxyalkylaminen, Aminoalkylaminen, Morpholin, Piperazin, substituierten Piperazinen, Pyridin bzw. Natriumalkoholaten oder mit Alkanolen, Alkanthiolen Alkandiolen bzw. Phenolen in Gegenwart geeigneter Basen, z. B. NaOH oder KOH, umgesetzt werden und gegebenenfalls die bei der Reaktion mit Pyridin und Alkoholaten gebildeten Verbindungen durch Zincke-Spaltung bzw. Hydrolyse in 3-Cyan-2,6-Diamino-5-(pyrid-4-yl)-pyridin und 2-Amino-3-cyan-6-hydroxy-5-(pyrid-4-yl)-pyridin überführt werden. Letztere Verbindung liegt im festen Zustand als 2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,6-dihydro-pyrid-6-on vor.

Als Lösungsmittel bei der Reaktion von 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin mit den aufgeführten Aminen, Alkoholen, Thioalkoholen bzw. Phenolen können beispielsweise Alkohole, Methylglykol, Acetonitril, Dimethylformamid, Gemische dieser Lösungsmittel sowie die jeweiligen Amino- oder Hydroxy-Verbindungen selbst, eingesetzt werden.

Die 6-substituierten 2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine und ihre Salze, die teilweise direkt bei den Umsetzungen anfallen oder z. B. aus den freien Basen durch Reaktion mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren dargestellt werden können, sind biologisch aktiv.

Insbesondere wurden ausgeprägte positiv inotrope und teilweise vasodilatatorische Wirkungen gefunden, bei vergleichsweise geringer oder teilweise kleiner bzw. negativer Beeinflussung der Herzfrequenz.

Durch Vermischen mit entsprechenden Trägerstoffen gelangt man zu pharmazeutischen Verabreichungsformen.

Die erfindungsgemäß hergestellten 6-substituierten 2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine sind außerdem wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung weiterer biologisch aktiver Verbindungen.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

**Ausführungsbeispiele****Beispiel 1**

**2-Amino-3-cyan-6-hydrazino-5-(pyrid-4-yl)-pyridin**

2,3 g (10 mmol) 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin werden mit 8 ml ca. 50%ig Hydrazinhydrat in 60 ml Ethanol 2 h unter Rückfluß gekocht. Es wird abgekühlt, mit Wasser versetzt, abgesaugt und mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen.

$C_{11}H_{10}N_6$  (226,2)

Ausbeute: 1,45 g (64,1 % der Theorie). Schmb.: 220–225°C (Zers.)

**Beispiel 2**

**2-Amino-3-cyan-6-ethylamino-5-(pyrid-4-yl)-pyridin**

2,3 g (10 mmol) 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin werden mit 8 ml Ethylamin in 20 ml DMF unter intensiver Rückflußkühlung langsam auf 80°C erwärmt. Es wird 1 h bei 80°C gerührt, mit Wasser versetzt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen, aus Ethanol umkristallisiert und bei 110°C getrocknet.

$C_{13}H_{13}N_6$  (239,3)

Ausbeute: 1,7 g (71,0 % der Theorie). Schmb.: 205–206°C

**Beispiel 3**

**2-Amino-3-cyan-6-(2-hydroxy-ethylamino)-5-(pyrid-4-yl)-pyridin**

4,6 g (20 mmol) 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin werden in 20 ml Ethanolamin 0,5 h am Rückfluß gekocht.

Es wird mit Wasser versetzt, abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

$C_{13}H_{13}N_6O$  (255,3)

Ausbeute: 4,6 g (90,2 % der Theorie). Schm.: 194–196°C

**Beispiel 4**

**2-Amino-3-cyan-6-(2-hydroxy-propylamino)-5-(pyrid-4-yl)-pyridin**

Analog Beispiel 3 aus 2,3 g (10 mmol) 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin und 10 ml 3-Amino-propan-1-ol.

$C_{14}H_{16}N_6O$  (269,3)

Ausbeute: 1,4 g (52,0 % der Theorie). Schmb.: 202–204°C

**Beispiel 5**

**2-Amino-3-cyan-6-morpholino-5-(pyrid-4-yl)-pyridin**

2,67 g (10 mmol) 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridinhydrochlorid werden mit 8 ml Morpholin 10 Min. am Rückfluß gekocht. Es wird mit Wasser versetzt, abgesaugt, getrocknet, in  $CHCl_3$  aufgenommen, mit Aktivkohle versetzt, filtriert, eingeeengt und abgesaugt.

$C_{16}H_{16}N_6O$  (281,3)

Ausbeute: 2,1 g (74,7 % der Theorie). Schmb.: 257–259°C

**Beispiel 6**

**2-Amino-3-cyan-6-(3-diethylamino-propylamino)-5-(pyrid-4-yl)-pyridin**

2,3 g (10 mmol) 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin werden mit 2,6 ml 1-Amino-3-diethylamino-propan in 30 ml Methylglykol 1,5 h am Rückfluß gekocht. Es wird abgekühlt, mit 1 N wäßriger NaOH versetzt, abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

$C_{18}H_{24}N_6$  (324,4)

Ausbeute: 2,58 g (79,5% der Theorie). Schmb.: 178–179°C

**Beispiel 7**

**2-Amino-3-cyan-6-(4-diphenylmethyl-piperazino)-5-(pyrid-4-yl)-pyridin**

2,3 g (10 mmol) 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin werden mit 5 g 4-Diphenylmethyl-piperazin in 50 ml Methylglykol 3 h am Rückfluß gekocht. Es wird abgekühlt, mit Wasser und 1 N wäßriger NaOH versetzt, abgesaugt, getrocknet, in Toluol gelöst, mit Aktivkohle versetzt, filtriert, durch Hinzufügen von Hexan und Ether gefällt, abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

$C_{28}H_{26}N_6$  (446,6)

Ausbeute: 2,6 g (58,2% Theorie). Schmb.: 144–147°C

**Beispiel 8**

**N-[6-Amino-5-cyan-3-(pyrid-4-yl)-pyridin-2-yl]-pyridiniumchlorid-monohydrat**

4,6 g (20 mmol) 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin werden mit 60 ml Pyridin 7 h am Rückfluß gekocht. Es wird über Nacht stehen gelassen, abgesaugt, getrocknet und aus 96%ig. Ethanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert, wobei die Fällung durch Zusatz von Ether vervollständigt wird.

$C_{16}H_{12}N_6Cl \cdot H_2O$  (327,8)

Ausbeute: 2,75 g (42,0% der Theorie). Schmb.: >200°C Zers.

**Beispiel 9**

**3-Cyan-2,6-diamino-5-(pyrid-4-yl)-pyridin**

327,8 mg (1 mmol) des in Beispiel 8 beschriebenen Pyridiniumchlorids werden in 6 ml DMF unter Erwärmen gelöst und mit 3 ml 72%ig. Hydrazinhydrat 0,5 h am Rückfluß gekocht. Es wird mit Aktivkohle versetzt, filtriert, stehen gelassen, mit etwas Ethanol, Ether und Pentan versetzt und abgesaugt.

$C_{11}H_8N_6$  (211,2)

Ausbeute: 110 mg (52,1% der Theorie). Schmb.: 305–310°C (Zers.)

**Beispiel 10**

**2-Amino-3-cyan-6-methoxy-5-(pyrid-4-yl)-pyridin**

6,33 g (20 mmol) 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridinhydrochlorid werden 2 h mit einer aus 1 g Na und 100 ml Methanol hergestellten Na-Methylat-Lösung am Rückfluß gekocht. Es wird eingeeengt, mit Wasser versetzt, abgesaugt, und aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

$C_{12}H_{10}N_4O$  (226,2)

Ausbeute: 4,18 g (92,4% der Theorie). Schmb.: 220–203°C

**Beispiel 11**

**2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-1,6-dihydro-pyrid-6-on-hydrochloridmonohydrat**

2,26 g (10 mmol) 3-Amino-3-cyan-6-methoxy-5-(pyrid-4-yl)-pyridin werden 15 Min. mit 25 ml konz. HCl am Rückfluß gekocht. Es wird abgekühlt, mit Ethanol versetzt, abgesaugt und aus Ethanol/Wasser unter Zusatz von etwas 1 N HCl umkristallisiert.

$C_{11}H_9N_4OCl \cdot H_2O$  (266,7)

Ausbeute: 1,9 g (71,2% der Theorie). Schmb.: >300°C Zers.

**Beispiel 12**

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

266,7 mg (1 mmol) des in Beispiel 12 beschriebenen Hydrochlorids werden in heißem Wasser gelöst und durch Zusatz von 1 N  $NH_3$ -Lösung bis pH 8 zur Fällung gebracht. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 110°C getrocknet.

$C_{11}H_8N_4O$  (212,2)

Ausbeute: 240 mg (90,0% der Theorie). Schmb.: >300°C Zers.

**Beispiel 13**

**2-Amino-3-cyan-6-ethylthio-5-(pyrid-4-yl)-pyridin**

1,15 g (5 mmol) 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin werden mit 0,6 ml (8,2 mmol) Thioethanol und 0,31 g (5,5 mmol) KOH in 50 ml Acetonitril unter Inertgas 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eingeeengt, mit Wasser versetzt, abgesaugt und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

$C_{13}H_{12}N_4S$  (256,3)

Ausbeute: 988 mg (77,1% der Theorie). Schmb.: 189–190°C

## Testung auf biologische Wirkungen

### Beispiel 14

#### Isolierter, spontanaktiver Vorhof des Meerschweinchens

Für die Versuche wurden männliche Meerschweinchen mit einer Körpermasse von 400–500 g verwendet. Am isolierten, spontanaktiven Vorhof erfolgten 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 5-substituierten 2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine. Die Verbindungen zeigten beträchtliche und dosisabhängige positiv inotrope Wirkungen bei teilweiser fehlender bzw. sogar negativer Frequenzbeeinflussung. So wurden beispielsweise bei Gabe der Verbindungen von Beispiel 6 und 10 in Konzentration von  $1 \cdot 10^{-4}$  mol/l 33%ige bzw. 53%ige Steigerungen der Inotropie beobachtet, wobei die Verbindung von Beispiel 6 eine gleichzeitige Senkung der Herzfrequenz um 18% ergab.

### Beispiel 15

#### Narkotisierte Katze i. v.

Die Untersuchungen wurden an Katzen beiderlei Geschlechts (Körpermasse 3–4 kg) in Pentobarbitalnarkose (38 mg/kg i. p.) bei geschlossenem Thorax und Spontanatmung durchgeführt. Die Blutdruckmessung erfolgte über einen Femoraliskatheter mittels Druckwandler. Die Messung des Drucks im linken Ventrikel (LVP) wurde gleichfalls mit einem Druckwandler ausgeführt. Aus dem LVP-Signal wurde über einen Differenziermeßeinschub  $dp/dt_{max}$  ermittelt.

Die Herzfrequenz wurde über die Messung der Periodendauer von LVP-Maximum zu LVP-Maximum berechnet. Die i. v. Applikation der Substanzlösungen erfolgte als Bolus über die V. femoralis. Ausgewertet wurden die absoluten und prozentualen Veränderungen unter Substanzeinfluß gegenüber der Ausgangslage. Die 6-substituierten 2-Amino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine zeigten an diesem Modell eine beträchtliche und dosisabhängige Erhöhung der Kontraktilität des Herzens ( $dp/dt_{max}$ ) sowie teilweise zusätzliche Senkungen des Blutdruckes. So wurde beispielsweise unter der Verbindung von Beispiel 10 bei einer Dosis von  $5 \cdot 10^{-6}$  eine Steigerung des Kontraktilitätsparameters  $dp/dt_{max}$  um 58% gefunden. Herzfrequenz und Blutdruck blieben bei dieser Dosis am Maximum der Inotropiezunahme unbeeinflußt.

### Beispiel 16

#### 2-Amino-3-cyan-6-ethoxy-(pyrid-4-yl)-pyridin

2,3 g (10 mmol) 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin werden 2 h mit einer aus 0,23 g Na und 8 ml Ethanol hergestellten Na-Ethylat-Lösung in 50 ml Acetonitril bei 90°C gerührt. Es wird mit etwas Ethanol und Wasser versetzt und abgesaugt.

$C_{13}H_{12}N_4O$  (240,3)

Ausbeute: 1,9 g (79,1% der Theorie). Schmb.: 209–212°C

### Beispiel 17

#### 2-Amino-3-cyan-6-piperazino-5-(pyrid-4-yl)-pyridin

2,3 g (10 mmol) 2-Amino-6-chlor-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridin werden mit 2,8 g Piperazin 1,5 h in 10 ml DMF bei 80°C gerührt. Es wird mit etwas Wasser versetzt, filtriert, zur Trockne eingedunstet, aus Ethanol umkristallisiert, mit  $CHCl_3$  ausgezogen, mit Hexan gefällt und abgesaugt.

$C_{16}H_{16}N_6$  (280,3)

Ausbeute: 0,89 g (31,8% der Theorie). Schmb.: 230–238°C (Zers.)