



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 254 197 A1

4(51) C 07 D 213/85

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 287 058 3

(22) 14.02.86

(44) 17.02.88

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Patentabt., Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD

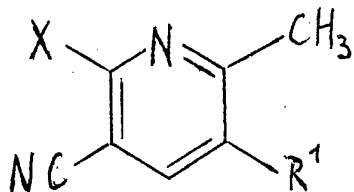
(72) Rumler, Andrea; Hagen, Volker, Dr. rer. nat.; Klauschenz, Erhard, Dr. rer. nat.; Hagen, Angela, Dr. rer. nat.; Heidrich, Hans-Joachim; Jänsch, Hans-Joachim, Dr. rer. nat.; Faust, Gottfried, Dr. rer. nat.; Lohmann, Dieter, Dr. rer. nat.; Heer, Sabine; Poppe, Hildegard, Dr. rer. nat.; Hennig, Rosemarie, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 5-aryl- bzw. 5-hetarylsubstituierten 2-Aminoalkylamino-3-cyan-6-methyl-pyridinen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-aryl- bzw. 5-hetarylsubstituierten 2-Aminoalkylamino-3-cyan-6-methyl-pyridinen, wobei als Aminoalkylamino-Substituenten Aminoalkylamino, Acylaminoalkylamino, Piperazino oder Acylpiperazino in Frage kommen. Das Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive 5-aryl- bzw. 5-hetarylsubstituierte 2-Aminoalkylamino-3-cyan-6-methyl-pyridine herzustellen. Diese Aufgabe wird in der Weise gelöst, daß entsprechende 2-Chlor-3-cyan-6-methyl-pyridine mit entsprechenden substituierten Aminen und Piperazinen in organischen Lösungsmitteln umgesetzt werden bzw. 2-Aminoalkylamino-3-cyan-6-methyl-pyridine acyliert werden. Die Verbindungen sind mögliche Kardiotonika und Vasodilatoren. Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 5-aryl- bzw. 5-hetarylsubstituierten 2-Aminoalkylamino-3-cyan-6-methyl-pyridinen der Formel I, in der

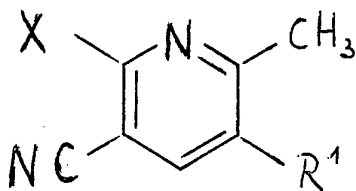


X Aminoalkylamino, Piperazino, Acylpiperazino oder Acylamino und R¹ (Pyrid-4-yl), Phenyl oder substituiertes Phenyl bedeuten und gegebenenfalls der entsprechenden pharmazeutischen Verabreichungsform, **dadurch gekennzeichnet**, daß

- a) entsprechende 2-Chlor-3-cyan-6-methyl-pyridine mit Alkylendiaminen bzw. Piperazinen zu 2-Aminoalkylamino-Verbindungen und
 - b) die 2-Aminoalkylamino- bzw. 2-Piperazino-Verbindungen aus a) mit Säureanhydriden oder Säurehalogeniden, vorzugsweise in Gegenwart tertiärer Amine, zu den 2-Acylaminoalkylamino- bzw. 2-Acylpiperazino-Verbindungen umgesetzt werden und gegebenenfalls die Verbindungen der Formel I mit entsprechenden Trägerstoffen vermischt werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung von 2-Chlor-3-cyan-6-methyl-pyridinen mit Aminoalkylaminen in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise Alkoholen, Pyridin, Methylglykol, Dimethylformamid, Acetonitril oder Gemischen dieser Lösungsmittel erfolgt.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindungen der Formel I in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere Hydrogenhalogenide, Sulfate, Acetate, Fumarate, Tartrate und Lactate hergestellt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-aryl- bzw. 5-hetarylsubstituierten 2-Aminoalkylamino-3-cyan-6-methylpyridinen der Formel I,



in der X Aminoalkylamino, Piperazino, Acylpiperazino und Acylaminoalkylamino und R¹ (Pyrid-4-yl), Phenyl oder substituiertes Phenyl bedeuten.

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

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Einige 6-unsubstituierte und 6-alkylsubstituierte 2-Alkylamino-3-cyan-5-(pyrid-4-yl)-pyridine sind bekannt (G. Y. Leshar, Ch. J. Opalka, D. F. Page US-PS 4362734).

Beschrieben worden sind auch 3-Amino- (bzw. 3-Nitro- bzw. 3-Carbamido-)2-dialkylaminoalkylamino-5-(pyrid-4-yl) pyridine (G. Y. Leshar, Ch. J. Opalka, D. F. Page, US-PS 4297360 und 4374141) sowie 2-Amino-3-cyan-6-methyl-5-phenyl-pyridin (J. L. Miesel, US-PS 4405552, EP-PS 60071).

Die kardiotonische Wirkung einer Reihe der aufgeführten Stoffe ist beschrieben.

Die erfindungsgemäß hergestellten 5-arylsubstituierten bzw. 5-hetarylsubstituierten 2-Aminoalkylamino-3-cyan-6-methyl-pyridine weisen überraschend gute positiv inotrope und teilweise zusätzlich vasodilatatorische Eigenschaften auf. Besonders vorteilhaft ist, daß die Verbindungen teilweise keine Beeinflussung der Herzfrequenz zeigen.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung stellt sich das Ziel, neue biologisch aktive 5-aryl- bzw. 5-hetarylsubstituierte 3-cyan-6-methyl-pyridine herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung neuer 3-cyan-6-methyl-pyridine zu entwickeln. Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß 5-aryl- bzw. 5-hetarylsubstituierte 2-Aminoalkylamino-3-cyan-6-methyl-pyridine hergestellt werden.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I hergestellt, indem man

a) 5-aryl- bzw. 5-hetarylsubstituierte 2-chlor-3-cyan-6-methyl-pyridine mit Alkylendiaminen, Acylaminoalkylaminen, Piperazin und in 4-Position substituierten Piperazinen in organischen Lösungsmitteln, wie Alkoholen, tert. Aminen, Pyridin, Methylglykol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril bzw. Gemischen dieser Lösungsmittel umsetzt oder

b) die 2-Aminoalkylamino- bzw. 2-Piperazino-Verbindungen aus a) mit Säureanhydriden oder Säurehalogeniden, vorzugsweise in Gegenwart tertiärer Amine, zu 2-Acylaminoalkylamino- bzw. 2-(4-Acyl-piperazino)-Verbindungen umsetzt.

Die Reaktion nach b) wird vorteilhaft in Pyridin oder Trialkylaminen als Lösungsmittel vorgenommen.

Die 5-aryl- und 5-hetarylsubstituierten 2-Aminoalkylamino-3-cyan-6-methyl-pyridine lassen sich mit anorganischen und organischen Säuren in geeigneten Lösungsmitteln in die entsprechenden Salze überführen bzw. die Reaktionen können so durchgeführt werden, daß direkt geeignete Salze der 2-Aminoalkylamino-3-cyan-6-methyl-pyridine anfallen.

Die freien Basen und ihre Salze sind biologisch aktiv. Insbesondere werden kardiotope und vasodilatatorische Wirkungen gefunden.

So zeigt beispielsweise 3-Cyan-6-methyl-2-piperazino-5-(pyrid-4-yl)-pyridin am isolierten, spontanschlagenden Vorhof des Meerschweinchens ausgeprägte und dosisabhängige positiv inotrope Wirkungen bei gleichzeitiger Senkung der Frequenz. Letzteres ist besonders vorteilhaft. Aufgrund ihrer überraschenden Eigenschaften sind die neuen Verbindungen als potentielle Kardiotonika und Vasodilatoren anzusehen. Durch Vermischen mit pharmazeutischen Trägerstoffen gelangt man zu den entsprechenden pharmazeutischen Verabreichungsformen.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

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

2,3 g 2-Chlor-3-cyan-6-methyl-5-(pyrid-4-yl)-pyridin werden mit 3 ml Ethylendiamin in 50 ml Ethanol 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Es wird mit Aktivkohle versetzt, heiß filtriert, am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in 1 N HCl gelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert, mit NH_3 -Lösung gefällt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,2 g (47,4% der Theorie). Schmp.: 150–2°C (Zers.)

Beispiel 2

3-Cyan-6-methyl-2-piperazino-5-(pyrid-4-yl)-pyridin

3,6 g 2-Chlor-3-cyan-6-methyl-5-(pyrid-4-yl)-pyridin werden mit 3,6 g Piperazin-hexahydrat in 60 ml Ethanol 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Es wird über Nacht stehengelassen, filtriert, das Lösungsmittel abdestilliert, mit Wasser versetzt, mit Natronlauge alkalisiert, mit Chloroform extrahiert, die Chloroformextrakte mit Aktivkohle behandelt, getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Diethylether/Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 2,5 g (57% der Theorie). Schmp.: 129–30°C.

Beispiel 3

2-(4-Acetyl-piperazino)-3-cyan-6-methyl-5-(pyrid-4-yl)-pyridin

0,5 g 3-Cyan-6-methyl-2-piperazino-5-(pyrid-4-yl)-pyridin werden in 5 ml Pyridin mit 1 ml Acetanhydrid 0,5 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht. Es wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und stehengelassen. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt, getrocknet und anschließend aus Ethanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

(Ausbeute: 0,4 g (69,5% der Theorie). Schmp.: 175–80°C.

Beispiel 4

3-Cyan-6-methyl-5-phenyl-2-piperazino-pyridin

5,68 g 2-Chlor-3-cyan-6-methyl-5-phenyl-pyridin werden mit 9,5 g Piperazin-hexahydrat und 5 ml Triethylamin in 80 ml Methylglykol 6 Std. am Rückfluß gekocht. Es wird abgekühlt, filtriert, mit Aktivkohle behandelt und erneut filtriert. Anschließend wird Methylglykol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit wäßriger NaOH auf pH 11 gebracht. Es wird mit Chloroform ausgezogen, die CHCl_3 -Phase über Na_2SO_4 getrocknet, eingeeengt und abgesaugt.

Ausbeute: 5,32 g (78,3% der Theorie). Schmp.: 75–78°C. Eine Probe wurde durch Aufnehmen in HCl und Fällern mit NaOH umgefällt, wodurch das Produkt mit einem Schmp. von 76–80°C erhalten wurde.

Beispiel 5

3-Cyan-6-methyl-5-phenyl-2-piperazino-pyridin-hydrochlorid

1 g 3-Cyan-6-methyl-5-phenyl-2-piperazino-pyridin wird in 25 ml 3 N HCl gelöst und mit NaOH auf pH 5–6 gebracht.

Das ausfallende Hydrochlorid wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,89 g (79% der Theorie). Schmp.: 247,5–51 °C (Zers.)

Beispiel 6

2-(4-Acetyl-piperazino)-3-cyan-6-methyl-5-phenyl-pyridin

Analog Beispiel 3 durch 1 Std. Kochen von 0,56 g 3-Cyan-6-methyl-5-phenyl-2-piperazino-pyridin mit 0,4 ml Acetanhydrid in 4 ml Pyridin und Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 0,557 g (87% der Theorie). Schmp.: 118–20 °C.

Testung auf biologische Wirkungen

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 30 °C temperierter carbogendurchperlter Tyrodelösung (nach A. A. Alousi, A. E. Farah, G. Y. Leshner, Ch. J. Opalka: Circ. Res. **45**, 666 (1979)) die Untersuchung der Beeinflussung von Inotropie und Frequenz unter Einwirkung der 5-aryl- bzw. 5-hetarylsubstituierten 2-Aminoalkylamino-3-cyan-6-methyl-pyridine. Die Verbindungen zeigten eine deutliche und konzentrationsabhängige positiv inotrope Wirkung.

So wurde beispielsweise bei Gabe der Verbindung von Beispiel 2 in einer Konzentration von 10^{-4} mol/l eine 27%ige Steigerung der Inotropie bei gleichzeitiger Senkung der Frequenz gefunden.

Beispiel 8

Eine Lösung von 0,25 g 2-(2-Amino-ethylamino)-3-Cyan-6-methyl-5-(pyrid-4-yl)-pyridin in 5 ml Ethanol wird mit einer Lösung von 0,12 g Fumarsäure in 5 ml Ethanol versetzt und die Mischung kurze Zeit auf dem Wasserbad auf 60–70 °C erwärmt. Dabei kristallisiert ein weißer Feststoff, der nach Abkühlung auf Raumtemperatur abgesaugt, mit Ethanol und Ether gewaschen und i. V. getrocknet wird.

Ausbeute: 0,3 g (80,9% d. Th.) Schmp.: 197–9 °C

Beispiel 9

Analog Beispiel 8 unter Verwendung von 0,28 g 3-Cyan-6-methyl-2-piperazino-5-(pyrid-4-yl)-pyridin und 0,12 g Fumarsäure.

Ausbeute: 0,31 g (78,5% d. Th.) Schmp.: 218–21 °C
