

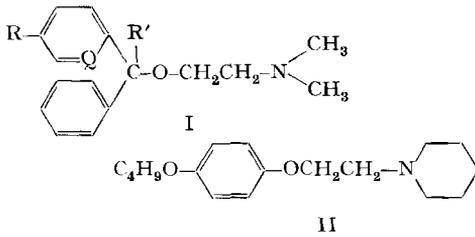
132. Synthese einiger 2-Dialkylaminoalkoxy-6-alkylamino- und 2-Dialkylaminoalkylamino-6-alkoxy-pyridine

von J. Büchi, S. Allisson und W. Vetsch

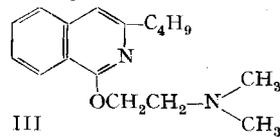
(5. VI. 65)

1. **Theoretischer Teil.** – In Anlehnung an die Arbeiten von SIEGRIST [1] über die Synthese einiger chinolyl-substituierter Äthylendiamin-Derivate mit Antihistaminwirkung versuchten wir durch Einführung neuartig substituierter Pyridylkerne und isosterer Atome eine Modifikation im Molekelbau bekannter Antihistaminica und Lokalanästhetica unter Erhaltung der pharmakologischen Eigenschaften zu erzielen. Als Grundtypen wurden die Dialkylaminoalkoxy-Verbindungen I–III resp. die Dialkylaminoalkylamino-Verbindungen IV gewählt, die sich bei den Antihistaminica der Typen I (Benadryl®, Ambodryl®, Toladryl®, Histaphen® und Decapyren®) sowie der Typen IV (Neoantergan®, Synopen®, Pyribenzamin® und Hybernon®) wie auch bei den Lokalanästhetica Tronothane® (II) und Quotane® (III) bestens bewährt haben.

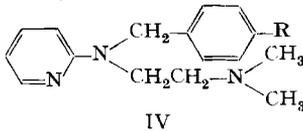
Dialkylaminoalkoxy-Reihe



R	R'	Q	Name
H	H	C	Benadryl®
Br	H	C	Ambodryl®
CH ₃	H	C	Toladryl®
OCH ₃	H	C	Histaphen®
H	CH ₃	N	Decapyren®



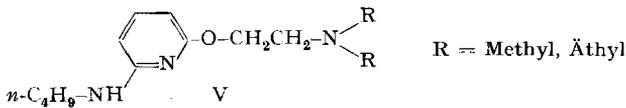
Dialkylaminoalkylamino-Reihe



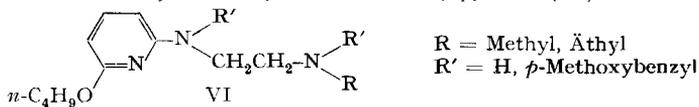
R	Name
H	Pyribenzamin®
OCH ₃	Neoantergan®
Cl	Synopen®
Br	Hybernon®

Da viele Reihen von Alkoxy-Verbindungen ein Wirkungsmaximum bei der Butoxygruppe aufweisen, wurden die Dialkylaminoalkoxy-Reihe (I–III) und die Dialkylaminoalkylamino-Reihe (IV) wie folgt zu V bzw. zu VI abgewandelt:

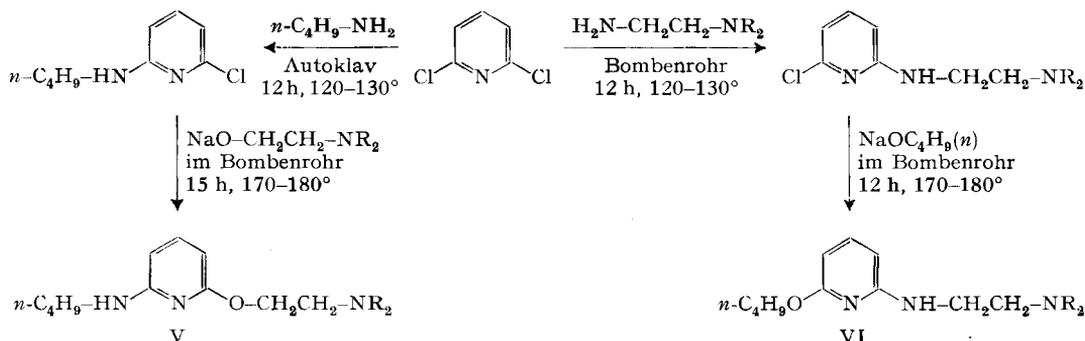
2-Dialkylaminoalkoxy-6-n-butylamino-pyridine (V)



2-Dialkylaminoalkylamino-6-n-butoxy-pyridine (VI)



Ausgangsmaterial für die Synthesen war jeweils 2,6-Dichlorpyridin, in welchem zuerst mittels eines Amins das eine Chloratom durch einen Aminorest ersetzt und das zweite Halogen durch einen Alkoxyrest ausgetauscht wurde (s. Schema mit Angabe der optimalen Reaktionsbedingungen).



Versuche, zuerst die Alkoxylierung vorzunehmen und dann das 2-substituierte Pyridin mit einer Base umzusetzen, führten nicht zu den gewünschten Ergebnissen. Das zweite Halogenatom am Pyridinkern wird viel schwerer ersetzt, so dass nur energische Reaktionsbedingungen, wie sie bei einer Alkoxylierung leichter eingehalten werden können, zur 6-Substitution führten.

Die erhaltenen Basen kristallisierten nicht. Nach Reinigung durch Destillation wurden sie in die Hydrochloride resp. Pikrate übergeführt, die analysenreine Substanzen ergaben.

2. Experimentelles. – Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Firma DR. A. WANDER A.G., Bern, unter der Leitung von Herrn Dr. H. LEHNER ausgeführt.

Wir begnügen uns bei der Beschreibung der verschiedenen Methoden mit einigen typischen Beispielen. Einige physikalische Daten und die Ergebnisse der Elementaranalysen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

2.1. 2-Dialkylaminoäthoxy-6-n-butylamino-pyridine (V). – 2-n-Butylamino-6-chlorpyridin (Nr. 1): 50 g (0,34 Mol) 2,6-Dichlorpyridin wurden im Autoklav mit 110 g (1,5 Mol) n-Butylamin 12 Std. auf 120–130° erhitzt. Das Gemisch wurde im Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die Lösung alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum unter Stickstoff destilliert. Ausbeute 71%.

2-Dimethylaminoäthoxy-6-n-butylamino-pyridin (Nr. 2): 2,25 g (0,098 Mol) Natrium wurden in 80 ml abs. Toluol granuliert. Unter Rühren tropfte man 9 g (0,098 Mol) Dimethylaminoäthanol zu. Nach beendeter Reaktion erhitzte man die Lösung mit 16,5 g 2-n-Butylamino-6-chlorpyridin im Bombenrohr 15 Std. auf 160–170°. Das Gemisch wurde in Äther aufgenommen und mit 2N Salzsäure ausgeschüttelt. Der salzsaure Auszug wurde alkalisch gemacht, ausgeäthert und wie unter Nr. 1 angegeben aufgearbeitet. Ausbeute 52%.

2-Diäthylaminoäthoxy-6-n-butylamino-pyridin (Nr. 3): Analog hergestellt wie Nr. 2. Ausbeute 55%.

2.2. 2-Dialkylaminoäthylamino-6-n-butoxy-pyridine (VI). – 2-Dimethylaminoäthylamino-6-chlorpyridin (Nr. 4): 37 g (0,25 Mol) 2,6-Dichlorpyridin wurden mit 44 g (0,5 Mol) N¹, N¹-Dimethyläthylendiamin 12 Std. im Bombenrohr auf 120–130° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde in 2N Salzsäure aufgenommen, die Lösung mit Äther ausgeschüttelt, dann mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht und nochmals ausgeäthert. Der letzte Ätherauszug wurde mit Natriumsulfat getrocknet und wie unter Nr. 1 angegeben aufgearbeitet. Ausbeute 40%.

Analog wie Nr. 4 wurden hergestellt:

2-Diäthylaminoäthylamino-6-chlor-pyridin (Nr. 6): Mit N¹, N¹-Diäthylendiamin. Ausbeute 70%.

N¹-(p-Methoxybenzyl)-N¹-(6-chlorpyridyl-(2))-N², N²-dimethyl-äthylendiamin (Nr. 8): Mit N¹-(p-Methoxybenzyl)-N², N²-dimethyläthylendiamin. Ausbeute 35%.

2-Dimethylaminoäthylamino-6-n-butoxy-pyridin (Nr. 5): 15 g (0,075 Mol) 2-Dimethylamino-äthylamino-6-chlor-pyridin (Nr. 4) wurden mit 8 g (0,08 Mol) Natriumbutylat in 10 g Butanol im Bombenrohr 12 Std. auf 170° erhitzt. Aufarbeitung wie bei Nr. 4 angegeben. Ausbeute 68%.

Analog wie Nr. 5 wurden hergestellt:

2-Diäthylaminoäthylamino-6-n-butoxy-pyridin (Nr. 7) aus Nr. 6. Ausbeute 69%.

2-[2-Dimethylamino-(äthyl)-(p-methoxybenzyl)-amino]-6-n-butoxypyridin (Nr. 9) aus Nr. 8. Ausbeute 30%.

Tabelle 1. Eigenschaften und Analysenresultate der hergestellten Verbindungen

Substanz Nr.	Smp. °C Salze	Sdp. °C/Torr Basen	Analysenwerte der Salze					
			C%		H%		N%	
			gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.
1 Benzoat	91–92	99–105/0,02	57,94	57,57	5,02	4,83	12,33	12,59
2 HCl	122–124	120–125/0,02	57,24	57,02	8,77	8,83	15,14	15,35
3 HCl	95–97	135–138/0,02	59,60	59,68	9,39	9,35	13,85	13,92
4 Pikrat	151–152	124–126/0,16	42,10	42,01	4,02	4,00	19,39	19,60
5 HCl	104–105	127–129/0,05	57,18	57,02	12,71	12,95	15,37*	15,35*
6 Pikrat	118–119	150–152/0,18	44,90	44,70	4,95	4,63	18,33	18,40
7 HCl	76–77	163–165/0,2	59,48	59,68	9,23	9,36	13,82	13,92
8 Pikrat	101–102	170–174/0,2	51,00	50,31	4,92	4,60	15,50	15,31
9 HCl	129–130	195–200/0,4	64,01	63,85	8,19	8,24	10,67	10,67

*) Werte für Chlor.

3. **Pharmakologische Prüfung**¹⁾. – Die Verbindungen weisen recht unterschiedliche Wirkungsbilder auf. Die Aminoalkoxy-pyridine Nr. 5, 7 und 9 haben bei Mäusen eine gewisse motilitätsdämpfende Wirkung und verzögern die Reaktion auf thermischen Reiz. Die Wirkungsstärke ist jedoch im Verhältnis zur Toxizität gering. Die Aminoalkylamino-pyridine Nr. 2 und 3 haben vorwiegend eine krampferregende Wirkung.

Alle Verbindungen wurden am isolierten Meerschweinchen-Ileum auf ihre histaminantagonistische Wirkung geprüft. In Tabelle 2 sind in Kolonne 2 die Konzentrationen (EC 90) angegeben, die den Histaminspasmus (nach Zugabe von Histamin-diphosphat 0,01 µg/ml) zu 90–100% lösen. Der Histaminantagonismus der Verbindungen Nr. 2 und 9 wurde ausserdem *in vivo* am Meerschweinchen geprüft. Keine der beiden Verbindungen verliert mit 16 mg/kg *p.o.* einen Schutz vor asphyktischen Krämpfen im Histaminerosol.

Weiter prüften wir einen Teil der Substanzen auf lokalanästhetische Wirkung am Kaninchen-Auge. Diese ist im Verhältnis zu derjenigen eines Standard-Anästheticums sehr gering, zudem tritt eine Reizwirkung auf, die die Anwendung als Lokalanästheticum verunmöglichen würde.

¹⁾ In der pharmakologischen Abteilung des Forschungsinstitutes der DR. A. WANDER A.G., Bern unter Leitung von Herrn Dr. LAUENER durchgeführt.

Tabelle 2. Einige pharmakologische Eigenschaften der hergestellten Verbindungen

Verbindung Nr.	Toxizität Maus mg/kg		Histamin- Antagonismus EC 90 µg/ml	Oberflächen- Anästhesie Novesin = 1	Lokale Reizwirkung
	<i>p. o.</i>	<i>i. v.</i>			
2	95		5,0		++
3	145	9	1,3	0,15	++
5	340	30	0,6	0,2	+
7	270		2,5	0,08	+
9	1400	215	0,16	0,04	++

ZUSAMMENFASSUNG

Aus 2, 6-Dichlorpyridin wurden über die 2-Dialkylaminoalkylamino-6-chlorpyridine einige 2-Dialkylaminoalkylamino-6-*n*-butoxy-pyridine und 2-Dialkylaminoalkoxy-6-*n*-butylamino-pyridine hergestellt. Einige der hergestellten Verbindungen besitzen eine geringe motilitätsdämpfende, histaminantagonistische und lokalanästhetische Wirkung (siehe Tabelle 2), die aber eine weitere pharmakologische und klinische Prüfung nicht rechtfertigt.

Pharmazeutisches Institut der Eidg. Technischen Hochschule Zürich
Wissenschaftl. Forschungsinstitut der DR. A. WANDER A.G., Bern

LITERATURVERZEICHNIS

[1] H. SIEGRIST, Dissertation ETH, Prom. Nr. 2307, Zürich 1964.

Errata

Helv. 45, 1700 (1962), Abhandlung Nr. 196 von A. BAUDER & HS. H. GÜNTARD: Die Gleichungen (6a) und (6c) heissen richtig

$$\Delta c_p = - R b_2 \quad (6a)$$

$$\Delta S(T_0) = \frac{R}{M} (a - b_2 [M + \log T_0]) \quad (6c)$$

Seite 1701: Die letzte Kolonne von Tabelle 2 ist mit $-\Delta c_p$ zu überschreiben.

Helv. 46, 1083 (1963), Abhandlung Nr. 120 von R. NEHER: Im unteren Teil des Schemas auf S. 1084 sind die Wörter «*kristallisiert*» und «*amorph*» miteinander zu vertauschen; entsprechend sind die Vorzeichen auf S. 1088 wie folgt zu korrigieren in Zeile 19: «(+, -)-Salz... (+)-I..., [α]_D²³ + 1,4°...» und in Zeile 20: «amorphen(-, -)-Salz... (-)-I..., [α]_D²³ - 1,4°...».

Helv. 47, 2240 (1964), Abhandlung Nr. 250 von J. GUTZWILLER, R. MAULI, H. P. SIGG & CH. TAMM: In der Tabelle «Zuordnung der H-Atome in den NMR.-Spektren», bei Subst. 6 unter C-10 lies 4,41 statt 4,59 und unter C-11 lies 5,48 statt 5,62; bei Subst. 17 unter C-11 lies 6,3 *m* statt 6,22 *d* (5); bei Subst. 33 unter C-2 lies 3,67 statt 3,76.

Seite 2242: In Formel 31 ist das an C-12 haftende H-Atom durch -CH₂OH zu ersetzen.

Seite 2258, 5. Zeile von oben: Die Bruttoformel des Cyclosulfits 42 lautet C₁₅H₂₁O₄ClS statt C₁₅H₂₁O₄.