

NORGE

Utlegningssskrift nr. 123947

Int. Cl. C 07 d 31/40 kl. 12p-1/01



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Patentsøknad nr. 170.354 Inngitt 31.10.1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 17.8.1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 7.2.1972

Prioritet begjært fra: 16.2.- og 17.4.1967 Japan,
nr. 9533/67 og 24028/67

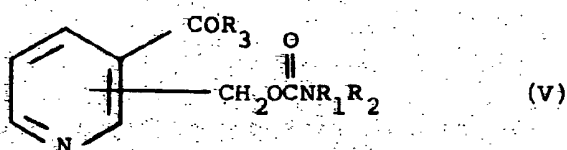
Takio Shimamoto, 13, Kitamachi, Shinumuku, Tokyo,
Masayuki Ishikawa, 17, 4-chome, Tokiwadaira, Matsudo-Shi,
Hisako Ishikawa, 17, 4-chome, Tokiwadaira, Matsudo-Shi,
Michiro Inoue, 12, Tadacho, Nakano-ku, Tokyo og
Tatsuo Shimamoto, 13, Kitamachi, Shinumuku, Tokyo, Japan.

Oppfinnere: de fire førstnevnte søkere.

Fullmektig: A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg.

Fremgangsmåte for fremstilling av nye karbamater av pyridin-
metanol-derivater.

Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstil-
ling av nye karbamater av pyridinmetanol-derivater som er an-
vendelige ved behandling av inflammatoriske tilstander inklu-
siv revmatiske forstyrrelser, slik som revmatisk feber og rev-
matoid arthritis. Fremgangsmåten vedrører fremstilling av
karbamater av pyridinmetanol-derivater med den generelle formel:

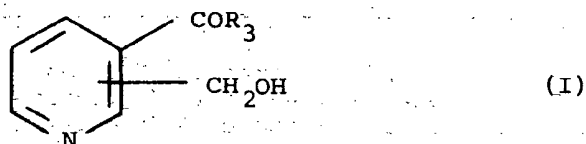


123947

2

hvor R_1 og R_2 hver betegner et hydrogenatom eller en alkyl-, aryl- eller aralkylgruppe, eller R_1 og R_2 danner en piperidinogruppe sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, R_3 betegner en alkyl-, hydrokso-, alkokso-, amino-, alkylamino- eller dialkylamino-gruppe, og gruppen $-\text{CH}_2\text{OCN}R_1R_2$ er i 2- eller 6-stilling, og fremgangsmåten karakteriseres ved at

a) en forbindelse med den generelle formel:

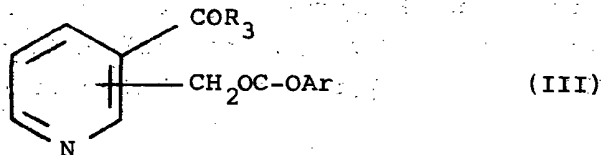


hvor R_3 har samme betydning som angitt under formel V, og $-\text{CH}_2\text{OH}$ -gruppen er i 2- eller 6-stilling, omsettes med et isocyanat som eventuelt kan dannes in situ, og med den generelle formel:



hvor R' betegner en alkyl-, aryl- eller aralkylgruppe, og gir en forbindelse med den generelle formel (V), hvor R_1 men ikke R_2 er hydrogen; eller

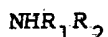
b) en arylkarbonatester med den generelle formel:



hvor Ar betegner en arylgruppe, fortrinnsvis en fenylgruppe, som kan være substituert med et halo-

genatom eller en alkyl-, alkoksy- eller nitro-
gruppe, og

R_3 har den foran angitte betydning,
omsettes med ammoniakk eller et amin med den generelle formel:



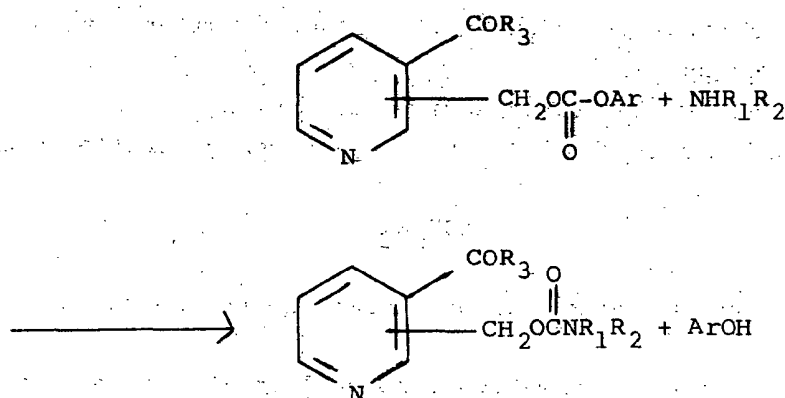
hvor R_1 og R_2 har den foran angitte betydning.

Ved fremgangsmåten a) omsettes forbindelsen (I) med en ekvimo-
lar mengde eller et overskudd, særlig mellom 1,5 og 2 mol av
isocyanatet (II) i et inert oppløsnings- eller fortynningsmid-
del, slik som benzen, toluen, klorbenzen, acetonitril, kloro-
form, tetrahydrofuran eller pyridin. Reaksjonen utføres for-
trinnsvis i en temperatur mellom romtemperatur og 150°C , særlig
under 100°C . Hvis nødvendig, kan en katalysator slik som et
tertiært amin, f.eks. trimetylamin, trietylamin, et N-alkylpi-
peridin eller pyridin brukes. I stedet for isocyanatet (II)
kan forbindelser som kan omdannes til et isocyanat under reak-
sjonsbetingelsene brukes med, hvis nødvendig, en katalysator
for å fremme slik omdannelse. F.eks. acylazider representert
av formelen $R'\text{CON}_3$ eller S-alkyltiokarbamater representert av
formelen $R'\text{NHCOS-alkyl}$ kan brukes med varme. S-alkyltiolkarba-
mater kan også brukes i nærvær av et trialkylamin og et tung-
metallsalt slik som sølvnitrat. Denne fremgangsmåte kan bare
brukes til å fremstille forbindelser, i hvilke R_1 men ikke R_2
er hydrogen, da radikalet R' i utgangsmaterialet blir radikalet
 R_2 i produktet.

Ved fremgangsmåten b) kan forbindelsen med formel (I) f.eks.
omdannes til en aryloksyformiatester ved omsetning med et
arylklorformiat, og aryloksyformiatesteren (III) omsettes med
ammoniakk eller aminet (IV) ved en temperatur mellom 0 og
 100°C , fortrinnsvis ved romtemperatur. Reaksjonen kan represen-
teres av det følgende skjema.

123947

4



Reaksjonen kan utføres i nærvær eller fravær av oppløsningsmidler eller fortynningsmidler, f.eks. metanol, etanol eller en annen lavmolekylær alkohol. Nærværet av vann hindrer ikke reaksjonen. Når R_3 er en alkoksygruppe, er det foretrukket (a) å holde konsentrasjonen av ammoniakk eller aminet i reaksjonsblandingen under 10 %, fortrinnsvis under 5 %, (b) å anvende mellom 1 og 3 mol ammoniakk eller aminet og (c) å utføre reaksjonen ved en relativt lav temperatur (mellom 0 og 50°C), særlig ved romtemperatur for å redusere eller forebygge dannelsen av uønskede amider.

Forbindelsen (IV) kan fremstilles fra 6-hydroksymetyl-nikotinsyre (se J. Chem. Soc. 1841, 1963) ved omsetning med et arylklorformiat, fortrinnsvis arylfenyl eller et substituert fenylklorformiat. F.eks. kan klor og brom substituerte fenylklorformiater f.eks. p-klorfenylklorformiat og p-bromfenylklorformiat og α - og β -naftylklorformiater nevnes.

Uansett hvilken metode som brukes, kan produktene skilles fra og renses etter vanlige metoder som beskrevet i det følgende:

I norsk patent nr. 112.927 beskrives visse bis(hydroksymetyl)-pyridin-dikarbamat-derivater, mens norsk patentsøknad nr. 160.809 beskriver visse N-oksyder av hydroksymetylpyridin-karbamater. Begge klasser forbindelser angis å ha anti-inflammatorisk virkning.

Forbindelsene som fremstilles etter fremgangsmåten ifølge nærværende oppfinnelse er overlegne de tidligere kjente, fordi de har

- a) en sammenlignbar virkning i å senke kolesterolinnholdet i arterieveggen (dvs. anti-inflammatorisk virkning), men
- b) en øket oppløselighet i vann og muliggjør således deres administrasjon i vandige oppløsninger.

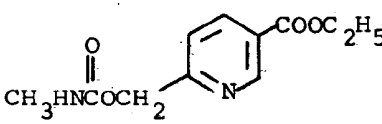
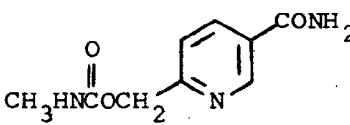
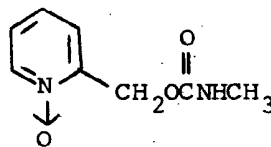
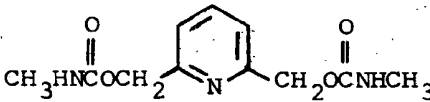
De følgende forsøk viser den biologiske virkning og oppløselighet i vann for forbindelsene som fremstilles etter nærværende oppfinnelse.

Sunde hannkaniner ble foret med 150 g pr. dag av pellets som inneholder 1 % kolesterol i 15 uker. Deretter ble 5 kaniner drept. De gjenværende kaniner ble foret med normalt fôr, men grupper på 5 kaniner ble også behandlet med 10 mg/kg med prøvekarbamatet bortsett fra 1 gruppe som ble foret med en blindtablett bestående av potetstivelse. Etter 6, 10 og 20 uker ble hver kanin i en gruppe drept, og de totale kolesterolinnhold i deres arterievegger ble fastlagt ved gasskromatografi. Kolesterolinnholdet ved utløpet av de første 15 uker var $54,34 \pm 12,4$ µg/mg tørrvekt. Kolesterolinnholdet µg/mg tørt arterievegg for hver gruppe vises i den følgende tabell.

123947

6

TABELL

Karbamat	Periode (uke)	Kolesterol- innhold	Oppløselighet g/100 ml i vann
Blindtablett	6 10 20	68,3 + 15,1 43,8 + 10,2 38,7 + 7,7	-
	6 10 20	33,0 + 10,6 20,3 + 8,1 19,1 + 7,8	20,8
	6 10 20	30,1 + 9,8 17,7 + 10,1 16,0 + 5,3	23,4
(norsk patentsøknad nr. 160.809)			
	6 10 20	45,0 + 7,0 16,6 + 9,9 15,3 + 8,4	15,3
(norsk patent nr. 112.927)			
	6 10 20	38,1 + 14,9 18,1 + 8,8 13,9 + 5,6	6,0

Oppfinnelsen illustreres av de følgende eksempler, i hvilke "deler" er vektsdeler bortsett fra når annet er angitt og vektsdeler forholder seg til volumdeler som gram til ml.

EKSEMPEL 1

Til en oppløsning av 6,7 deler 2-hydroksymetyl-5-acetylpyridin i 30 volumdeler pyridin ble tilsatt 7,2 volumdeler metylisocyanat. Oppløsningen fikk henstå ved romtemperatur og derpå oppvarmet i 2 timer ved 100°C. Oppløsningsmidlet ble destillert av under redusert trykk, og residuet ble omkrystallisert fra eter-petroleter, og man får 8,2 deler 2-hydroksymetyl-5-acetylpyridin-N-metylkarbammat som smelter ved 93°C.

Analyse:	C	H	N
Beregnet (%):	57,68	5,81	13,46
Funnet (%):	57,59	5,66	13,36

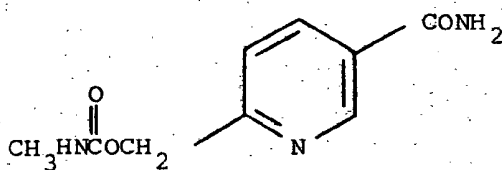
EKSEMPEL 2-6

På lignende måte som i eksempel 1 ble de følgende produkter oppnådd fra de følgende utgangsf forbindelser og metylisocyanat i et lignende utbytte.

EKSEMPEL 2

Utgangsf forbindelse: 6-hydroksymetyl-nikotinamid

Produkt: 6-hydroksymetyl-nikotinamid-N-metylkarbammat

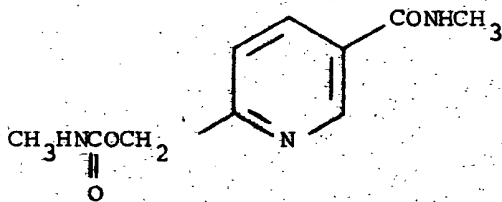


Smeltepunkt: 182 - 183°C (fra vann).

EKSEMPEL 3

Utgangsf forbindelse: 6-hydroksymetyl-nikotinsyre-N-metylamid

Produkt:



123947

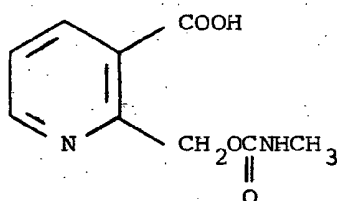
8

Smeltepunkt: 175 - 177°C (fra etylacetat).

EKSEMPEL 4

Utgangsforbindelse: 2-hydroksymetyl-nikotinsyre

Produkt: 2-hydroksymetyl-nikotinsyre-N-metylkarbamat

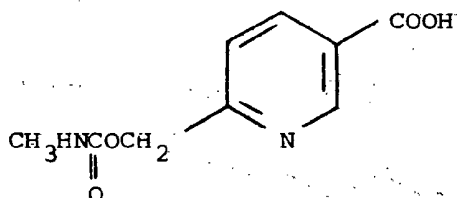


Smeltepunkt: 195 - 198°C (fra metanol).

EKSEMPEL 5

Utgangsforbindelse: 6-hydroksymetyl-nikotinsyre

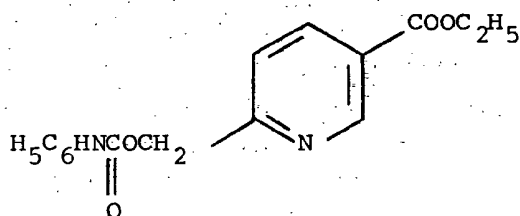
Produkt: 6-hydroksymetyl-nikotinsyre-N-metylkarbamat



Smeltepunkt: 193 - 195°C (fra metanol).

EKSEMPEL 6

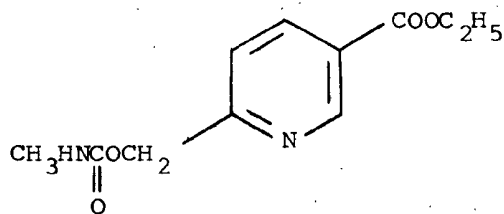
En oppløsning av 3 deler 2-hydroksymetyl-5-karboetoksypyridin og 1,4 deler fenylisocyanat i 30 volumdeler pyridin ble oppvarmet i 3 timer ved 100°C. Oppløsningsmidlet ble destillert fra under redusert trykk, og det resulterende residum ble omkrystallisert fra metanol og gir 4 deler 2-hydroksymetyl-3-karboetoksypyridin-N-fenylkarbamat som smelter ved 91 - 93°C, som har følgende formel:



Analyse:	C	H	N
Beregnet (%):	63,99	5,37	9,33
Funnet (%):	64,03	5,32	9,56

EKSEMPEL 7

Til 2 deler 2-hydroksymetyl-3-karboetoksy-pyridin-fenoksyformiat ble tilsatt en oppløsning av monometylamin i metanol som var fremstilt fra 4 volumdeler 30 %'ig vandig monoetylamin og 100 volumdeler metanol. Reaksjonsblandingen fikk stå til henstand ved romtemperatur natten over. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk, fortynnet med vann og ekstrahert med eter. Eterekstraktet ble omkrystallisert fra eter-heksan og ga 1 del krystaller som smelter ved 74 - 75°C. Produktet hadde følgende formel:



Analyse:	C	H	N
Beregnet (%):	55,16	5,99	11,58
Funnet (%):	55,45	5,92	11,58

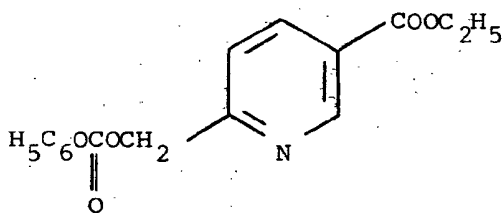
2-hydroksymetyl-3-karboetoksy-pyridin-fenoksyformiat som brukes som utgangsforsbindelse ble fremstilt på følgende måte:

Til en oppløsning av 2 deler 2-hydroksymetyl-3-karboetoksy-pyridin ble tilsatt en blanding av 4,3 deler fenyl-klorformiat og 30 volumdeler dioksan under kjøling og omrøring. Reaksjonsblandingen fikk henstå ved romtemperatur natten over, og derpå

123947

10

ble 2 volumdeler pyridin tilsatt. De organiske oppløsningsmidler ble destillert av under redusert trykk, residuet ble fortynnet med vann, og ble så ekstrahert med eter. Eterekstraktet ble omkrystallisert fra eter-heksan og ga 2,8 deler krystaller som smelter ved 61 - 63°C. Produktet hadde følgende formel:

EKSEMPEL 8

Til en oppløsning av en volumdel 28 %'ig vandig ammoniakk i 10 volumdeler metanol ble tilsatt en del 2-hydroksymetyl-3-karboetoksy-pyridin-p-bromfenylformiat, og blandingen fikk henstå i 3 timer ved romtemperatur. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk, fortynnet med vann, og den resulterende utfelling ble filtrert fra. Utfellingen ble omkrystallisert fra metanol og ga 0,4 deler 2-hydroksymetyl-3-karboetoksy-pyridin-karbamat som smelter ved 165 - 166°C.

Analyse:	C	H	N
Beregnet (%):	53,43	5,43	12,25
Funnet (%):	53,57	5,39	12,50

Utgangsforbindelsen, 2-hydroksymetyl-3-karboetoksy-pyridin-p-bromfenoksyformiat ble fremstilt på lignende måte som i eksempel 7, bortsett fra at en ekvimolar mengde p-bromfenylklorformiat ble brukt. p-bromfenoksyformiatet smeltet ved 69 - 70°C.

EKSEMPEL 9

Til en oppløsning av 6 volumdeler 40 %'ig vandig dimetylamin i 100 volumdeler metanol ble tilsatt 8 deler 2-hydroksymetyl-3-karboetoksy-pyridin-p-bromfenoksyformiat. Reaksjonsblandingen fikk henstå ved romtemperatur natten over, og derpå ble oppløs-

ningsmidlet destillert fra under redusert trykk. Residuet ble oppløst i eter, oppløsningen ble vasket med 5 %'ig natriumhydroksydoppløsning og eteren ble destillert fra. Det oljeaktige residuum ble destillert under høyvakuum. Destillatet ble karakterisert som det ventede 2-hydroksymetyl-3-karboetoksy-pyridin-N,N-dimetylkarbammat ved IR spektrum. IR spektret viste følgende absorpsjonsmaksima:

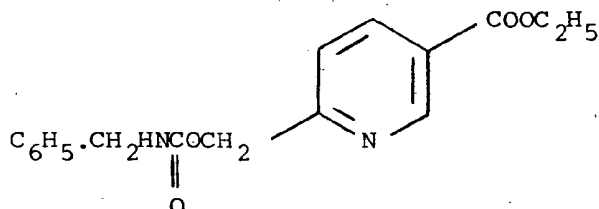
λ max 3000, 1720, 1600, 1490, 1450, 1400, 1380, 1350, 1300, 1180, 1120, 1070, 1020, 830 cm^{-1} .

EKSEMPEL 10 - 11

På en lignende måte som i eksempel 7 - 9 ble følgende produkter oppnådd.

EKSEMPEL 10

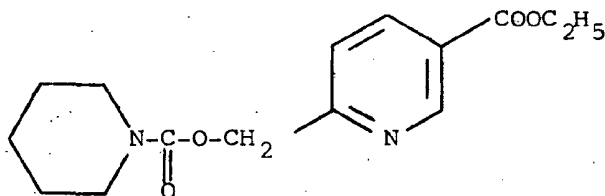
Produkt:



Smeltepunkt: 94 - 96°C (fra eter).

EKSEMPEL 11

Produkt:



Smeltepunkt: 85 - 87°C (fra eter).

123947

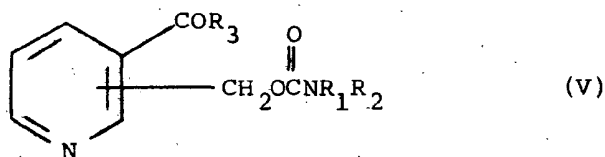
12

EKSEMPEL 12 (Klinisk eksempel)

2-hydroksymetyl-3-karboetoksy-pyridin-N-metylkarbamat ble administrert oralt med en dose på 5 til 30 mg pr. kg pr. dag. Hos voksne personer ble 0,3 g, 0,5 g eller 1 g av dette stoff vanligvis brukt en eller to ganger pr. dag. Det mest vanlige for voksne personer er 1 g av stoffet en gang pr. dag og hos barn er det 30 mg pr. kg en gang pr. dag. En langvarig behandling med dette stoff er mulig, og det er ikke funnet noen vesentlig uheldig virkning. Den kliniske virkning var hurtig og nesten 12 timer etter administrasjonen av dette stoff forsvant ødematøs svelling, varme og rødhet i ledd eller petechiae ved ikke-spesifikk inflammator eller revmatiske forstyrrelser og morgenstivheten som opptrer ved rheumatoid arthritis viste en avgjort forbedring. Den daglige administrasjon ga en gunstig virkning på forløpet av forskjellige inflammatoriske tilstander og bloduttredelser. Forskjellige angitis responderte for denne forbindelse når forbindelsen ble administrert over så lang behandlingstid som 5 uker.

P a t e n t k r a v

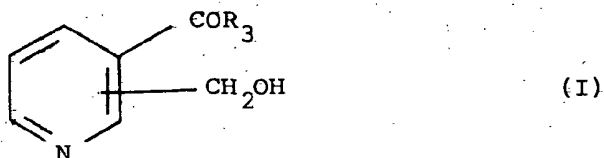
Frengangsmåte for fremstilling av karbamater av pyridinmetanol-derivater som er anvendelige ved behandling av revmatiske tilstander og med den generelle formel:



hvor R_1 og R_2 hver betegner et hydrogenatom eller en alkyl-, aryl- eller aralkylgruppe, eller R_1 og R_2 danner en piperidinogruppe sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, R_3 betegner en alkyl-, hydroksey-, alkoksey-, amino-, alkylamino- eller dialkylamino-gruppe, og gruppen $-CH_2-\overset{\text{O}}{\parallel}C-NR_1R_2$ er i 2- eller 6-stilling,

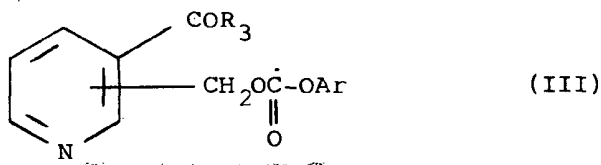
k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) en forbindelse med den generelle formel:

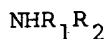


hvor R_3 har den foran angitte betydning, og $-CH_2OH$ -gruppen er i 2- eller 6-stilling, omsettes med et alkyl-, aryl- eller aralkyl-isocyanat, som eventuelt er dannet in situ, til en forbindelse med den generelle formel (V), hvor R_1 , men ikke R_2 er hydrogen, eller

b) en arylkarbonatester med den generelle formel:



hvor Ar betegner en arylgruppe, fortrinnsvis en fenyylgruppe, som kan være substituert med et halogenatom eller en alkyl-, alkoksy- eller nitrogruppe, omsettes med ammoniakk eller et amin med den generelle formel



hvor R_1 og R_2 har den foran angitte betydning.

Anførte publikasjoner:

Britisk patent nr. 1.022.216
Chemical Abstracts, vol. 65, (1966), 15340a