

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **148595 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 3032/74

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 D 213/66**

(22) Indleveringsdag: 06 jun 1974

(41) Alm. tilgængelig: 16 dec 1974

(44) Fremlagt: 12 aug 1985

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: 15 jun 1973 US 368774 16 maj 1974 US 470231

(71) Ansøger: *MERCK & CO. INC.; Rahway, US.

(72) Opfinder: Tsung-Ying *Shen; US, Howard *Jones; US, Dennis Michael *Mulvey; US, Conrad Peter *Dorn;
US.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af
S,S'-bis-(3-hydroxy-4-hydroxy-
methyl-2-methyl-5-pyridylmethyl)carbono-
dithioat eller pharmaceutisk acceptable salte
deraf

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af det hidtil ukendte S,S'-bis-(3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methyl-5-pyridylmethyl)carbonodithioat eller pharmaceutisk acceptable salte deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte. De omhandlede forbindelser egner sig som lægemidler, især til behandling af rheumatisk arthritis.

Den ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelse har den i kravet angivne almene formel I.

Opfindelsen angår som nævnt også fremstilling af pharmaceutisk acceptable salte, nemlig additionssalte af mineralsyrer og organiske syrer af sædvanlig art, såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, salpetersyre, maleinsyre, fumarsyre, vinsyre og ravsyre.

Til trods for en intensiv forskning i de sidste 20 år i forbindelse med antiinflammatoriske midler er der stadig et stort behov for et effektivt og uskadeligt middel til behandling af rheumatisk arthritis. Konventionelle ikke-steroide, antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk aktive midler, såsom aspirin og mange eksperimentelt nye lægemidler under klinisk bedømmelse, er effektive til fjernelse af symptomer på det akutte syndrom, men er ude af stand til at indvirke på selve sygdommens forløb. Som følge heraf har den antirheumatiske virkning af to gamle midler, nemlig guld og D-penicillamin, til trods for deres potentielle sidevirkninger, opnået fornyet interesse i de sidste få år. Den kliniske effektivitet af begge lægemidler er atter blevet bekræftet af godt kontrollerede undersøgelser på en række klinikker. Mange gigtforskere har udtrykt den opfattelse, at en D-penicillamin-lignende forbindelse med forbedrede egenskaber ville være et værdifuldt bidrag til medicinen på dette vigtige felt. Det må derfor betragtes som en vigtig opdagelse, at den hidtil ukendte

mercaptomethylpyridin, der omfattes af den foreliggende opfindelse, har en betydelig grad af antirheumatisk arthritisk-aktivitet.

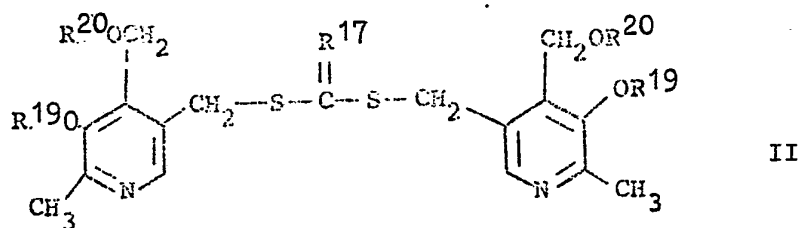
De omhandlede forbindelser kan indgives oralt, topisk, parenteralt, ved inhalering af spray eller rektalt i enhedsdoser indeholdende konventionelle, ikke-giftige, farmaceutisk acceptable bæremidler, tilsætningsmidler og fyldstoffer.

Sædvanligvis er en effektiv dosis på 5-50 mg pr. kg legemsvægt pr. dag.

Forbindelsen I fremstilles ifølge opfindelsen ved

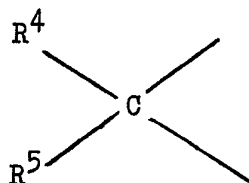
(a) behandling af 2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-mercapto-methylpyridin med p-nitrophenylchlorformiat eller phosgen i et aprotisk opløsningsmiddel, såsom THF, ether, glyme eller diglyme, ved 0-1 °C i 1-3 timer efterfulgt af opvarmning til 20-50 °C.

(b) hydrolyse af en forbindelse med formlen:



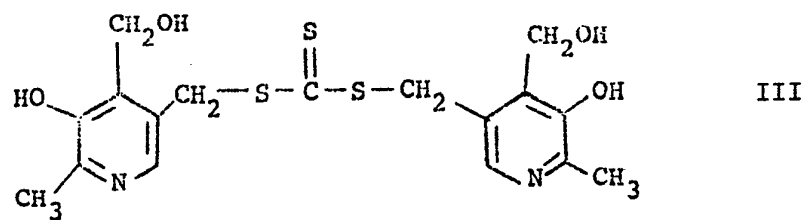
med fortyndet base eller med fortyndet mineralsyre ved 20-50 °C i 1-5 timer, hvor R¹⁹ og R²⁰ er ens eller forskellige og repræsenterer hydrogen, en syrelabil be-

skyttende gruppe, såsom tetrahydropyranyl, eller R^{19} og R^{20} repræsenterer tilsammen en gruppe med formelen:

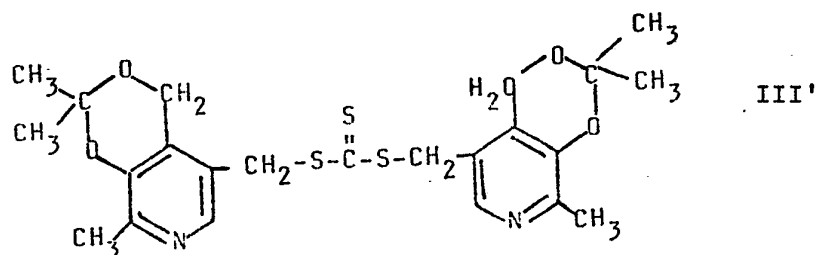


hvor R^4 og R^5 er ens eller forskellige og er hydrogen, C_{1-3} -alkyl eller phenyl, og R^{17} er $=O$ eller $=N-R^{18}$, hvor R^{18} er hydrogen, phenyl eller C_{1-3} -alkyl, idet, når R^{17} er $=O$, må R^{19} og R^{20} ikke begge være hydrogen;

(c) oxidation af en forbindelse med formelen:

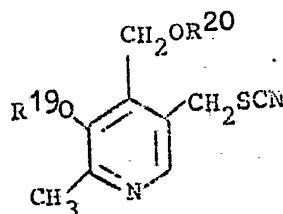


eller



med et oxidationsmiddel, såsom kaliumpermanganat, salpetersyre eller mercurioxid, ved stuetemperatur i 1-3 timer, om nødvendigt efterfulgt af hydrolyse af dioxin-gruppen;

(d) syrehydrolyse af en forbindelse med formelen:



IV

med mineralsyre og langsom opvarmning til 80-100 °C, hvor R¹⁹ og R²⁰ har den ovenfor angivne betydning.

EKSEMPEL 1

5 S,S'-bis(3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methyl-5-pyridylmethyl)-carbonodithioat-dihydrochlorid-monohydrat

Irin A: Præparation af S,S'-bis(2,2,8-trimethyl-4H-1,3-dioxino-[4,5-c]pyridin-5-yl-methyl)-carbonodithioat

10 Til en isafkølet opløsning af 4,5 g 5-mercaptomethyl-2,2,8-trimethyl-1,3-dioxino[4,5-c]pyridin i 50 ml tør pyridin dryppedes 10 ml af en 12,5% opløsning af phosgen i benzen. Reaktionsblandingen bragtes op på stuetemperatur og omrørtes i tre timer, hvorefter den blev inddampet i vakuum. Reanensen ekstraheredes mellem benzen og mættet natriumcarbonatopløsning. Benzenlaget fraskiltes, vaskedes med
15 vand, tørredes over natriumsulfat og inddampedes i vakuum. Reanensen kromatograferedes på 250 g silicagel. Ved eluering med ether dannedes 3,59 g S,S'-bis(2,2,8-trimethyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridin-5-yl-methyl)-carbonodithioat, smp.: 88-90 °C.

Trin B: Præparation af S,S'-bis(3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methyl-5-pyridyl-methyl)carbonodithioat-dihydrochlorid-monohydrat

En opløsning af 0,2 g S,S'-bis(2,2,8-trimethyl-4H-1,3-dioxino-[4,5-c]pyridin-5-yl-methyl-carbonodithioat i 0,9 ml iskold koncentreret saltsyre omrørtes i kulden i 5 minutter, hvorefter den fortyndedes til 2,5 ml med methanol. Ved afkøling i is/acetone dannedes et krystallinsk bundfald, som frafiltreredes til dannelse af 0,120 g S,S'-bis(3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methyl-5-pyridyl-methyl)carbonodithioat-dihydrochlorid-monohydrat, smp.: 125-130 °C.

EKSEMPEL 2

Bis[2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethylpyridyl-5-methylthio]carbonat -----

En opløsning af 5-mercaptopyridoxin (0,1 mol) i tør tetrahydrofuran (100 ml) omrøres ved 0-5 °C, medens 1-nitrophenylchlorformiat (0,1 mol) i tør tetrahydrofuran (10 ml) ledes ind i løbet af 1 time. Efter endnu 1 time indampes opløsningen ved 10 °C til 10 ml. Om nødvendigt kan mellemproduktet p-nitrophenylmonothiocarbonat af 5-mercaptopyridoxin isoleres ved filtrering på dette trin.

I stedet kan yderligere 0,1 mol 5-mercaptopyridoxin tilsættes forud for indampning, og tetrahydrofuranopløsningen opvarmes til 40 °C. Efter indampning ekstraheres dithiocarbonatet med ethylacetat (3 x 100 ml) fra mættet vandig natriumbicarbonat, og derefter tørres det organiske lag over magnesiumsulfat. Det organiske lag filtreres og indampes til tørhed. Det urene produkt kromatograferes på en kolonne af silicagel på 5 x 60 cm under anvendelse af opløsninger af methylenchlorid-methanol som eluent, hvorved fås bis[2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl]pyridyl-5-methylthio]carbonat i et udbytte på 7,3% og med et smeltepunkt på 175-181 °C.

EKSEMPEL 3

Bis[2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethylpyridyl-5-methylthio]-
carbonat -----

- 5 Til 0,05 mol ammoniumdithiocarbamat i 300 ml 75% ethanol
sættes 0,1 mol 5-chlormethyl-2,2,8-trimethyl-4H-M-dioxino-
[4,5-c]pyridin (behandlet med HCl + NaHCO₃). Reaktionsblan-
dingen koges under tilbagesvaling i 2 timer, afkøles til
stuetemperatur, og blandingen, som indeholder bis[2,2,8-
trimethyl-4H-M-dioxino[4,5-c]pyridyl-5-methylthio]carbamat,
10 gøres sur med saltsyre. Efter tre timer ved stuetemperatur
inddampes reaktionsblandingen, og remanensen optages med
ether/benzen og overskud af mættet natriumbicarbonat. Det or-
ganiske lag fraskilles, vaskes grundigt med vand, tørres
og inddampes til dannelse af bis[2-methyl-3-hydroxy-4-hy-
15 droxymethylpyridyl-5-methylthio]carbonat.

EKSEMPEL 4

Bis[2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethylpyridyl-5-methylthio]-
carbonat -----

- 20 Til 0,2 mol natriumhydrid i tørt dimethylformamid under
nitrogen sættes under afkøling 0,2 mol 5-mercaptomethyl-
2,2,8-trimethyl-4H-M-dioxino[4,5-c]pyridin i dimethylform-
amid. Blandingen omrøres i 15 minutter, efter at udviklin-
gen af hydrogen er ophørt. Derpå tilsættes 0,1 mol phenyl-
isonitrildichlorid. Reaktionsblandingen omrøres ved stue-
25 temperatur i 18 timer og inddampes derefter i vakuum. Rema-
nensen, som indeholder bis[2,2,8-trimethyl-4H-M-dioxino-
[4,5-c]pyridyl-5-methylthio]-N-phenylcarbamat, omrøres i
3 timer ved stuetemperatur i fortyndet saltsyre. Ved be-
handling med mættet natriumbicarbonat fås derefter bis[2-
30 methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethylpyridyl-5-methylthio]car-
bonat i et udbytte på 83% og med et smeltepunkt på 174-176°C.

EKSEMPEL 5Bis[2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethylpyridyl-5-methylthio]-
carbonat-----

- 5 Til 0,1 mol natriummethoxid i 150 ml ethanol sættes 0,1
mol 5-mercaptomethyl-2,2,8-trimethyl-4H-M-dioxino[4,5-c]-
pyridin. Efter 15 minutter fjernes ethanolen ved inddamp-
ning i vakuum. Til det dannede natriummercaptid sættes 0,05
mol diphenylcarbonat, og den dannede masse opvarmes på
10 dampbad i 1 time, hvorved der dannes bis[2,2,8-trimethyl-
4H-M-dioxino[4,5-c]pyridyl-5-methylthio]carbonat. Efter
afkøling til stuetemperatur tilsættes en blanding af ben-
zen/ether og fortyndet natriumhydroxid. Det organiske lag
fraskilles, vaskes grundigt med vand, tørres og inddampes,
15 hvorved fås bis[2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethylpyridyl-
5-methylthio]carbonat i et udbytte på 65% og med et smelte-
punkt på 173-175 °C.

EKSEMPEL 6Bis[2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethylpyridyl-5-methylthio]-
carbonat-----

- 20 Til 0,4 mol rødt mercurioxid, som suspenderes under kraf-
tig omrøring i 200 ml vand, sættes 0,22 mol bis(2,2,8-tri-
methyl-4H-M-dioxino[4,5-c]pyridyl-5-methylthio)thiocarbo-
nat i 100 ml eddikesyreanhydrid. Reaktionsblandingen omrø-
res ved stuetemperatur i 1 time og ekstraheres derefter
25 med ether/benzen (1:1). Det organiske lag fraskilles, vas-
kes med mættet natriumbicarbonat-opløsning, vand og tørres
over natriumsulfat til dannelselse af bis(2,2,8-trimethyl-4H-
M-dioxino[4,5-c]pyridyl-5-methylthio)-carbonat. Syrehydro-
lyse under de sædvanlige betingelser giver bis[2-methyl-3-
30 hydroxy-4-hydroxymethylpyridyl-5-methylthio)carbonat i et
udbytte på 20,2% og med et smeltepunkt på 174-176 °C.

I stedet kan isopropylidengruppen hydrolyseres først efterfulgt af oxidation af thiocarbonatgruppen til carbonatet til opnåelse af samme resultat.

EKSEMPEL 7

5 Bis[2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethylpyridyl-5-methylthio]-
carbonat

En blanding af 0,1 mol 2,2,8-trimethyl-4H-M-dioxino[4,5-c]-
pyridyl-5-methylthiocyanat og 5 ml svovlsyre opvarmes lang-
somt på dampbad. En kraftig udvikling af carbondioxid fin-
10 der sted. Efter at gasudviklingen er ophørt, hældes reak-
tionsblandingen på is, og der omrøres i 3 timer ved stue-
temperatur. Den dannede blanding hældes derefter i en blan-
ding af ether/benzen og overskud af natriumbicarbonatopløs-
ning. Det organiske lag fraskilles, vaskes grundigt med
15 vand, tørres og inddampes til dannelse af bis[2-methyl-3-
hydroxy-4-hydroxymethylpyridyl-5-methylthiol]carbonat.

Pharmakologisk rapport

Oral toxicitet.

Toxiciteten blev bestemt på mus ved oral indgift i for-
20 skellige doser og forskellige hjælpemidler, og LD₅₀ blev
bestemt eller skønnet. De opnåede resultater fremgår af
følgende tabel.

Prøveforbindelse: S,S'-bis-(3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-
methyl-5-pyridylmethyl)carbonodithioat.

25 Hjælpemiddel: 1% vandig methylcellulose.

LD₅₀ > 6850 mg/kg, skønnet.

Dosis mg/kg	Konc. %	Antal dyr	Antal døde	Bemærkninger
400	5	5	0	Ingen
600	5	5	0	
900	5	5	0	
1350	5	5	0	
2025	5	5	0	
3040	20	5	0	
4560	20	5	0	
6850	20	5	0	

Prøveforbindelse: S,S'-bis-(3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methyl-5-pyridylmethyl)-carbonodithioat-dihydrochlorid.

Hjælpemiddel: vand.

LD₅₀ 6910 (6080-7860) mg/kg, skønnet.

Dosis mg/kg	Konc. %	Antal dyr	Antal døde	Bemærkninger
5460	20	5	0	Efter omkring 10 minutters forløb blev der for alle koncentrationer iagttaget ataksi, bradypnea og klonisk konvulsion. Anden dag - ataksi, bradypnea og nedsat aktivitet. Død på 20 min, til 4 timer. En senere død på 5 til 6 dage.
7100	20	5	3	
9240	20	5	5	
12000	20	5	5	

Prøveforbindelse: S,S'-bis-(3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methyl-5-pyridylmethyl)-carbonodithioat-sulfat-hemihydrat.

Hjælpemiddel: 1% vandig methylcellulose.

LD₅₀ 8870 (7540-10400 mg/kg), skønnet..

5

Dosis mg/kg	Konc. %	Antal dyr	Antal døde	Bemærkninger
4450	20	5	0	Alle koncentrationer: bradypnea og nedsat aktivitet. 10000 mg/kg: ataksi, skælven og kloniske konvulsioner. Overlevende synes normale dagen efter lægemiddeladministrering. Død på 40 min. til 1,5 timer.
6670	20	5	0	
10000	20	5	4	

Prøveforbindelse: 5-mercaptopyridoxin-hydrochlorid.

Hjælpemiddel: vand ved pH 2,3.

Koncentration: 8%.

LD₅₀: 1250 mg/kg; 95%'s fiducialgrænser 1060-1480 mg/kg.

10

Aktivitet for mercaptoalkylpyridinderivater i lymphokin-induceret inflammation i marsvin.

15

Grupper på fire marsvin blev doseret p.o. med en forbindelse på tidspunktet nul i en koncentration på 30 mg/kg eller 90 mg/kg. Hvert dyr modtog en anden dosis lægemiddel 17 timer senere. En time efter den anden dosis lægemiddel blev hvert dyr intradermalt udsat for lymphokin, og størrelsen af erythema på injektionsstedet blev målt til tidspunktet 22 timer.

20

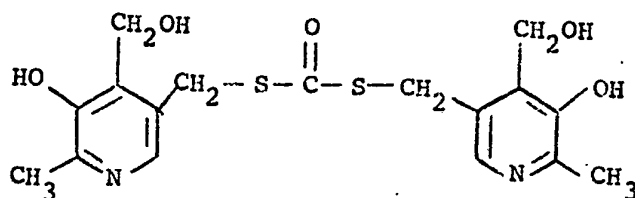
Resultater: Både sulfatet af S,S'-bis(3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methyl-5-pyridylmethyl)carbonothioat og dihydrochloridet deraf udviste aktivitet sammenlignelig med aktiviteten af 5-mercaptopyridoxin, men i en dosis på en tredjedel.

Behandling	Dosis mg/kg	Erythema- diameter, mm	Inhibering %	Aktivitet
Saltvand	-	11,1	-	-
5-mercaptopyridoxin	90	7,6	32	aktiv
S,S'-bis(3-hydroxy-4-hydroxy- 2-methyl-5-pyridylmethyl)- carbonodithioat-dihydrochlorid	30	7,2	36	aktiv
S,S'-bis(3-hydroxy-4- hydroxymethyl-2-methyl- 5-pyridylmethyl)carbono- dithioat-sulfat-hemihy- drat	30	7,5	34*	aktiv

* statistisk signifikans P 0,05

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af S,S'-bis-(3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methyl-5-pyridylmethyl)carbonodithioat med formlen:



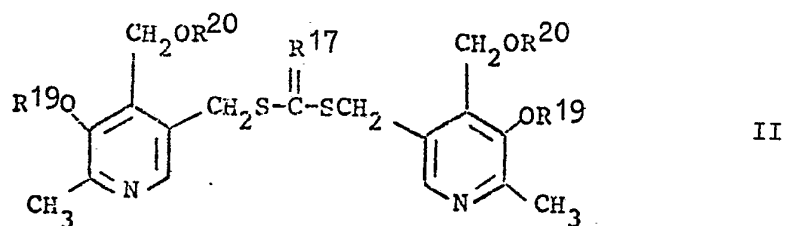
I

eller pharmaceutisk acceptable salte deraf,

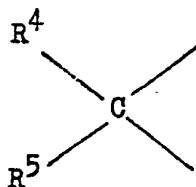
k e n d e t e g n e t ved,

a) at 5-mercaptopyridoxin behandles med p-nitrophenylchlorformiat eller phosgen, eller

b) at en forbindelse med formlen:

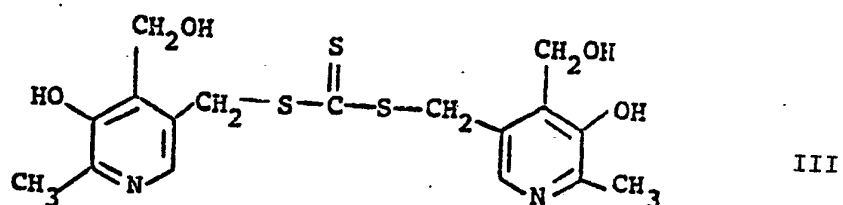


hydrolyseres, idet R^{19} og R^{20} er ens eller forskellige og er hydrogen eller en syrelabil beskyttende gruppe, eller R^{19} og R^{20} tilsammen repræsenterer en gruppe med formlen:

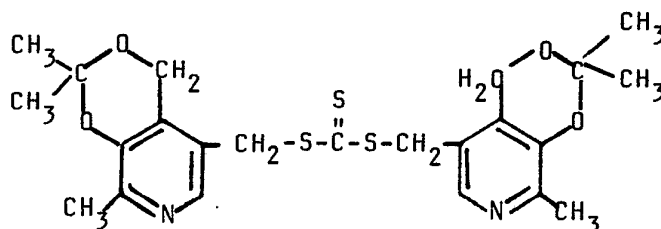


hvor R^4 og R^5 er ens eller forskellige og repræsenterer hydrogen, C_{1-3} alkyl eller phenyl, og R^{17} repræsenterer $=O$ eller $=N-R^{18}$, hvor R^{18} er hydrogen, phenyl eller C_{1-3} alkyl, idet, hvis R^{17} er $=O$, så er R^{19} og R^{20} ikke begge hydrogen, eller

c) at en forbindelse med formelen:

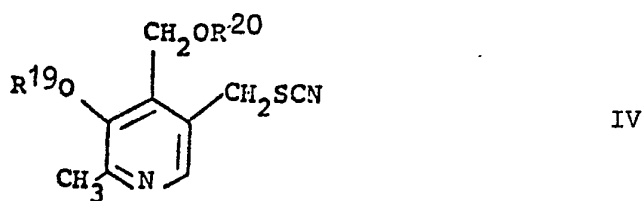


eller



oxideres, om nødvendigt efterfulgt af hydrolyse af dioxingruppen, eller

d) at en forbindelse med formlen:



behandles med en mineralsyre, hvorefter en ved fremgangsmåde a)-d) fremstillet forbindelse om ønsket overføres i et pharmaceutisk acceptabelt salt deraf.

Fremdragne publikationer:

Arzneimittel-Forschung, bind 11 (1961), side 922-929.