



**DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET**

(51) Int.Cl.³: **C 07 D 213/62**
C 07 D 213/89

(22) Indleveringsdag: 15 maj 1973

(41) Alm. tilgængelig: 16 nov 1973

(44) Fremlagt: 19 mar 1984

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: 15 maj 1972 JP 48371/72

(71) Ansøger: *SHIONOGI & CO. LTD.; Osaka, JP.

(72) Opfinder: **Ryozo *Maeda; JP, Katsumi *Hirose; JP.**

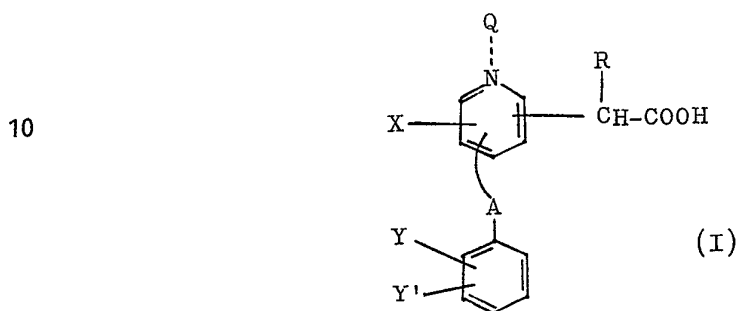
(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af pyridylleddikesyrederivater**

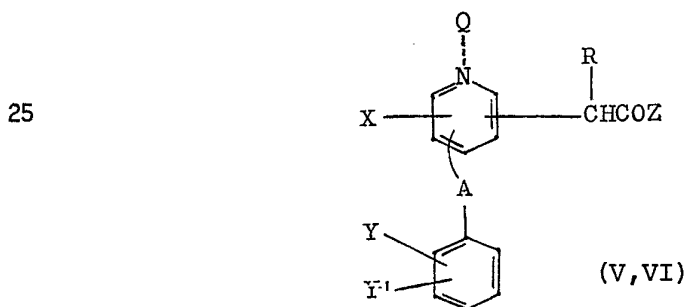
1
2
3
4
5
6
7

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte pyridyleddikesyrederivater, der er nyttige som anti-inflammatoriske, anti-rheumatiske, analgetiske eller anti-pyretiske midler.

05 Mere specielt angår opfindelsen en analogifremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den almene formel:

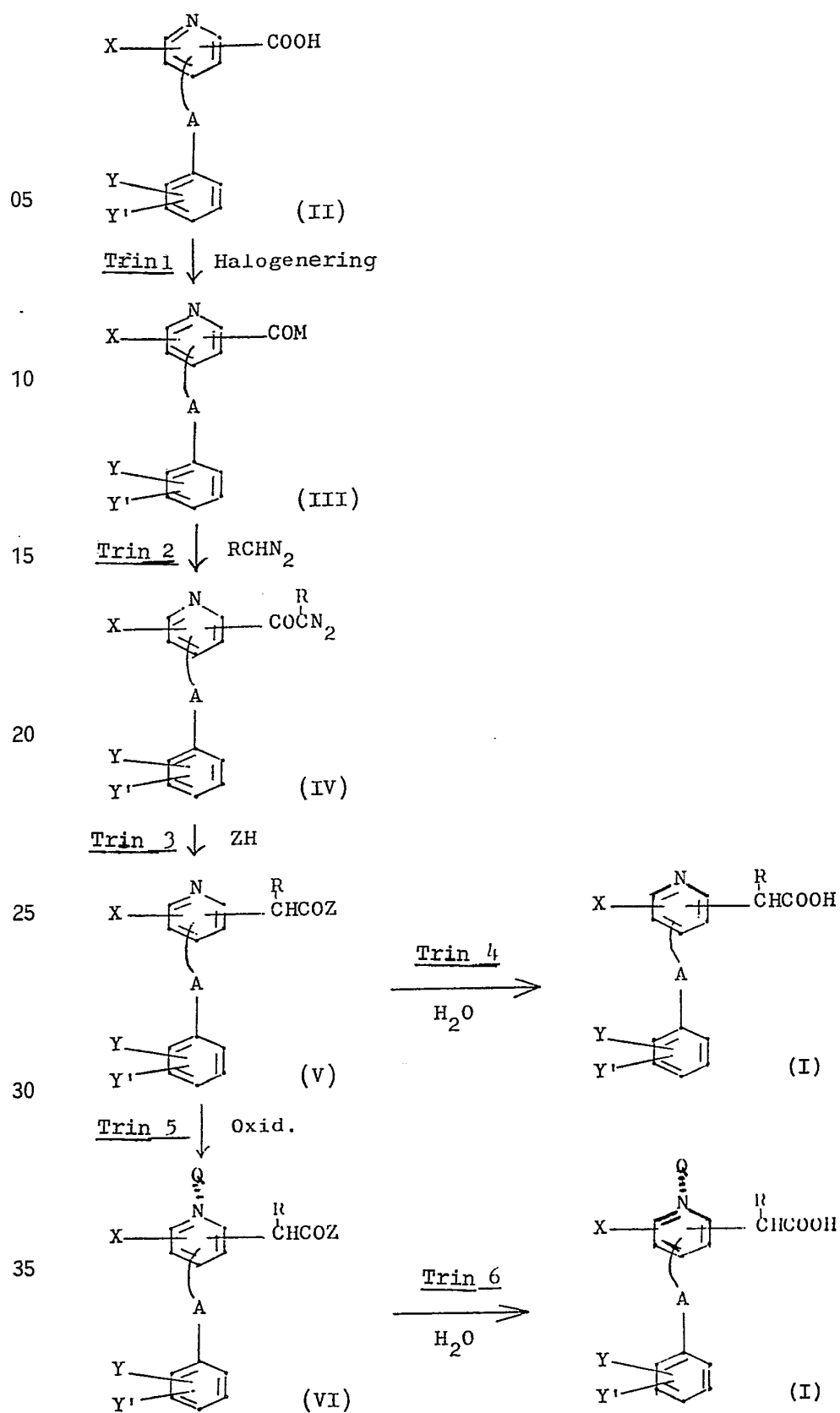


15 hvori X betegner hydrogen eller C_{1-8} alkyl, Y betegner hydrogen, halogen, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, cyano eller C_{2-9} alkoxycarbonylamino, Y' betegner hydrogen eller C_{1-8} alkyl, R betegner hydrogen eller C_{1-4} alkyl, A betegner et oxygenatom eller et svovlatom, og Q
20 betegner et eventuelt tilstedeværende oxygenatom, eller alkalimetall- eller jordalkalimetalsalte deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man hydrolyserer en forbindelse med den almene formel



30 hvori Z betegner C_{1-8} alkoxy, C_{7-18} aralkyloxy eller anilino, og X, Y, Y' , Q, A og R har de ovenfor anførte betydninger, hvorefter en fremstillet forbindelse om ønsket omdannes til et alkalimetall- eller jordalkalimetalsalt deraf.

35 Fremstillingen af udgangsmaterialer og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er nærmere belyst i følgende reaktionsskema:



05 hvor M betegner et halogenatom (fx. chlor, brom), og Z betegner en alkoxygruppe med 1-8 carbonatomer (fx. methoxy, ethoxy, propoxy, n-butoxy), en aralkyloxygruppe med 7-18 carbonatomer (fx. benzyloxy, phenethyloxy) eller en anilinogruppe, og X, Y, Y', Q, R og A har hver især den ovenfor angivne betydning. Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse omfatter trin 4 og 6.

10 Carboxyforbindelsen (II), hvorfra der udgås, kan fremstilles ved hydrolysering af esteren eller nitrilet, som svarer hertil, eller ved anvendelse af oxidation af en methylgruppe. Det er fx. kendt, at 2-phenoxyisonikotinsyre fremstilles ved oxidation af 2-phenoxy- γ -picolin.

15 Første trin kan udføres ved behandling af udgangscarboxyforbindelsen (II) med halogeneringsmiddel. Eksempler på halogeneringsmidler er thionylchlorid, phosphortrichlorid, phosphoroxychlorid, phosphorpentachlorid og phosphortribromid. Omsætningen kan udføres under tilstedeværelse eller fravær af et inert opløsningsmiddel (fx. carbontetrachlorid, chloroform) ved stuetemperatur eller under opvarmning eller afkøling. En katalysator, såsom dimethylformamid, kan om nødvendigt tilsættes. Efter afslutning af omsætningen kan reaktionsblandingen om ønsket behandles med en base (fx. pyridin, triethylamin, dimethylanilin).

25 Andet trin kan udføres ved omsætning af den ovenfor fremkomne carbonylhalogenidforbindelse (III) med en diazoalkan (fx. diazomethan, diazoethan, diazopropan, diazoisobutan). Omsætningen kan i almindelighed udføres under tilstedeværelse af et inert opløsningsmiddel, såsom en ether (fx. diethylether, tetrahydrofuran, diglym), et carbonhydrid (fx. benzen, toluen, n-hexan), et halogencarbonhydrid (fx. chloroform, carbontetrachlorid, methylenchlorid), dimethylformamid eller en blanding heraf under afkøling eller ved stuetemperatur, eller om nødvendigt under forsigtig opvarmning.

30 Tredje trin kan udføres ved omsætning af den ovenfor fremkomne diazoalkanoylforbindelse (IV) med en alkohol (fx. methanol, ethanol, isopropanol, n-amylalkohol, benzylalkohol, phenethylalkohol) eller anilin. Denne omsætning kan udføres under tilstedeværelse eller fravær af en katalysator, såsom sølv (fx. som en kombination af sølvbenzoat og triethylamin) eller sølvoxid, eller under bestråling

med ultra-violet lys og med eller uden et inert opløsningsmiddel (fx. γ -kollidin, dioxan, tetrahydrofuran, diglym, dimethylformamid, dimethylsulfoxid eller en blanding af to eller flere heraf) ved stuetemperatur eller under opvarmning.

- 05 Fjerde trin kan udføres ved hydrolysering af esteren eller anilidforbindelsen (V), som fremkom ovenfor. Hydrolysen kan udføres ved behandling med en syre, såsom en uorganisk syre (fx. saltsyre, svovlsyre, brombrinte) eller en organisk syre (fx. eddikesyre) eller et alkali (fx. alkalihydroxid, alkalicarbonat, alkalihydrogencarbonat),
10 fortrinsvis alkoholisk alkalihydroxid (fx. ethanol/kaliumhydroxid) ved stuetemperatur eller under opvarmning.

- Femte trin kan udføres ved oxidation af esteren (V), som fremkom ved tredje trin, med hydrogenperoxid eller en persyre (fx. pereddikesyre, perbenzoesyre, m-chlorperbenzoesyre). Omsætningen
15 kan udføres i et inert opløsningsmiddel (fx. methanol, eddikesyre, chloroform, methylenchlorid) ved stuetemperatur eller under afkøling eller opvarmning. På denne måde fås N-oxidforbindelsen (VI).

- Sjette trin kan udføres ved hydrolyse af N-oxidforbindelsen (VI), som fremkom ovenfor. Hydrolysen kan udføres ved behandling
20 med en syre, såsom en uorganisk syre (fx. saltsyre, svovlsyre, brombrinte) eller en organisk syre (fx. eddikesyre) eller et alkali (fx. alkalihydroxid, alkalicarbonat, alkalihydrogencarbonat), fortrinsvis alkoholisk alkalihydroxid (fx. ethanol/kaliumhydroxid) ved stuetemperatur eller under opvarmning.

- 25 De således fremkomne substituerede eddikesyrederivater (I) kan omdannes til deres passende alkalimetalsalt (fx. natriumsalt, kaliumsalt) eller jordalkalimetalsalt (fx. calciumsalt, magnesiumsalt, bariumsalt) på normal vis i overensstemmelse med de krav, der stilles til separation, rensning eller formulering.

- 30 Disse substituerede eddikesyrederivater (I) eller deres salte er nyttige som anti-inflammatoriske, anti-rheumatiske, analgetiske eller anti-pyretiske midler. For visse af de omhandlede substituerede eddikesyrederivater (I) vises i den efterfølgende tabel I den anti-erytematiske aktivitet (ED_{50} mg/kg), anti-ødem aktiviteten (ED_{30} mg/kg) og den akutte toxicitet (LD_{50} mg/kg):
35

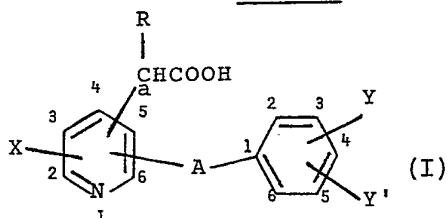
Tabel I

Forbindelse	Anti-erytematisk aktivitet (marsvin oralt) ED ₅₀ mg/kg	Anti-ødem aktivitet (rotter oralt) ED ₅₀ mg/kg	Akut toxicitet (mus oralt) LD ₅₀ mg/kg
Aspirin	79	48	1998
Phenylbutazon	26	48	1414
Calcium bis[2-(2- phenoxy-5-pyridyl)- propionat]	21	8	1645
Calcium bis[2-(2- phenoxy-4-pyridyl)- propionat]	47	16	2248
2-(2-p-chlorphenoxy- 5-pyridyl)-propionsyre	19	6,5	1153

Fodnote: Den anti-erytematiske aktivitet konstateredes med Wilhelms fremgangsmåde (Wilhelmi, G., (1949), Schweiz. Med. Wehnschr., 79, 577). Anti-ødem aktiviteten konstateredes med Benitz fremgangsmåde (Benitz, K.F. et al., (1963), Arch. Int. Pharmacodyn., 144, 185-195). Toxiciteten afprøvedes ved oral administrering af forsøgsforbindelsen til mus.

Endvidere viser tabel II den anti-inflammatoriske aktivitet og den akutte toxicitet for en række forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen sammenlignet med phenylbutazon. Den anti-inflammatoriske aktivitet blev bestemt som anti-ødem aktiviteten ved anvendelse af en vandig opløsning af 1% carrageenin (0,05 ml) som et phlogistisk middel. 30 minutter efter oral administrering af hhv. 10 mg/kg, 25 mg/kg og 50 mg/kg af en testforbindelse injiceredes det phlogistiske middel subkutan i plantar-delen af en rottepote. Opsvulmningsvoluminet målt 3 timer efter carrageenin og inhiberingsprocenten bestemtes ved at beregne forholdet mellem ødemvoluminet af den behandlede fod i forhold til den ubehandlede fod. Den akutte toxicitet bestemtes ved anvendelse af en gruppe på 10 mus af DS-stamme for hver dosis. LD₅₀-værdien efter 72 timer fra oral administrering af en testforbindelse bestemtes.

Tabel II



	Forb. Nr.							Inhiberingsprocent			LD ₅₀ (mg/kg)
		X	a	R	A	Y	Y'	Dosis (mg/kg)			
								50	25	10	
10	P.B.							35,9	10,8		1413,5
	1	H	4	H	2-O	4-Cl	H	40,8	30,7		>1500P
	2	H	4	Me	2-O	4-Cl	H	60,7	40,3		1000P
	3	H	4	Me	2-O	H	H	57,0	37,4		>1500P
15	4	H	4	H	2-O	3-Cl	H	36,5	12,9		>1500P
	5	H	4	Me	2-O	2-Cl	H	41,2	2,6		>1500P
	6	H	4	Me	2-O	3-Cl	H	42,6	28,5		1150P
	7	H	5	Me	2-O	H	H		74,1	40,4	>1500P
	8	H	5	Me	2-O	4-Cl	H	56	56,2	30,6	750P
20	9	H	6	Me	2-O	H	H		36,7	12,3	1250P
	10	H	6	Me	2-O	4-Cl	H		41,9	16,9	>1500P
	11	H	4	Me	2-O	4-Me	H	46,3	31	23,4	>1500P
	12	H	5	Me	2-S	H	H	69,8	41,6	21,9	1000P
	13	H	5	Me	2-O	4-Me	H	51,5	19,7		1250P
25	14	H	4	Me	2-S	4-Cl	H	42,6	20,0		1500P
	15	H	4	Me	2-S	H	H	39,0	10,0		1500P
	16	H	4	Et	2-O	4-Cl	H		34,0	14,7	1250P
	17	H	5	H	2-O	4-Cl	H		57,0	9,5	750P
	18	H	5	Me	2-O	3-Cl	H		40,3	3,4	>1500P
30	19	H	4	Me	2-O	4-CN	H		49,5	17,1	>1500P
	20	H	5	H	2-O	H H	H	48,7	36,1	14,1	1000P
	21	H	4	Me	2-O	4-NHCOOEt	H		46,8	0	>1500P
	22	H	5	Me	2-O	4-Br	H		52,7	12,2	1500P
	23	H	5	Me	3-O	H	H		66,0	36,4	750P
35	24	4-ME	5	Me	2-O	H	H		42,0	20,5	>1500P
	25	6-Me	5	Me	2-O	H	H		53,4	20,8	1250P
	26	H	5	Me	2-O	2-Me	3-Me		54,3	26	1250P
	27	H	5	Me	2-O	2-Cl	H		39,2	27,2	>1500P

	28	H	5	Me	2-O	2-Me	H	65,8	36,9	>1500P
	29	H	5	Me	2-O	3-Me	H	48,1	22,4	>1500P
	30	H	5	Me	2-O	3-Me	4-Me	41,8	34,6 8,0	>1500P
	31	H	3	Me	4-O	H	H	42,2		-
05	32*	H	5	Me	2-O	H	H	34,2	39,4 26,2	>1500
	33	H	5	Me	2-O	3-MeO	H	36,7	30,9	1250

Note: a: den med eddikesyreresten substituerede stilling af pyridinringen

10 P.B.: phenylbutazon

*: forbindelsen er N-oxid

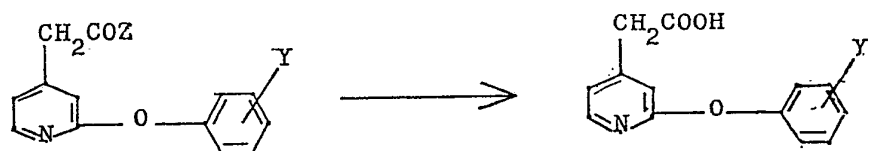
P: formodet LD₅₀-værdi

15 Produkterne (I) er nyttige ved behandling af forskellige reumatiske lidelser, inflammationer, feber og smertefulde tilstande i ren form eller i kombination med en fast eller flydende farmaceutisk excipient. Praktiske eksempler på egnede farmaceutiske præparater af produkterne (I) er tabletter, kapsler, piller, granulater, pulvere eller suppositorier. I almindelighed er doseringen for disse produkter (I) mellem 1 og 1/10 af den praktiske dosering for phenylbutazon. Præparater indeholdende produkterne (I) kan doseres i enheder egnet til en enkelt daglig terapeutisk dosis i mindre enheder til flere doser eller i større enheder til opdeling i enkelte doser.

25 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler.

Eksempel 1-4

30 Til 5% kaliumhydroxid/ethanol opløsning sættes det nedenfor angivne udgangsmateriale (V), og den resulterende blanding omrøres ved stuetemperatur i 2 timer. Reaktionsblandingen indampes under reduceret tryk til fjernelse af opløsningsmidlet. Resanen opløses i en lille smule vand, gøres sur med saltsyre og de udfældede krystaller filtreres til opnåelse af det tilsvarende, angivne produkt. De side 2 angivne udgangsmaterialer og mellemprodukter er tilsvarende betegnet (II), (III), (IV) og (V)



Eksempel	II	III	IV	V	I
nr.	Y	smp.	smp.(IR)	Smp.	Z Smp.(IR) smp. IR
1	H	248	69-70	87-88d	Eto 58-59 93-94d 1730
2	4-Cl	236-7	46-47	129-130d	Eto 50-51 152-153d 1730 Nu
05 3	3-Cl	235	1773	64-65d	Bzo 1745 CCl 123-124d 1720 Chl
4	2-Cl	232-4	1770 CCl	84-85d	Bzo 1745 CCl 133-134d 1720 Chl

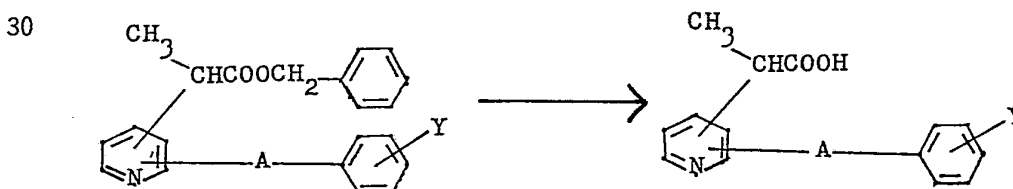
Fodnote: Betegnelserne har følgende betydning: smp., ($^{\circ}\text{C}$); IR infrarødt absorptionsspektrum (cm^{-1}); Eto. ethoxygruppe; Bzo, benzyloxygruppe; Nu, Nujol; CCl, carbontetrachlorid; Chl, chloroform; d, dekomponeringspunkt (hver tegn har i det følgende samme betydning som ovenfor).

På analog måde opnås følgende forbindelser:

- 15 2-(2-p-chlorphenoxy-5-pyridyl)eddikesyre, smp. $116-117^{\circ}\text{C}$;
 2-(2-phenoxy-5-pyridyl)eddikesyre, smp. $83,5-85^{\circ}\text{C}$, og
 2-[2-(2,3-xylyloxy)-5-pyridyl]eddikesyre, smp. $120-121^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 5-21

20 Det nedenfor angivne materiale opløses i en blanding af 30% vandig kaliumhydroxid (18 ml) og methanol (18 ml) og opløsningen henstår ved stuetemperatur i 1 time. Reaktionsblandingen indampes til fjernelse af methanol. Remanensen opløses i en lille smule vand. Det vandige lag indstilles på pH 3 med saltsyre og rystes med ether.
 25 Etherlaget afdampes til fjernelse af opløsningsmidlet og til dannelse af det tilsvarende, angivne produkt. De side 2 angivne udgangsmaterialer og mellemprodukter er tilsvarende betegnet (II), (III) og (IV).



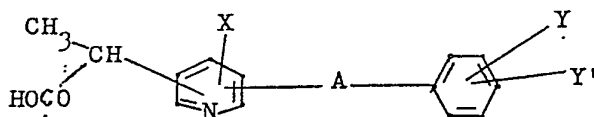
	Eks. nr.	Stilling af COOH	A	Y	II smp.	III smp. eller IR	IV smp. eller IR	I smp.	IR
05	5	4	2-O	4-Cl	236-237	46-47	117-8d	119-120d	1720 CHI
	6	4	2-O	3-Cl	233-235	1773 CCl	2070, 1633 CCl	84-85d	1735 Nu
	7	4	2-O	2-Cl	232-234	90-91	78 -75,5d	107,5 -108,5d	1720CHI
10	8	4	2-O	H	248	69-70	47-49d	98-99d	1720 CHI
	9	3	2-O	H	181-182	89-91	104d	94-95	1715 -1720 Nu
	10	3	2-O	4-Cl	157-158	63-65	2060 1615 CCl	110-111	1720 Nu
15	11	3	6-O	H	166-167	1777 CCl	2070 CCl	92-93	1698 Nu
	12	3	6-O	4-Cl	170-171	1781 CCl	75-76d	114-115	1715 Nu
	13	2	6-O	H	103-104	1770 CCl	80-80,5d	135-136 Ca	1590 Nu
20	14	2	6-O	4-Cl	117-118	67-70	65-66d	80-81d	1765 1720 Nu
	15	4	2-O	4-Met	235-236	1775 CCl	103-103,5d	129-130d	1715 Nu
	16	4	2-O	4-Me	256-257	60-62	105,5 -106,5d	101-102d	1725 Nu
25	17	4	2-S	H	255	1775 CCl	2070 1630 CCl	140-141 Ca	1570 Nu
	18	4	2-S	4-Cl	254-255	1770 CCl	80-81d	64-65 Al	1590 Nu
	19	3	6-O	4-Met	174-175	1778 CCl	2060 1630 1615 CCl	155 Ca	1585 Nu
30	20	3	6-O	4-Me	158-160	1178 CCl	2060 1630 1615 CCl	98-99	1700 Nu
	21	3	6-S	H	162-163	76-77	2060 1625 1610	114,5- 115,5	1697 Nu
	35						CCl		

Fodnote: d, dekomponeringspunkt ($^{\circ}\text{C}$); Al, aluminiumsalt; Ca, calciumsalt; Met, methoxygruppe; Me, methylgruppe.

Eksempel 22-46

Omsætningerne udføres som i eksempel 5-21, hvorved der fås følgende produkter:

05



10

nr.	Eks.	Stilling af CH ₃ CHCOOH	X	A	Y	Produkt	
						Y'	smp. (°C)
15	22	3	H	6-O	3-Cl	H	106-7
	23	4	H	2-O	4-CN	H	105-6d
	24	3	H	6-S	4-Cl	H	150 Ca
	25	4	H	2-O	4-NH-	H	136-7d
20	COOC ₂ H ₅						
	26	3	H	6-O	4-Br	H	119-120
	27	3	H	6-O	4-CN	H	120-1
	28	3	H	5-O	H	H	135-135,5
	29	3	4-Me	6-O	H	H	135-6
	30	3	2-Me	6-O	H	H	92-3
25	31	3	H	6-O	2-Me	3-Me	116-7
	32	3	H	6-O	2-Cl	H	96-7
	33	3	H	6-O	2-Me	H	65-7
	34	3	H	6-O	3-Me	H	81-2
	35	3	H	6-O	3-Me	5-Me	120-1
30	36	3	H	6-O	3-Me	4-Me	90-1
	37	3	H	4-O	H	H	145-6
	38	3	H	6-O	4-i-Bu	H	77-8
	39	4	H	2-O	2-Me	3-Me	86-7d
	40	3	5-Me	6-O	H	H	107-8
35	41	3	H	6-O	2-Me	5-Me	195 def.
	42	3	H	6-O	2-Me	4-Me	189 def. Ca
	43	3	H	6-O	2-Me	6-Me	202 def. Ca

44	4	H	2-O	3-Me	4-Me 123-4d
45	4	H	2-O	3-Me	5-Me 103-4d
46	3	H	6-O	3-Met	H 69,5-70,5

05 Fodnote: def. betyder "deformation".

Eksempel 47-48

På samme måde som i eksempel 5-21 fås følgende produkter:

- 10 2-(2-p-chlorphenoxy-4-pyridyl)-n-smørsyre, smp. 92-93⁰C;
 2-(2-p-chlorphenoxy-5-pyridyl)-n-smørsyre, aluminiumkompleks,
 smp. 236⁰C.

Eksempel 49

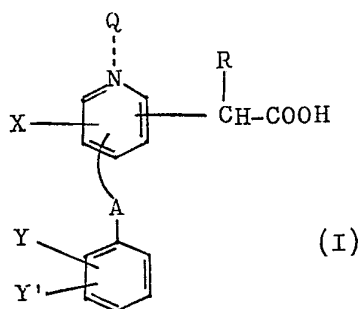
- 15 Ved behandling af ethyl 2-(2-phenoxy-4-pyridyl)propionat-N-oxid med en blanding af 20% vandig kaliumhydroxid og 95% ethanol ved stuetemperatur i 2 timer fås 2-(2-phenoxy-4-pyridyl)propion-syre-N-oxid, smp. 100-101⁰C (dekomponering).

PATENTKRAV

Analogifremgangsmåde til fremstilling af pyridyleddikesyre-derivater med den almene formel:

05

10

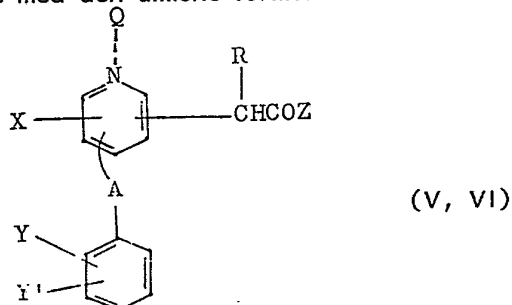


15

hvor X betegner hydrogen eller C_{1-8} alkyl, Y betegner hydrogen, halogen, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, cyano eller C_{2-9} alkoxycarbonylamino, Y' betegner hydrogen eller C_{1-8} alkyl, R betegner hydrogen eller C_{1-4} alkyl, A betegner et oxygenatom eller et svovlatom, og Q betegner et eventuelt tilstedeværende oxygenatom, eller alkalimetaller eller jordalkalimetalsalte deraf, KENDETEGNET ved, at man hydrolyserer en forbindelse med den almene formel

20

25



30

hvor Z betegner C_{1-8} alkoxy, C_{7-18} aralkyloxy eller anilino, og X, Y, Y' , A, Q og R har de ovenfor anførte betydninger, hvorefter en fremstillet forbindelse om ønsket omdannes til et alkalimetaller eller jordalkalimetalsalt deraf.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 1209/71 (patent nr. 139673)

DK patent nr. 119877

US patenter nr. 3381015, 3449349.