



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 133713

(51) Int. Cl.² C 07 D 213/75

(21) Patentsøknad nr. 2193/71

(22) Inngitt 10.06.71

(23) Løpedag 11.11.70

(62) Avdelt fra søknad nr. 4294/70

(41) Alment tilgjengelig fra 13.05.71

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 08.03.76

(30) Prioritet begjært 12.11.69, 11.06.70, USA, nr. 876058, 45547

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive pyridonforbindelser.

(71)(73) Søker/Patenthaver
MERCK & CO., INC.,
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, N.J.,
USA.

(72) Oppfinner
WITZEL, BRUCE EDWARD, Westfield, N.J.,
SHEN, TSUNG-Ying, Westfield, N.J.,
GRAHAM, PATRICIA MCCLOSKEY, Mountainside, N.J.,
CLARK, ROBERT LONG, Woodbridge, N.J.,
PESSOLANO, ARSENIO ALESSANDRO, Colonia, N.J.,
USA.

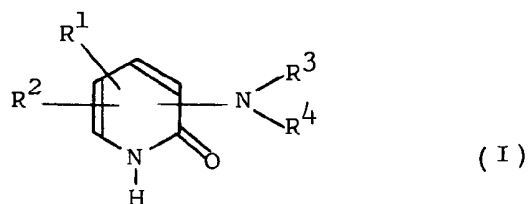
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner
BRD off. skrift nr. 1810822 s. 51-58
Chem. Abstracts 69 35891^c (1968).

133713

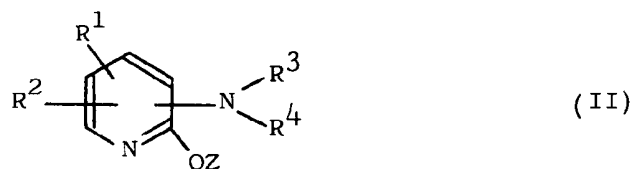
Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av aminosubstituerte pyridoner som er nyttige ved behandling av inflammasjon, og som også oppviser potent analgetisk og antipyretisk aktivitet.

De nye antiinflammatoriske pyridoner som fremstilles ifølge oppfinnelsen, har følgende strukturformel:



hvor R^1 er lavere alkyl, R^2 er hydrogen eller lavere alkyl, R^3 er lavere alkyl, og R^4 er eventuelt halogen-substituert lavere alkanoyl.

Forbindelsene med formel I fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at en ether med formelen:



hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er som ovenfor angitt, og Z er lavere alkyl, spaltes.

133713

2

Fra US patent nr. 3.355.278 er kjent halogenerte pyridoner som er nyttige i herbicide preparater. Forbindelsene ifølge patentet er forskjellige fra foreliggende forbindelser som ikke inneholder halogensubstituenten på ringen. Fra Chemical Abstracts 69, 35891t (1968), er kjent difenylsubstituerte pyridoner. Disse forbindelser kommer ikke under foreliggende oppfinnelse, idet fremgangsmåteforbindelsene ikke har aromatiske grupper bundet direkte på pyridonringen. Tysk offentliggjørelsesskrift 1.810.822 angår arylsubstituerte pyridoner som ikke faller innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse, da forbindelsene har arylgrupper bundet direkte til pyridonringen i motsetning til fremgangsmåteforbindelsene som har en eventuelt halogensubstituert lavere alkanoyl-lavere alkylaminingruppe bundet til pyridonringen. Skjønt forbindelsene ifølge det tyske offentliggjørelsesskrift oppviser analgetisk og antiinflammatorisk aktivitet, er de ikke så virksomme som fremgangsmåteforbindelsene.

De substituerte pyridoner som fremstilles ved foreliggende fremgangsmåte, har en høy grad av antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk aktivitet. De er verdifulle ved behandling av arthritiske og dermatologiske lidelser eller lignende tilstander som er responsive overfor antiinflammatoriske droger. I alminne-

lighet er de egnet for meget forskjellige tilstander hvor ett eller flere av symptomene på inflammasjon, feber og smerte gir seg uttrykk. Innbefattet i denne kategori er sykdommer som rheumatoid arthritis, osteoarthritis, gikt, smittsom arthritis og rheumatisk feber. Som nevnt ovenfor, har fremgangsmåteforbindelsene også en nyttig grad av analgetisk og antipyretisk aktivitet.

For disse formål kan fremgangsmåteforbindelsene administreres oralt, lokalt, parenteralt, ved inhaleringsspray eller rektalt i formuleringer inneholdende konvensjonelle ikke-giftige farmasøytisk godtagbare bærere, hjelpestoffer og væsker. Uttrykket parenteralt er her anvendt for å innbefatte subcutane injeksjoner, intravenøs, intramuskulær, intrasternal injeksjon eller infusjonsmetoder. Foruten til behandling av varmblodige dyr som mus, rotter, hester, hunder, katter, etc., er fremgangsmåteforbindelsene virksomme ved behandling av mennesker.

De farmasøytiske preparater inneholdende den aktive bestanddel kan være i en form egnet for oral anvendelse, f.eks. som tabletter, pastiller, vandige eller oljesuspensjoner, dispergerbare pulvere eller korn, emulsjoner, hårde eller myke kapsler eller siruper eller eliksirer.

Doser av størrelsesorden 10 mg - 7 g pr. dag er nyttige ved behandling av ovennevnte tilstander. Eksempelvis behandles inflammasjon effektivt, og antipyretisk og analgetisk aktivitet gir seg tilkjenne ved administrasjon av fra 0,3 - 100 mg fremgangsmåteforbindelse pr. kg legemsvekt pr. dag. Dagsdoser på fortrinnsvis fra 2 mg til 50 mg pr. kg legemsvekt, og særlig fra 4 mg til 20 mg/kg gir meget effektive resultater.

Mengden av aktiv bestanddel som kan kombineres med bærer-materialene for å få en enkelt doseringsform, vil variere avhengig av verten som skal behandles og den spesielle administrasjonsmåte som anvendes. Eksempelvis kan en formulering beregnet på oral administrasjon til mennesker inneholde fra 5 mg - 5 g aktiv forbindelse sammen med en passende og bekvem mengde bærermateriale som kan variere fra 5 - 95% av totalpreparatet. Doseenhetsformer vil i alminnelighet inneholde mellom 25 mg til 500 mg aktiv bestanddel.

Det spesielle doseringsnivå for en spesiell pasient vil imidlertid være avhengig av en rekke faktorer innbefattende aktiviteten av den spesielle forbindelse som anvendes, alderen, legemsvekten, den alminnelige helsetilstand, kjønn, diett, administra-

133713

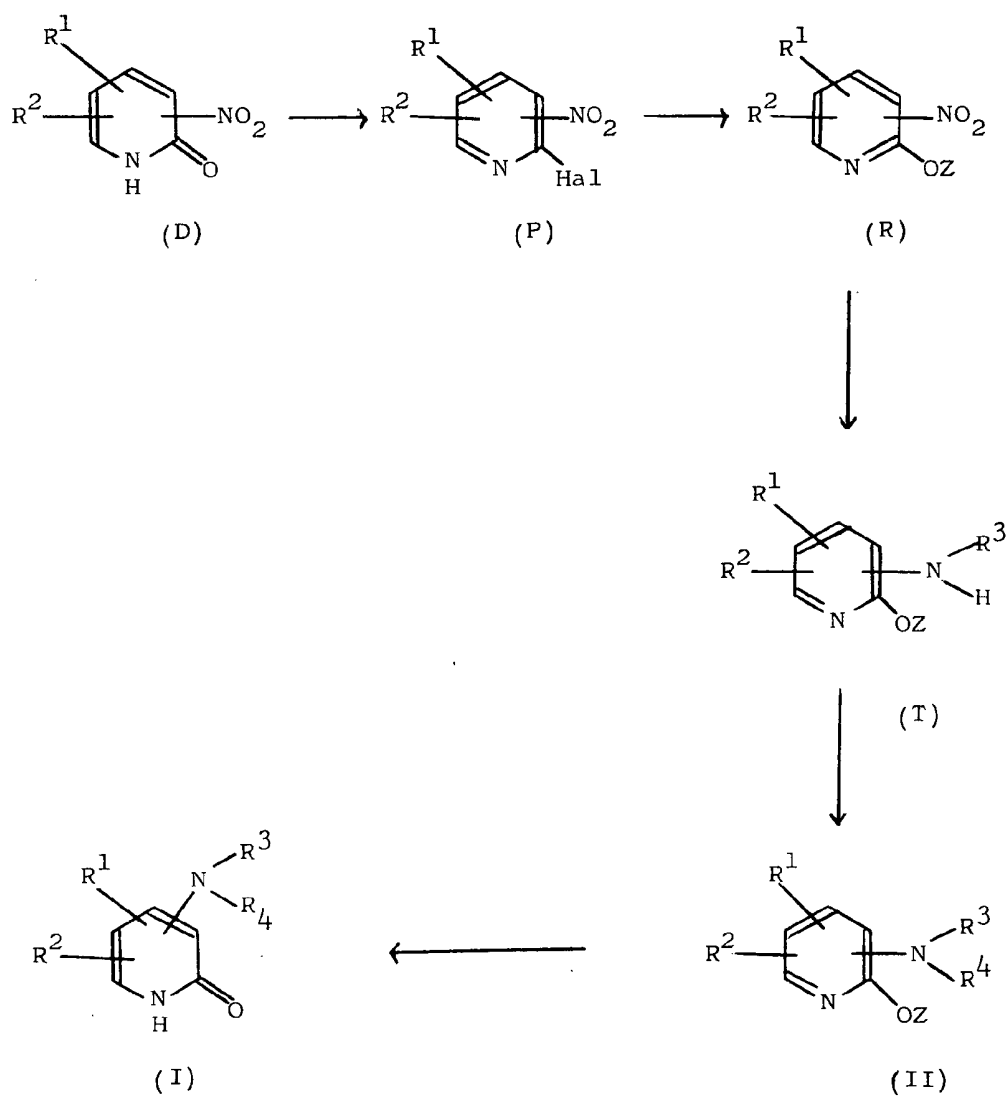
4

sjonstid, administrasjonsvei, utskillelseshastighet, drogekombinasjon og alvorligheten av den spesielle lidelse som undergår behandling.

PROSESSKJEMA

Enol-etherne av pyridonene kan fremstilles ad en rekke alternative veier innbefattende alkylering med diazoalkaner, alkylering eller arylering av sølvsaltene og erstatning i et halogenpyridin med et alkoxyd.

Eksempelvis fremstilles et 2-halogennitropyridin (P) ved halogenering av nitropyridonet (D). Omsetning med et metallalkoxyd gir nitropyridinet med formel (R). Reduserende alkylering av (R) gir enoletterne (T). N-acylering av aminet under anvendelse av f.eks. syreanhydridet, gir det acylsubstituerte amin med formelen (Q). Spaltning av etherne (Q) fører til dannelse av de tilsvarende pyridoner (W).

PROSESSKJEMA

R¹, R², R³, R⁴ og Z er som ovenfor angitt.

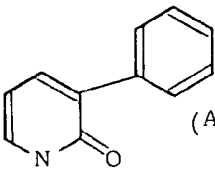
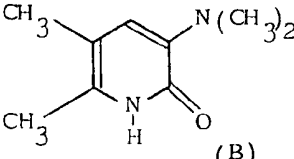
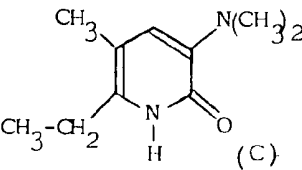
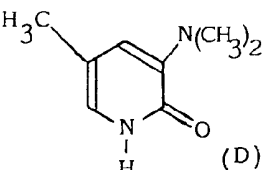
133713

6

Ved edema-prøven (Carrageenan-Induced Foot Inflammation. Winter, C. A., Risley, E. A. and Nuss, G. W.: Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. Proc. Soc. Exp. Biol. 111: 544-547, 1962) injiseres 0,05 ml 1%-ig oppløsning av carrageenin i plantarvevene på baklabben av en rotte. Top-edema utvikles i løpet av 3 - 4 timer og inhiberes ved behandling av dyrene med en enkelt oral dose av forsøksforbindelsen 1 time før injeksjonen. Volumet av labben til et blekkmerke på skinnet over den laterale malleolus måles straks etter injeksjonen og 3 timer senere. Kontrolldyrene får injisert samme volum rent springvann. Den %-vise inhibering av edema beregnes. Forbindelser som inhiberer svellingen med minst 20% ved en dose på 30 mg/kg, anses som aktive.

Analgesia-prøven (Winter, C. A. and Flataker, L.: Reaction thresholds to pressure in edematous hind paws of rats and responses to analgesic drugs. J. Pharmacol. Exper. Therap. 150: 165-171, 1965) er et mål for smerterespons-terskelverdien overfor trykk utøvet på baklabben av en hunrotte med et luftdrevet stempel, og angir det stempeltrykk på edemalabben hhv. den normale labb, som frembringer et "pip" fra rotten. Smerterespons-terskelverdien hos rotter bare behandlet med medium er i området 11 - 17 mm Hg for den inflammerte labb og 29 - 31 mm Hg for den normale labb.

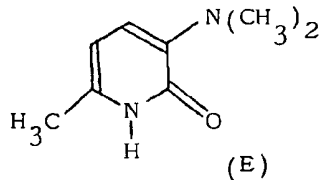
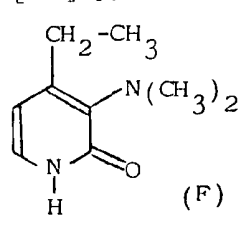
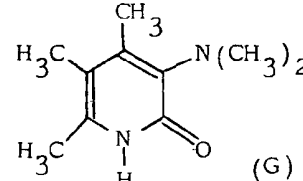
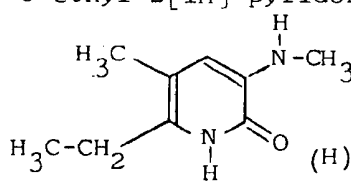
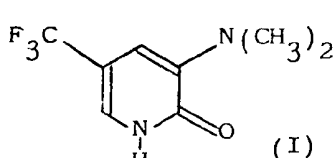
Forsøksresultater

<u>Forbindelse</u>	<u>Edema</u>		<u>Analgesia</u>	
	<u>Dose (mg/kg)</u>	<u>% inhi- bering</u>	<u>Dose (mg/kg)</u>	<u>mm Hg</u>
3-fenyl-2-[1H]- pyridon	3,3 10 30 90	16(3x) 30(3x) 33(5x) 41	32 64 128	19/29 37/32 26/29, 59/36
 (A)				
(DOS 1.810.822)				
3-dimethylamino- 5,6-dimethyl- 2[1H]-pyridon	10 30 90	29(2x) 47(3x) 81	2 5 8 10 16 32 64	13/35 17/39 29/35 22/37 27/33(2x) 47/33(2x) 44/35(2x)
 (B)				
3-dimethylamino- 5-methyl-6-ethyl- 2[1H]-pyridon	3,3 10 30 90	14(7x) 31(7x) 39(8x) 77	32 64 128	22/38 39/50 47/48
 (C)				
3-dimethylamino- 5-methyl-2[1H]- pyridon	1,1 3,3 10 30 90	14 27(3x) 37(3x) 44(2x) 54	30 128	26/30 40/33
 (D)				

133713

8

Forsøksresultater (forts.)

<u>Forbindelse</u>	<u>Edema</u>		<u>Analgesia</u>	
	<u>Dose (mg/kg)</u>	<u>% inhi- bering</u>	<u>Dose (mg/kg)</u>	<u>mm Hg</u>
3-dimethylamino-6-methyl-2[1H]-pyridon	3,3 10,0 30 90	16 (6x) 24 (8x) 38 (9x) 60	90	18/29
 (E)				
3-dimethylamino-4-ethyl-2[1H]-pyridon	10 30 90	39 (2x) 43 (3x) 65	32 64 128	24/37 33/34 55/77
 (F)				
3-dimethylamino-4,5,6-trimethyl-2[1H]-pyridon	10 30 90	12 33 (5x) 52	32 64 128	18/31 33/40 25/34
 (G)				
3-methylamino-5-methyl-6-ethyl-2[1H]-pyridon	10 30	38 55 (2x)		
 (H)				
3-dimethylamino-5-trifluormethyl-2[1H]-pyridon	3,3 10 30	31 (2x) 46 (3x) 54		
 (I)				

Den første forbindelse (A) er sammenligningsforbindelsen som er representativ for DOS 1.810.822, og har en arylgruppe bundet direkte til pyridonringen. Forbindelsene (B) - (I) er nær beslektet med fremgangsmåteforbindelsene idet de har en mono- eller dimethylaminogruppe foruten andre substituenten på pyridonringen, mens fremgangsmåteforbindelsene har en eventuelt halogensubstituert lavere alkanoyl-lavere alkylaminogruppe bundet til pyridonringen. Forsøkene viser således at en aminosubstituent gir mere virksomme forbindelser enn en arylsubstituent på pyridonet.

Av tabellen fremgår at forbindelsene A, B, D og G var virksomme til å heve smertereaksjonsterskelverdien i den inflammerte, men ikke i den normale labb hos rotter, mens forbindelsene C og F var virksomme til å heve smerteterskelen i begge labber. Ovennevnte forbindelser ville således ha analgetiske egenskaper. Forbindelsen E hevet ikke smerteterskelen særlig hverken i den inflammerte eller den normale labb hos rotter, hvilket tyder på mangel på analgetisk aktivitet ved det undersøkte dosenivå.

Av tabellen fremgår videre at forbindelsene (B) - (I) alle er sterkere antiinflammatorisk aktive enn sammenligningsforbindelsen (A).

Eksempel

Fremstilling av 3-[(N-methyl)-2-klor-acetamido]-6-ethyl-5-methyl-2[1H]-pyridon

Til en blanding av 0,02 mol 5-[(N-methyl)-2-klor-acetamido]-2-ethyl-6-methoxy-3-picolin i 50 ml metylenklorid ved -78°C tilsettes 2,0 ml borttribromid dråpevis i løpet av 1 minutt, og den erholdte blanding tillates å oppvarmes langsomt til værelsetemperatur og omrøres over natten. Ytterligere 100 ml metylenklorid tilsettes fulgt av 7 ml metanol dråpevis, blandingen fordeles mellom vann- ytterligere metylenklorid, det vandige skikt gjøres alkalisk med fortynnet natriumbicarbonatoppløsning og skiktene skilles. Det vandige skikt reekstraheres en gang med friskt metylenklorid, og de forenede organiske skikt tørres, til 3-[(N-methyl)-2-klor-acetamido]-6-ethyl-5-methyl-2[1H]-pyridon, smp. $159 - 160^{\circ}\text{C}$.

133713

10

Fremstilling av utgangsmaterialer

Fremstilling av 3-nitro-5-methyl-2-methoxypyridin

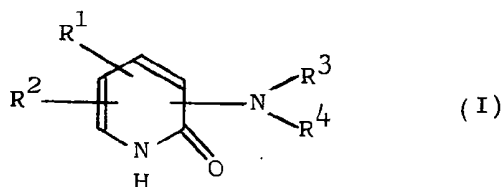
A. En blanding av 0,04 mol 3-nitro-5-methyl-2-[1H]-pyridon, 0,02 mol fosforpentaklorid og 20 ml fosforoxyklorid oppvarmes på dampkjegle i 3 timer. Blandingen avkjøles så, tilsettes til 100 ml knust is og filtreres, hvorved man får 2-klor-3-nitro-5-methylpyridin med smeltepunkt 45 - 46,5°C.

B. Klorpyridinet fra A og methanolisk natriummethoxyd (fra 1,1 g natrium og 50 ml methanol) kokes sammen under tilbakesløp i 12 timer, filtreres, filtratet inndampes i vakuum, og residuet taes opp i kloroform, kloroformen vaskes med vann, tørres og inndampes i vakuum, hvorved man får 3-nitro-5-methyl-2-methoxypyridin med smeltepunkt 72 - 74°C (petrolether).

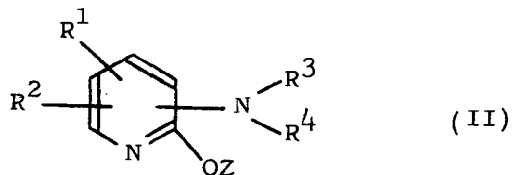
Når natriummethoxyd i ethanol, natrium-n-propoxyd i propanol, etc. anvendes istedenfor natriummethoxyd, fåes den tilsvarende 2-alkoxyforbindelse. Diazoalkaner kan også anvendes for å danne O-alkyletherne.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formelen:



hvor R¹ er lavere alkyl, R² er hydrogen eller lavere alkyl, R³ er lavere alkyl, og R⁴ er eventuelt halogen-substituert lavere alkanoyl, k a r a k t e r i s e r t v e d at en ether med formelen:



hvor R¹, R², R³ og R⁴ er som ovenfor angitt, og Z er lavere alkyl, spaltes.