(19) DANMARK

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **160500 B**

(21) Patentansøgning nr.: **1881/83**

(22) Indleveringsdag: **27 apr 1983**

(41) Alm. tilgængelig: **06 nov 1983**

(44) Fremlagt: **18 mar 1991**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **05 maj 1982 DE 3216843**

(51) Int.Cl.[5] **C 07 D 401/12**
C 07 D 213/32
C 07 D 413/12
C 07 D 487/04

(71) Ansøger: **Ludwig *Heumann & Co. GMBH; Heideloffstr. 18-28; D-8500 Nuernberg, DE**

(72) Opfinder: **Helmut *Schickaneder; DE, Heidrun *Engler; DE, Istvan *Szelenyi; DE**

(74) Fuldmægtig: **Firmaet Chas. Hude**

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-thiomethylpyridinderivater

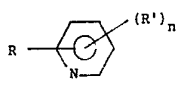
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 540/75 (DK pat.nr. 141122), 1511/78 (DK pat.nr. 150510
EP pat. nr. 1279
DE off.g.skrift nr. 1804450, 1906952, 2516331, 2716125
GB off.g.skrift nr. 2038825, 2069493, 2082580
GB pat. nr. 1406882, 1434405
Andre publikationer. Chemical Abstract, vol 93, nr. 71730u
" " " 71, " 112863f
" " " 71, " 91479t
" " " 61, " 8218a
" " " 59, " 7478g,h
" " " 59, " 7479a,b
" " " 58, " 4574f
" " " 57, " 9845i

(57) Sammendrag:

1881-83

Der beskrives thiomethylpyridinderivater med bronchosekretolytisk og mukolytisk virkning med den almene formel I



(I)

hvor R er en i 2-, 3- eller 4-stilling i pyridinringen bundet gruppe med den almene formel II

Q - S - CH_2- (II)

hvor Q er en substitueret eller usubstitueret arylgruppe eller en 5- eller 6-leddet heterocyklisk gruppe, der eventuelt kan bære en eller flere substituenter,og/eller som kan være kondenseret med en eventuelt substitueret phenylgruppe eller en eventuelt substitueret heterocyklisk gruppe, R' er en lavere alkylgruppe, et halogenatom eller en aminoalkylgruppe, n har værdien 0 til 4, samt deres terapeutisk anvendelige syreadditionssalte. De hidtil ukendte forbindelser udmærker sig ved en overraskende aktivitet sammenlignet med kendte forbindelser, såsom ambroxol.

DK 160500 B

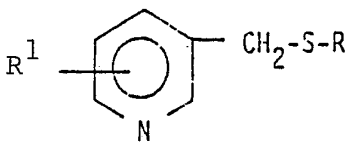
Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte thiomethylpyridinderivater.

De hidtil ukendte forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen udmærker sig overraskende ved en høj bronchosekretolytisk og mukolytisk virkning, som kan udnyttes terapeutisk.

Som bekendt er viskositetsformindskelsen af sputum med lægemidler et vigtigt terapeutisk mål ved behandling af akutte og kroniske bronchialsygdomme (f.eks. infektioner af luftvejene, astmatiske vanskeligheder, obstruktive sygdomme og lignende). Til disse sygdomsbilleder kendes lægemidler af forskellig art. De adskiller sig ved deres lokale eller systemiske virkning. Til den lokalt virksomme lægemiddelgruppe hører blandt andet N-acetylcystein. Til de systemisk virkende repræsentanter - og et i bronchialsygdommes terapi etableret bronchosekretolytikum - hører f.eks. ambroxol, dvs. trans-4-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-aminocyklohexanol. Denne forbindelse beskrives f.eks. i DE-PS 1.593.579.

Det er den foreliggende opfindelses opgave at stille hidtil ukendte bronchosekretolytisk og mukolytisk virkende forbindelser til rådighed, hvis orale og parenterale virkning er væsentligt forbedret sammenlignet med anerkendte gode virksomme stoffer med samme virkningsretning, f.eks. ambroxol.

Denne opgave løses med den foreliggende opfindelse, som angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-thiomethylpyridinderivater med den almene formel

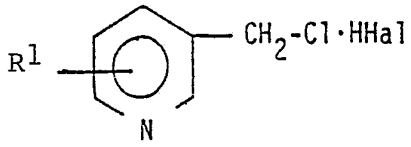


hvor R er gruppen 2-pyrimidinyl, 2-(4-methylpyrimidinyl), 2-(4,6-dimethylpyrimidinyl), 4-tolyl, 4-chlorphenyl, 2-(1-methylmidazolyl), 2-(4,5-diphenyloxazolyl) eller 4-(1H-pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidinyl, og R^1 er et hydrogenatom eller en i 2-

eller 6-stilling værende methyl- eller chlorrest, samt deres terapeutisk anvendelige syreadditionssalte, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man omsætter et thiolat med den almene formel

R-SMe III

hvor R har den ovennævnte betydning, og Me er et alkalimetalatom, med et picolylchlorid-hydrohalogenid med den almene formel



hvori R^1 er som ovenfor defineret, og Hal er et halogenatom, i vandig vandig alkoholisk alkalihydroxidopløsning, idet alkalihydroxidet foreligger i overskud over den støkiometriske mængde, og eventuelt omdanner den således fremkomne frie base til et terapeutisk anvendeligt syreadditionssalt.

Forbindelserne med den almene formel I danner let syreadditionssalte, f.eks. mono-, di- og triadditionssalte, f.eks. hydrochlorider, hydrobromider, sulfater, acetater, maleater, fumarater, oxalater, succinater og embonater.

Omsætningen finder sted i vandig alkoholisk alkalihydroxidopløsning, idet alkalihydroxidet foreligger i overskud over den støkiometriske mængde, fortrinsvis i mindst den dobbeltækvimolære mængde. Som vandig alkoholisk opløsning kan der fortrinsvis være tale om en vandig ethanolisk opløsning. Som alkalihydroxid foretrækkes natriumhydroxid. Ved omsætningen går man hensigtsmæssigt frem på den måde, at man opløser thiolater af den almene formel III ved 0 til 5°C i vandige alkoholiske alkalihydroxidopløsninger og derefter bringer i omsætning med den ækvimolære mængde af picolylchlorid-hydrohalogenidforbindelsen opløst i vandig alkoholisk, fortrinsvis vandig ethanolisk, opløsning i 2 til 6 timer, fortrinsvis 4 timer ved stuetemperatur.

På grund af det anvendte støkiometriske overskud af alkalihydroxidet fås den frie base, som derpå på sædvanlig måde ved omsætning med en farmaceutisk anvendelig syre kan omdannes til et terapeutisk anvendeligt salt.

Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen udmærker sig ved en overraskende forbedret bronchosekretolytisk og mukolytisk virkning, således at de kan doseres til terapien i væsentligt mindre mængder end kendte virksomme stoffer.

Farmaceutiske præparater indeholdende de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan anvendes til alle arter af bronchialsygdomme, f.eks. akutte og kroniske luftvejssygdomme, til efterbehandling af kirurgiske indgreb i luftvejene samt til alle processer, hvor en flydengørelse af bronchialslimen er ønskelig.

De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser indgives fortrinsvis oralt. Sædvanligvis er den orale daglige dosis 0,01 til 0,2 g, fortrinsvis 0,02 til 0,1 g, som kan indgives i en eller flere daglige doser. I det enkelte tilfælde kan det eventuelt være nødvendigt at afvige fra de nævnte mængder, nemlig i afhængighed af individuelle forhold overfor det virksomme stof eller arten af dets præparat og tidspunktet eller intervallet, hvor indgiften sker. Således findes der f.eks. tilfælde, hvor man kan klare sig med mindre end den ovennævnte mindstemængde, medens den nævnte øvre grænse i andre tilfælde må overskrides. Hvis det drejer sig om indgift af større mængder, kan det anbefales at fordele disse i flere enkeltdoser gennem dagen.

Til oral indgift kan det virksomme stof f.eks. formuleres som kapsler, der fremstilles ved sædvanlige foranstaltninger med farmaceutisk anvendelige hjælpestoffer, f.eks. bindemidler (såsom forgelatineret majsstivelse, polyvinylpyrrolidon eller hydroxypropylmethylcellulose), fyldstoffer (såsom lactose, mikrokrystallinsk cellulose eller calciumphosphat), smøremidler, såsom magniumstearat, talk eller kiselsyre),

sprængmidler, f.eks. kartoffelstivelse eller natriumstivelse-glycolat) eller befugtningsmidler (f.eks. natriumlauryl=sulfat. Kapslerne kan overtrækkes på i og for sig kendte måder. Flydende præparater til oral indgift eller til direkte inddrypning kan f.eks. have form af opløsninger, sirupper eller suspensioner, eller de kan være tørre produkter til rekonstitution med vand eller en anden egnet bærer før brugen. Sådanne flydende præparater kan fremstilles ved sædvanlige foranstaltninger med farmaceutiske anvendelige additiver, f.eks. suspenderingsmidler (såsom sorbitsirup. methyl=cellulose eller hydrerede spiselige fedtstoffer), emulgerings midler (f.eks. lecithin eller akaciegummie, ikke-vandige bærere (f.eks. mandelolie, olieagtige estere eller konserveringsmidler, f.eks.methyl- eller propyl-p-hydroxybenzoat eller sorbinsyre).

Til buccal indgift kan præparaterne være i form af tabletter eller sugepastiller, der formuleres på sædvanlig måde.

Forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen kan formuleres til parenteral indgift ved injektion eller infusion. Præparater til injektion kan foreligge i enhedsdosisform, f.eks. i ampuller eller i beholdere med flere doser sammen med et tilsat konserveringsstof. Præparaterne kan også have sådanne former som suspensioner, opløsninger eller emulsioner i olieagtige eller vandige bærere, og de kan indeholde formuleringsmidler, såsom suspenderings-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmidler. Alternativt kan det virksomme stof også foreligge i pulverform til rekonstitution med en egnet bærer, f.eks. sterilt pyrogenfrit vand før brugen.

Til indgift ved inhalering afgives forbindelsen fremstillet ifølge opfindelsen hensigtsmæssigt i form af en aerosol fra en under tryk stående pakning eller forstøvere under anvendelse af et egnet drivmiddel, f.eks. dichlordifluormethan, trichlorfluormethan, dichlortetrafluorethan, carbondioxid eller en anden egnet gas. Hvis det drejer sig om en under tryk stående aerosol, kan enhedsdosen bestemmes på den måde, at der haves en ventil til afgivelse af en doseret mængde.

Farmakologiske undersøgelser har vist, at de ifølge opfindelsen fremstillede thiomethylpyridinderivater sammenlignet med det kendte produkt ambroxol har overlegne bronchosekretolytiske og mykolytiske egenskaber. I enkeltheder blev udført følgende undersøgelser:

1. Farmakodynamik

1.1. Sekretstimulerende virkning

Bronchosekretolytisk virksomme forbindelser fremmer den tracheale udskillelse af phenolrødt (Chronic Bronchitis Research Group, Chinese Medical Journal 3 : 259, 1977). Stigningen i den tracheale phenolrød-udskillelse er et mål for den bronchosekretolytiske virkning. Denne virkning af de undersøgte stoffer blev undersøgt efter oral indgift til vågne mus. De i tabel I anførte ED_{50}-værdier blev beregnet ved hjælp af regressionskurven. Som det vil ses af tabellen, var 2-(pyridyl-3-methylthio)-pyrimidin-hydrochlorid og 2-(pyridyl-3-methylthio)-1-methyl-imidazoldihydrochlorid de stærkest virksomme. Deres virkning til fremme af phenolrødt-udskillelsen var ca. 160 gange stærkere end virkningen af det kendte bronchosekretolytikum ambroxol.

Tabel I

Forbindelse	ED_{50} (mg/kg)
Eks. 1	1,5
" 2	10
" 3	12
" 4	10
" 5	6
" 6	100
" 7	20
" 8	5
" 9	1,5
" 10	5
" 11	10
Ambroxol (sammenligning)	250

1.2. Muko-sekretolytisk virkning på hund

På narkotiserede hunde af blandet race blev bronchialslim udtaget umiddelbart før og 1 time efter intravenøs indgift af de undersøgte stoffer ved hjælp af et bronchoskop og optaget i phosphatstødpude. Efter dialysering og frysetørring blev slimprøverne optaget i 0,1M Tris-stødpude (pH 7) (slutkoncentration 1% w/v). Målingen af viskositet skete i et rotationsviskosimeter (Firma Contraves, Stuttgart).

Som det vil ses af tabel 2, bevirkede det kendte broncho-sekretolytikum ambroxol et tydeligt fald i viskositeten af den bronchiale slim. Den på vægtbasis beregnede identiske mængde af 2-(pyridyl-3-methylthio)-pyrimidin-hydrochlorid sænkede viskositeten af den bronchiale slim endnu tydligere.

T a b e l II

Forbindelse	Dosis og applikationsform	Viskositet mPa x s	
		Før indgift	1 time efter indgift
Kontrol (0,9% NaCl)	i.v.	4,2 (3,6-4,8)	4,8 (4,4-5,2
Eksempel 1	10 mg/kg i.v.	3,9 (3,2-4,5)	1,2 (1,0-1,4)
Ambroxol	10 mg/kg i.v.	3,8 (3,6-4,0)	2,3 (1,4-3,2)

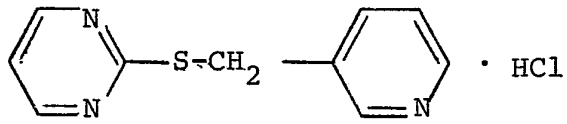
2. Toksiskologiske resultater

Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen udviser ved akutte forsøg en lav oral toksicitet. Således fandtes en LD_{50}-værdi for 2-(pyridyl-3-methylthio)-pyrimidin-hydrochlorid på 1156 mg/kg p.o. hos mus. Under identiske betingelser viste ambroxol sig som lidt mindre toksisk (LD_{50} : 2720 mg/kg p.o. ifølge Püschmann m.fl. Arnz. Forsch. 28 : 889, 1978).

Opfindelsen belyses af eksemplerne.

Eksempel 1

Fremstilling af 2-(pyridyl-3-methylthio)-pyrimidin-hydrochlorid



Til en opløsning af 11,2 g (0,1 mol) 2-mercaptopyrimidin i 250 ml ethanol dryppes ved 0°C 8,4 g (0,21 mol) natriumhydroxid opløst i 120 ml vand. Derefter tilsættes langsomt 16,4 g (0,1 mol) 3-picolylchlorid-hydrochlorid opløst i 100 ml vand, og der omrøres i 4 timer ved stuetemperatur. Reaktionsopløsningen inddampes, optages i 500 ml ether, den organiske fase vaskes tre gange med hver 100 ml vand, der tørres over natriumsulfat, frafiltreres, og filtratet inddampes i vakuum. Det fremkomne faste stof, som udgør basen, omkrystalliseres af hexan.

Farveløse krystaller med smp. 53-54°C,
R_f = 0,5 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1), udbytte 9,14 g (45%).

$C_{10}H_9N_3S$ (203) Beregnet : C, 59,09; H, 4,46; N, 20,67; S, 15,77;
Fundet : C, 59,20; H, 4,47; N, 20,65; S, 15,73.

^{1}H-NMR-spektrum
($CDCl_3$) : δ = 4,40 (s) (-SCH_2-)2 H,
7,0 (t) (aromatisk-H) 1 H,
7,20 (m) (aromatisk-H) 1 H,
7,80 (d) (aromatisk-H) 1 H,
8,53 (m) (aromatisk-H) 3 H,
8,73 (s) (aromatisk-H) 1 H ppm.

Fremstillingen af hydrochloridet sker ved til en etherisk opløsning af 2-(pyridyl-3-methylthio)-pyrimidin at sætte en ækvimolær 10% ethanolisk HCl-opløsning. Derved fremkommer

hydrochloridet analyserent.

Farveløse krystaller med smp. 134-135°C,
R_f = 0,85 (CH_2Cl_2/MeOH, 8/2, NH_3-dampe), udbytte (kvantitativt.

$C_{10}H_{10}ClN_3S$ (240) Beregnet : C, 50,10; H, 4,20; N, 17,53; S, 13,37;
Fundet : C, 50,18; H, 4,10; N, 17,45; S, 13,36.

^{1}H-NMR-spektrum
(D_2O) : δ = 5,03 (s) (-S-CH_2) 2 H,
7,70 (t) (aromatisk-H) 1 H,
8,43 (m) (aromatisk-H) 1 H,
9,03 (d) (aromatisk-H) 2 H,
9,13 (t) (aromatisk-H) 2 H,
9,37 (s) (aromatisk-H) 1 H ppm.

Eksempel 1a

Fremstilling af 2-(pyridyl-3-methylthio)-pyrimidin-succinat

Fremstillingen af succinatet sker ved til en ethanolisk opløsning af 2-(pyridyl-3-methylthio)-pyrimidin at sætte en ækvimolær ethanolisk ravsyreopløsning. Efter inddampning af reaktionsopløsningen fremkommer succinatet analyserent.

Farveløse krystaller med smp. 98°C
R_f = 0,78 (CH_2Cl_2/MeOH 8:2 NH_3-dampe),
udbytte (kvantitativt).

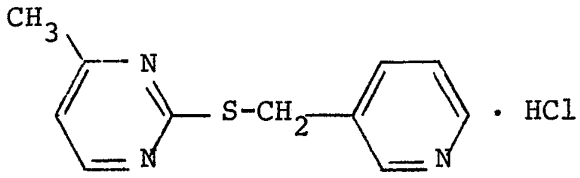
$C_{14}H_{15}N_3O_4S$ (321) Beregnet : C, 52,33; H, 4,71; N, 13,08; S, 9,98
Fundet : C, 52,31; H, 4,78; N, 13,06; S, 9,92

^{1}H-NMR-spektrum

(d_6-DMSO) : δ = 2,20 (s) ($-CH_2-CH_2-$) 4 H,
4,43 (s) ($S-CH_2$) 2 H,
7,27 (t) (aromatisk-H) 1 H,
7,37 (m) (aromatisk-H) 1 H,
7,87 (d) (aromatisk-H) 1 H,
8,47 (d) (aromatisk-H) 1 H,
8,67 (m) (aromatisk-H) 3 H ppm.

Eksempel 2

Fremstilling af 2-(pyridyl-3-methylthio)-4-methylpyrimidin-hydrochlorid



Fremstillingen sker analogt med eksempel 1 af 2-mercapto-4-methylpyrimidin og 3-picolylchlorid-hydrochlorid.

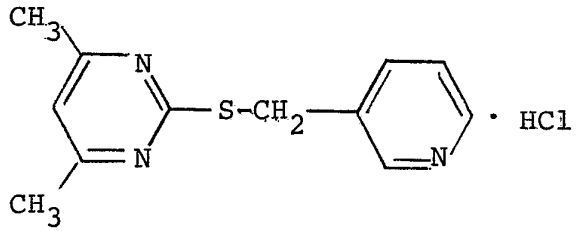
Farveløse krystaller med smp. 154°C,
R_f = 0,8 (CH_2Cl_2/MeOH, 8/2, NH_3-dampe), udbytte 10,9 g (43%).

$C_{11}H_{12}ClN_3S$ (254) Beregnet : C, 52,07; H, 4,77; N, 16,56; S, 12,63
Fundet : C, 52,18; H, 4,81; N, 16,58; S, 12,55.

^{1}H-NMR-spektrum
(D_2O) : δ = 2,80 (2) (CH_3) 3 H,
4,93 (s) ($S-CH_2$) 2 H,
7,43 (d) (aromatisk-H) 1 H,
8,47 (t) (aromatisk-H) 1 H,
8,73 (d) (aromatisk-H) 1 H,
9,17 (m) (aromatisk-H) 2 H,
9,47 (s) (aromatisk-H) 1 H ppm.

Eksempel 3

Fremstilling af 2-(pyridyl-3-methylthio)-4,6-dimethylpyrimidin-hydrochlorid



Fremstillingen sker analogt med eksempel 1 af 4,6-dimethyl-2-mercaptopyrimidin og 3-picolylchlorid-hydrochlorid.

Farveløse krystaller med smp. 155-156°C,
R_f = 0,8 (CH_2Cl_2/MeOH, 8/2, NH_3-dampe), udbytte 10,2 g (38%).

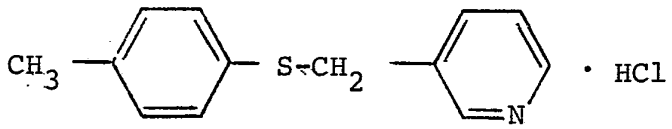
$C_{12}H_{14}ClN_3S$ (268) Beregnet : C, 53,83; H, 5,27; N, 15,69; S 11,97

Fundet : C, 52,70; H, 5,37; N, 15,70; S, 11,93.

^{1}H-NMR-spektrum
(D_2O) : δ = 2,73 (s) (2 x CH_3) 6 H,
4,90 (s) (S-CH_2) 2 H,
7,20 (s) (aromatisk-H), 1 H
8,43 (t) (aromatisk-H), 1 H,
8,83 (d) (aromatisk-H), 2 H,
9,13 (s) (aromatisk-H), 1 H ppm.

Eksempel 4

Fremstilling af 4-tolyl-3-methylthiopyridin-hydrochlorid



Fremstillingen sker analogt med eksempel 1 af p-methylthio-phenol og 3-picolylchlorid-hydrochlorid.

Farveløse krystaller med smp. 148-149°C,
R_f = 0,71 (MeOH / NH_3-dampe), udbytte 11,8 g (47%).

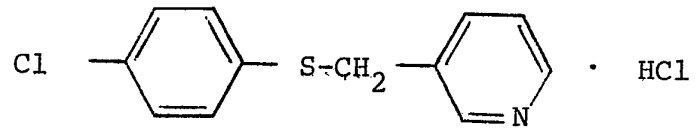
$C_{13}H_{14}ClNS$ (252) Beregnet: C, 62,02; H, 5,61; N, 5,56

Fundet : C, 62,08; H, 5,55; N, 5,61.

^{1}H-NMR-spektrum
(D_2O) : δ = 2,57 (s) (-CH_3) 3 H,
4,67 (s) (S-CH_2) 2 H,
7,47 (s) (aromatisk-H) 4 H,
8,17-9,24 (m) (aromatisk-H) 4 H ppm.

Eksempel 5

Fremstilling af 4-chlorphenyl-3-methylthiopyridin-hydrochlorid



Fremstillingen sker analogt med eksempel 1 af 4-chlorthiophenol og 3-picolylchlorid-hydrochlorid.

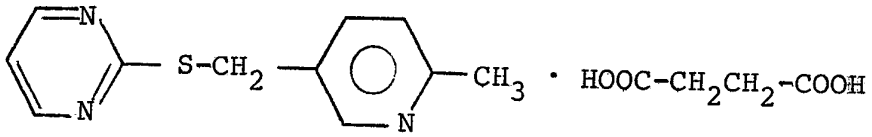
Farveløse krystaller med smp. 152-153°C,
R_f = 0,58 (MeOH / NH_3-dampe), udbytte 18,5 g (68%).

$C_{12}H_{11}Cl_2NS$ (272) Beregnet: C, 52,95; H, 4,07; N, 5,15
Fundet : C, 52,95; H, 4,10; N, 5,32.

^{1}H-NMR-spektrum
(D_2O) : δ = 4,73 (s) ($S-CH_2$) 2 H,
7,47 (s) (aromatisk-H) 4 H,
8,20-9,30 (m) (aromatisk-H) 4 H ppm.

Eksempel 6

Fremstilling af 2-(pyridyl-6-methyl-3-methylthio)-pyrimidin-succinat



Fremstillingen sker analogt med eksempel 1 af 2-mercapto-pyrimidin og 6-methyl-3-picolylchlorid-hydrochlorid.

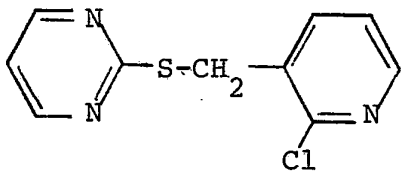
Farveløse krystaller med smp. 110-111°C,
R_f = 0,63 (CH_2Cl_2 / MeOH, 95/5, NH_3-dampe), udbytte 12,4 g (37%).

$C_{15}H_{17}N_3O_4S$ (335) Beregnet: C, 53,72; H, 5,11; N, 12,53
Fundet : C, 53,63; H, 5,19; N, 12,48.

^{1}H-NMR-spektrum
(d_6-DMSO) : δ = 2,43 (s) ($-CH_2-CH_2-$) ($-CH_3$) 7 H,
4,40 (s) ($S-CH_2$) 2 H,
7,10-7,33 (m) (aromatisk-H) 2 H,
7,77 (d) (aromatisk-H) 1 H,
8,50 (s) (aromatisk-H) 1 H,
8,67 (d) (aromatisk-H) 2 H ppm.

Eksempel 7

Fremstilling af 2-(pyridyl-2-chlor-3-methylthio)pyrimidin



Fremstillingen sker analogt med eksempel 1 af 2-mercaptopyrimidin og 2-chlor-3-picolylchlorid-hydrochlorid.

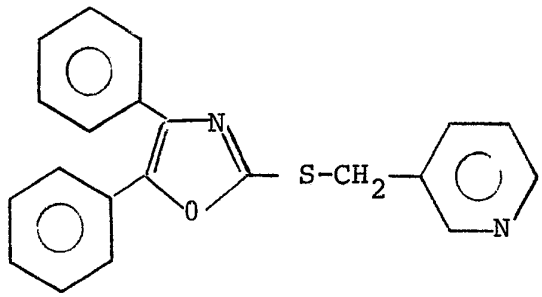
Farveløse krystaller med smp. 96-97°C,
R_f = 0,69 (CH_2Cl_2 / MeOH, 9/1), udbytte 5,1 g (64%).

$C_{10}H_8ClN_3S$ (238).

^{1}H-NMR-spektrum
($CDCl_3$) : δ = 4,50 (s) ($S-CH_2$) 2 H,
6,97 (t) (aromatisk-H) 1 H,
7,13 (dd) (aromatisk-H) 1 H,
7,90 (d) (aromatisk-H) 1 H,
8,23 (d) (aromatisk-H) 1 H,
8,50 (d) (aromatisk-H) 2 H ppm.

Eksempel 8

Fremstilling af 2-(pyridyl-3-methylthio)-4,5-diphenyloxazol-hydrochlorid



Fremstillingen sker analogt med eksempel 1 af 2-mercapto-4,5-diphenyloxazol og 3-picolylchlorid-hydrochlorid.

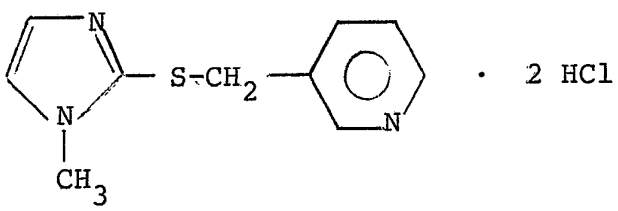
Farveløse krystaller med smp. 156-157°C,
R_f = 0,62 (CH_2Cl_2 / MeOH, 95/5, NH_3-dampe), udbytte 17,9 g (47%).

$C_{21}H_{17}ClN_2OS$ (381) Beregnet: C, 66,22; H, 4,50; N, 7,35
Fundet : C, 66,23; H, 4,50; N, 7,47.

^{1}H-NMR-spektrum
(d_4-MeOH) :δ = 4,73 (s) (S-CH_2) 2 H,
7,20-7,67 (m) (aromatisk-H) 10 H,
8,13 (t) (aromatisk-H) 1 H,
8,73-9,0 (m) (aromatisk-H) 2 H,
9,10 (s) (aromatisk-H) 1 H ppm.

Eksempel 9

Fremstilling af 2-(pyridyl-3-methylthio)-1-methylimidazol-dihydrochlorid



Fremstillingen sker analogt med eksempel 1 af 2-mercapto-1-methylimidazol og 3-picolylchlorid-hydrochlorid.

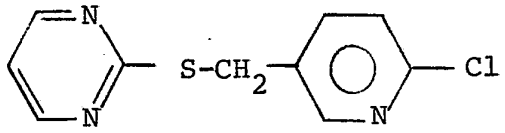
Farveløse krystaller med smp. 187-189°C,
R_f = 0,43 (CH_2Cl_2 / MeOH, 95/5, NH_3-dampe), udbytte 12,0 g (43%).

$C_{10}H_{15}Cl_2N_3S$ (280) Beregnet: C, 42,86; H, 5,40; N, 15,00
Fundet : C, 43,08; H, 4,77; N, 15,03.

^{1}H-NMR-spektrum
(D_2O : δ = 4,43 (s) ($N-CH_3$) 3 H,
5,13 (s) ($S-CH_2$) 2 H,
8,00-9,53 (m) (aromatisk-H) 6 H ppm.

Eksempel 10

Fremstilling af 2-(pyridyl-3-methylthio-6-chlor)-pyrimidin



Fremstillingen sker analogt med eksempel 1 af 2-mercapto-pyrimidin og 6-chlor-3-picolylchlorid-hydrochlorid.

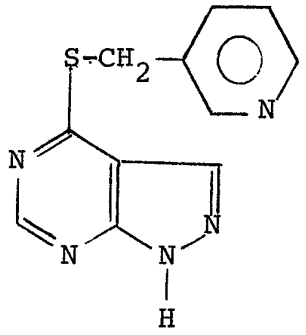
Farveløse krystaller med smp. 89-90°C,
R_f = 0,68 (CH_2Cl_2 / MeOH 9/1), udbytte 10,0 g (42%).

$C_{10}H_8ClN_3S$ (238).

^{1}H-NMR-spektrum
($CDCl_3$) : δ = 4,33 (s) ($S-CH_2$) 2 H,
7,00 (t) (aromatisk-H) 1 H,
7,20 (d) (aromatisk-H) 1 H,
7,77 (dd) (aromatisk-H) 1 H,
8,50 (m) (aromatisk-H) 3 H ppm.

Eksempel 11

Fremstilling af 4-(pyridyl-3-methylthio)-1 H-pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidin



Fremstillingen sker analogt med eksempel 1 af 4-mercapto-1-H-pyrazolo(3,4-d)-pyrimidin og 3-picolylchlorid-hydrochlorid.

Farveløse krystaller med smp. 148-149°C,
R_f = 0,54 (CH_2Cl_2 / MeOH 9/1), udbytte 16,0 g (66%).

$C_{11}H_9N_5S$ (243) Beregnet: C, 54,31; H, 3,73; N, 28,79
Fundet : C, 54,27; H, 3,77; N, 28,75.

^{1}-H-NMR-spektrum
(d_6-DMSO) : δ = 4,70 (s) ($S-CH_2$) 2 H,
7,33 (dd) (aromatisk-H) 1 H,
8,27 (s) (aromatisk-H) 1 H,
8,50 (d) (aromatisk-H) 1 H,
8,73 (s) (aromatisk-H) 1 H,
8,83 (s) (aromatisk-H) 1 H,
14,13 (s) (N-H) 1 H (ombyttelig med D_2O) ppm.

Eksempel 12

Fremstilling af bløde gelatinekapsler indeholdende en virksom forbindelse fremstillet ifølge opfindelsen
(f.eks. 2-(pyridyl-3-methylthio)-pyrimidin-hydrochlorid).

Sammensætning:

2-(pyridyl-3-methylthio)pyrimidin hydrochlorid	100,0 mg
roeolie	281,0 mg
bivoks	2,0 mg
partielt hydreret planteolie	8,0 mg
sojalecithin	8,0 mg
3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd	1,0 mg
Samlet vægt af fyldt kapsel	400,0 mg

Stofferne blandes, homogeniseres og forarbejdes på sædvanlig måde til bløde gelatinekapsler.

Eksempel 13

Fremstilling af en doseringsaerosol indeholdende en virksom forbindelse fremstillet ifølge opfindelsen (f.eks. 2-(pyridyl-3-methylthio)pyrimidin-hydrochlorid)

Sammensætning:

2-(pyridyl-3-methylthio)pyrimidin hydrochlorid	10,0 mg
sorbitantrioleat	0,5 mg
difluormethan	35,5 mg
dichlortetrafluorethan	25,0 mg
Samlet dosis pr. stempelslag	71,0 mg

Stofferne opløses koldt, og 10 g opløsning anbringes i en egnet trykgaspakning.

Eksempel 14

Fremstilling af ampuller indeholdende en virksom forbindelse fremstillet ifølge opfindelsen
(f.eks. 2-(pyridyl-3-methylthio)pyrimidin-hydrochlorid)

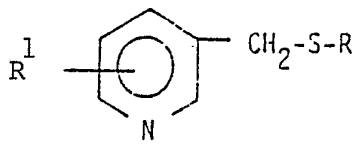
Sammensætning:

2-(pyridyl-3-methylthio)pyrimidin-hydrochlorid	100,0 mg
polyethylenglykol 300	630,0 mg
1,2-propandiol	735,0 mg
α-tocopherol	1,0 mg
dinatriumhydrogenphosphat	4,0 mg
natriumdihydrogenphosphat	20,0 mg
vand til injektionsformål	610,0 mg
Samlet vægt	2100,0 mg

Stofferne opløses, og opløsningen forarbejdes på sædvanlig måde til ampuller med 2 ml.

P a t e n t k r a v.

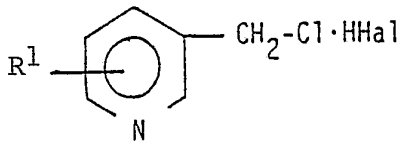
Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-thiomethylpyrididerivater med den almene formel



hvor R er gruppen 2-pyrimidinyl, 2-(4-methylpyrimidinyl), 2-(4,6-dimethylpyrimidinyl), 4-tolyl, 4-chlorphenyl, 2-(1-methylmidazolyl), 2-(4,5-diphenyloxazolyl) eller 4-(1H-pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidinyl, og R^1 er et hydrogenatom eller en i 2- eller 6-stilling værende methyl- eller chlorrest, samt deres terapeutisk anvendelige syreadditionssalte, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter et thiolat med den almene formel

R - SMe III

hvor R har den ovennævnte betydning, og Me er et alkalimetalatom, med et picolylchlorid-hydrohalogenid med den almene formel



hvori R^1 er som ovenfor defineret, og Hal er et halogenatom, i vandig alkoholisk alkalihydroxidopløsning, idet alkalihydroxidet foreligger i overskud over den støkiometriske mængde, og eventuelt omdanner den således fremkomne frie base til et terapeutisk anvendeligt syreadditionssalt.