



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 213/66

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

11

634 302

21 Gesuchsnummer: 3032/78

62 Teilgesuch von: 8219/74

22 Anmeldungsdatum: 14.06.1974

30 Priorität(en): 15.06.1973 US 368774
16.05.1974 US 470231

24 Patent erteilt: 31.01.1983

45 Patentschrift
veröffentlicht: 31.01.1983

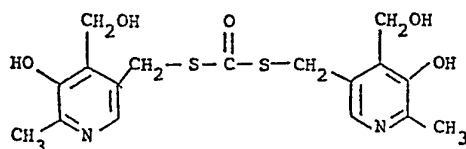
73 Inhaber:
Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)

72 Erfinder:
Tsung-Ying Shen, Westfield/NJ (US)
Howard Jones, Holmdel/NJ (US)
Dennis Michael Mulvey, Whitehouse Station/NJ (US)
Conrad Peter Dorn, Plainfield/NJ (US)

74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung neuer Mercaptomethylpyridin-Derivate.

57 Es werden die neue Verbindung der Formel

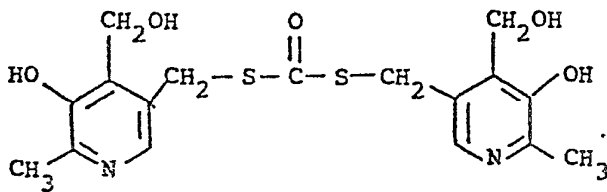


sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditions-salze hergestellt. Um die Verbindung zu erhalten, setzt man 5-Mercaptopyridoxin mit p-Nitrophenylchlorformiat oder Phosgen um.

Die neue Verbindung sowie ihre Salze können zur Behandlung von rheumatoider Arthritis verwendet werden.

PATENTANSPRUCH

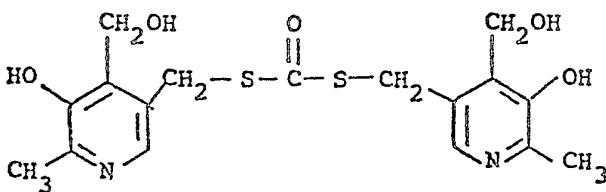
Ein Verfahren zur Herstellung einer neuen Verbindung der Formel



bzw. ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man 5-Mercaptopyridoxin mit p-Nitrophenylchlorformiat oder Phosgen umsetzt und eine erhaltene Verbindung gegebenenfalls in entsprechende Salze überführt.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von neuen Mercaptomethylpyridin-Derivaten, die als aktive Komponente in Arzneimitteln verwendet werden können, insbesondere zur Behandlung von rheumatoider Arthritis.

Vor allem bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung einer neuen Verbindung der folgenden Formel:



und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung dieser Verbindung ist dadurch gekennzeichnet, dass man 5-Mercaptopyridoxin mit p-Nitrophenylchlorformiat oder Phosgen umsetzt und eine erhaltene Verbindung gegebenenfalls in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt.

Pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze umfassen diejenigen, die aus anorganischen sowie auch aus organischen Säuren hergestellt werden können, wobei diese Säuren im allgemeinen in der pharmazeutischen Praxis Anwendung finden. Es handelt sich insbesondere um Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure oder Bernsteinsäure. Ebenfalls können Salze von Alkalimetallen der Mercaptangruppe sowie zweiwertige Metallkomplexe der Mercaptangruppe, wie z.B. mit Calcium oder mit Magnesium, eingesetzt werden.

Trotz der Tatsache, dass in den letzten zwei Jahrzehnten ausgedehnte Untersuchungen über gegen Entzündungen wirksame Mittel durchgeführt wurden, besteht immer noch eine dringende Notwendigkeit ein Mittel für eine wirksame Behandlung von rheumatoider Arthritis zu finden, das ebenfalls eine gute Verträglichkeit aufweist. Die üblichen, gegen Entzündungen wirksamen, analgetisch und antipyretisch wirkenden Mittel auf nicht-steroider Basis, wie z.B. Aspirin und auch viele andere experimentell neue Medikamente mit einer klinischen Bewertung, sind nur auf eine solche Weise wirksam, dass sie eine symptomatische Linderung des akuten Krankheitsbildes bewirken, aber sie weisen nicht die Fähigkeit auf, den Verlauf der Krankheit zu ändern. Als Folge dieser Tatsache haben die antirheumatischen Wirksamkeiten der beiden alten Arzneimittel, nämlich Gold und D-Penicillamin, trotz ihrer potentiellen Nebenwirkungen erneute Be-

achtung in den letzten Jahren gefunden. Die klinische Wirksamkeit der genannten beiden Medikamente wurde durch Ausführung gut kontrollierter, klinischer Studien in den verschiedensten Zentren abermals bestätigt. Verschiedene Rheumatologen haben ihrer Meinung Ausdruck gegeben, dass eine Verbindung, die dem D-Penicillamin ähnlich sein würde, einen wertvollen Beitrag für die Medizin in diesem wichtigen Feld darstellen würde. Aus diesem Grund ist die Entdeckung sehr wichtig, dass viele der bekannten Mercaptomethylpyridine sowie auch die neuen Mercaptomethylpyridine der vorliegenden Erfindung in ausserordentlichem Massstab eine Aktivität gegen anti-rheumatoide Arthritis aufweisen.

Zur Feststellung dieser Eigenschaften wurden die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen auf oralem oder topischem Wege, auf parenterale Weise, durch eine Inhalations-spray oder auch als rectal in Dosierungs-Einheitsformulierungen verabreicht, welche die üblichen, nicht toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterialien, Zusatzstoffe und andere Trägerstoffe enthielten. Der hier verwendete Ausdruck «parenteral» bezieht sich auf subcutane Injektionen, intravenöse, intramuskuläre oder intrasternale Injektionen, sowie auch auf intraarticulare oder Infusions-Verabreichungsmethoden. Zusätzlich zu der Behandlung warmblütiger Tiere, wie z.B. Mäuse, Ratten, Pferde, Hunde, Katzen, Meer-schweinchen, Kaninchen u.s.w., ist die neue Verbindung ebenfalls bei der Behandlung von Menschen wirksam.

Dosierungsniveaus in einer Grössenordnung von 1 mg bis 140 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag sind bei der Behandlung der weiter oben beschriebenen Zustände nützlich. Im allgemeinen wird eine wirksame Dose in einem Bereich von 5 bis 50 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag betragen.

Es wird jedoch selbstverständlich sein, dass das spezifische Dosierungsniveau für einen beliebigen Patienten von einer Vielfalt von Faktoren abhängig sein wird, einschliesslich der Aktivität der speziell verwendeten Verbindung, abhängig von dem Alter, dem Körpergewicht, dem allgemeinen Gesundheitszustand, dem Geschlecht, der Diät, der Zeit der Verabreichung, dem Weg der Verabreichung, dem Ausscheidungsweg, der Kombination verschiedener Medikamente und dem Schwerheitsgrad der besonderen Krankheit, die behandelt werden soll.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird 2-Methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-mercaptopmethylpyridin mit p-Nitrophenylchlorformiat in einem aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, Äther, Glyme, Diglyme oder anderen, bei einer Temperatur von 0 bis 10°C 1 bis 3 Stunden lang umgesetzt, gefolgt von einer Erwärmung bei 20 bis 50°C.

Beispiel

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

Eine Lösung von 0,1 Mol 5-Mercaptopyridoxin in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran wird bei einer Temperatur von 0 bis 5°C gerührt, während welcher Zeit man 0,1 Mol p-Nitrophenylchlorformiat in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran im Laufe einer Stunde hinzufügt. Nach einer weiteren Stunde wird die Lösung bei einer Temperatur von 10°C auf 10 ml eingedampft. Falls nötig, kann man das sich als Zwischenprodukt gebildete p-Nitrophenylmonothiocarbonat von 5-Mercaptopyridoxin durch Filtration während dieser Stufe isolieren.

Es besteht aber auch die Möglichkeit, weitere 0,1 Mol von 5-Mercaptopyridoxin vor dem Verdampfen hinzuzufügen u. die Tetrahydrofuran-Lösung auf eine Temperatur von 40°C zu erwärmen. Verdampfung, gefolgt von einer Extraktion des

Dithiocarbonates im Äthylacetat (3 x 100 ml) aus einer gesättigten wässrigen Bicarbonatlösung wird durch das Trocknen der organischen Schicht über Magnesiumsulfat gefolgt. Die organische Schicht wird filtriert und zur Trockne eingedampft. Man chromatographiert das rohe Produkt an einer

Silikagelkolonne mit den Massen 2 in. x 2 ft., unter Verwendung von Lösungen von Methylchlorid-Methanol als Eluiermittel, wobei man die folgende Verbindung erhält: Bis-[2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethylpyridyl-5-methylthio]-
5 -carbonat.