



Int. Cl.: C07D 213/00/A6/K

Nº 427.277

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO, INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
New Jersey 07065 Estados Unidos

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UN NUEVO DERIVADO DE MERCAPTOMETIL-
PIRIDINA.

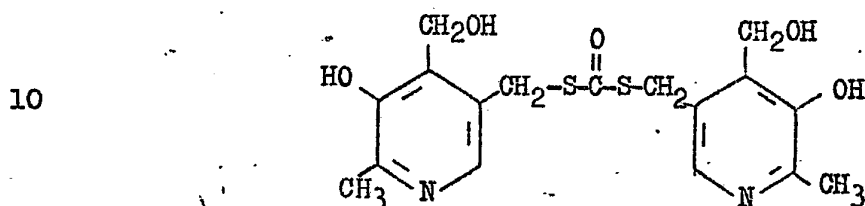
Prioridad: de las solicitudes de patente estadouni-
dense Nº 368.774 del 15-6-73 y Nº 470.231
del 16-5-74



7 MAY. 1978

1 Esta invención se refiere a procedimientos para la
preparación de nuevas mercaptometilpiridinas, sus disulfu-
ros y N-óxidos, que tienen utilidad como medicamentos, espe-
cialmente en el tratamiento de la artritis reumatoide.

5 Más especialmente, los procedimientos se destinan
a la preparación de un nuevo compuesto de fórmula estruc-
tural:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables
comprenden las preparadas a partir de los ácidos minerales
y orgánicos comúnmente empleados en la técnica farmacéuti-
ca, como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico,
nitríco, maleico, fumárico, tartárico o succínico.

20 El compuesto de esta invención se prepara por:

(a) tratamiento de 2-metil-3-hidroxi 4-hidroxi-me-
til-5-mercaptometilpiridina con cloroformiato de p-nitro-
fenilo en un disolvente aprótico como tetrahidrofurano,
éter, glima, diglima o similares, a 0-10°C, durante 1 a
25 3 horas, seguido de calentamiento a 20-50°C;

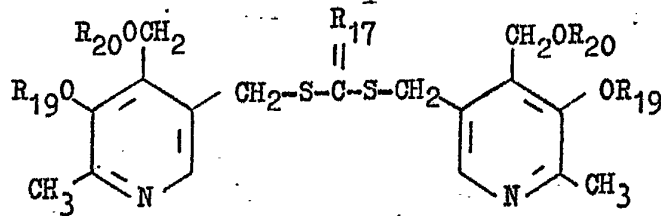


MAY 1976

1

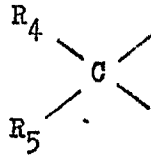
(b) hidrólisis de un compuesto de fórmula:

5



10

con un ácido mineral diluido, a 20-50°C, durante 1 a 5 horas, donde R₁₉ y R₂₀ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, un grupo protector lábil a los ácidos como tetrahidropiraniolo o bien R₁₉ y R₂₀ unidos representan un grupo de fórmula:



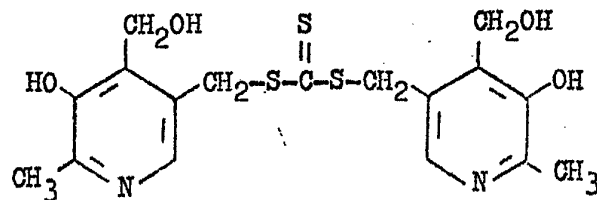
15

donde R₄ y R₅ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o fenilo; y R₁₇ representa =O o =N-R₁₈, donde R₁₈ representa hidrógeno, fenilo o alquilo C₁₋₃, con la condición de que cuando R₁₇ es =O, entonces R₁₉ y R₂₀ no son ambos hidrógeno;

20

(c) oxidación de un compuesto de fórmula:

25



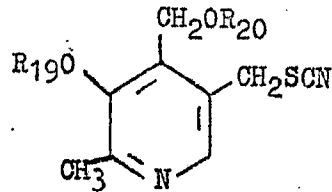


7 MAY 1976

1 con un agente oxidante como permanganato potásico, ácido
nitríco, óxido mercúrico o similares, a la temperatura
ambiente, durante 1 a 3 horas;

(d) hidrólisis ácida de un compuesto de fórmula:

5



10 con un ácido mineral y lento calentamiento hasta unos 80-
100°C, donde R₁₉ y R₂₀ son los definidos anteriormente.

A pesar de la extensa investigación anti-inflama-
toria realizada en las dos últimas décadas, todavía exis-
te una necesidad evidente de un agente efectivo y bien tole-
rado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Los
agentes anti-inflamatorios-analgésicos-antipiréticos con-
vencionales no esteroideos, como la aspirina, y muchas nue-
vas drogas experimentales que se encuentran en evaluación
clínica, son eficaces para provocar un alivio sintomático
del síndrome agudo solamente pero son incapaces de alterar
el curso de la enfermedad. Como consecuencia de ello, han
despertado un renovado interés en los últimos años las
acciones antirreumáticas de los antiguos remedios, el oro
y la D-penicilamina, a pesar de sus posibles efectos se-
cundarios. La eficacia clínica de ambas drogas ha sido con-

25



27 MAY 1970

1 firmada de nuevo por estudios clínicos bien controlados
 en múltiples centros. Varios reumatólogos han expresado la
 opinión de que un compuesto D-penicilamínico superior cons-
5 tituiría una valiosa contribución a la medicina en este im-
 portante campo. Por lo tanto, es un descubrimiento importan-
 te que muchas de las mercaptometilpiridinas conocidas y la
 nueva mercaptometilpiridina de esta invención presenta un
 grado importante de actividad anti-artrítica reumatoide.

 Para estos fines, los compuestos de la invención
10 pueden ser administrados por vía oral, tópica, parenteral,
 por inhalación de pulverizaciones o por vía rectal en dosis
 unitarias que contienen vehículos y coadyuvantes no tóxicos
 y convencionales, farmacéuticamente aceptables. El término
 parenteral utilizado aquí incluye las inyecciones subcutá-
15 neas, intravenosas, intramusculares, intraesternales, in-
 traarticulares o las técnicas de infusión. Además del tra-
 tamiento de animales de sangre caliente como ratones, ratas,
 perros, caballos, gatos, cobayas, conejos, etc, los compues-
 tos de la invención son eficaces en el tratamiento de los
20 seres humanos.

 Unos niveles de dosificación del orden de 1 mg a
 140 mg por kg de peso corporal y por día son útiles en el
 tratamiento de los estados antes indicados. Generalmente,
 la dosis efectiva oscila entre 5 y 50 mg por kg de peso
25 corporal y por día.



7 MAY 1970

1 Sin embargo, debe entenderse que el nivel de dosis
específico para cualquier paciente particular dependerá de
diversos factores tales como la actividad del compuesto
específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado
5 de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de adminis-
tración, la vía de administración, la velocidad de excreción,
la combinación de drogas y la gravedad de la enfermedad parti-
cular sometida a terapia.

EJEMPLO 1.

10 Monohidrato de dihidrocloruro de carbonoditioato de S,S'-
bis(3-hidroxi-4-hidroximetil-2-metil-5-piridilmetilo)
Etapas A: Preparación de carbonoditioato de S,S'-bis(2,2,8-
trimetil-4H-1,3-dioxino{4,5-c}piridin-5-il-metilo)

15 A una solución enfriada con hielo de 4,5 g de 5-
mercaptometil-2,2,8-trimetil-4H-1,3-dioxino{4,5-c}piridina
en 50 ml de piridina seca se añaden gota a gota 10 ml de una
solución al 12,5 % de fosgeno en benceno. Se deja que la mez-
cla de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita
durante 3 horas, después de las cuales se concentra a vacío.
20 El residuo se extrae entre benceno y solución saturada de
bicarbonato sódico. Se separa la capa bencénica, se lava
con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a va-
cío. El residuo se cromatografía sobre 250 g de sal de síli-
ce. Por elución con éter se obtienen 3,59 g de carbonoditio
25 ato de S,S'-bis(2,2,8-trimetil-4H-1,3-dioxino{4,5-c}piridin-



17 MAY 1978

1 5-il-metilo, p.f. 88-90°.

Etapa B: Preparación de monohidrato de dihidrocloruro de carbonoditioato de S,S'-bis(3-hidroxi-4-hidroximetil-2-metil-5-piridilmetilo)

5 Una solución de 0,2 g de carbonoditioato de S,S'-bis(2,2,8-trimetil-4H-1,3-dioxino{4,5-c}piridin-5-il-metilo) en 0,9 ml de ácido clorhídrico concentrado y enfriado con hielo se agita en frío durante 5 minutos, después de los cuales se diluye hasta 2,5 ml con metanol. Enfriando en hielo-acetona se obtiene un precipitado cristalino que se filtra
10 para dar 0,120 g de monohidrato de dihidrocloruro de carbonoditioato de S,S'-bis(3-hidroxi-4-hidroximetil-2-metil-5-piridilmetilo), p.f. 125-130°.

EJEMPLO 2

15 Bis-(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetilpiridil)-5-metiltiocarbonato

Una solución de 0,1 moles de 5-mercaptopiridoxina en 100 ml de tetrahidrofurano seco se agita a 0-5°C mientras se añaden, a lo largo de una hora, 0,1 moles de cloroformiato de 1-nitrofenilo en 10 ml de tetrahidrofurano seco. Al
20 cabo de otra hora, la solución se evapora a 10°C hasta 10 ml. Si es necesario, el p-nitrofenilmonotiocarbonato de 5-mercaptopiridoxina intermedio puede ser aislado por filtración en esta etapa.

25 Alternativamente, pueden añadirse otros 0,1 moles

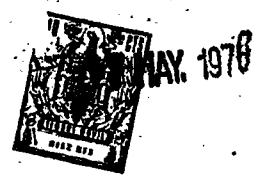


1 de 5-mercaptopiridoxina antes de la evaporación y la solu-
ción en tetrahidrofurano se calienta a 40°C. La evaporación
seguida de extracción con ditiocarbonato en acetato de etilo
(3 x 100 ml) a partir de una solución acuosa saturada de bi-
5 carbonato sódico va seguida de secado de la capa orgánica
(MgSO₄). La capa orgánica se filtra y evapora a sequedad.
El producto crudo se cromatografía en una columna de gel de
sílice de 2" x 2 pies (5 x 60 cm) usando soluciones de clo-
ruro de metileno-metanol como eluyente para dar bis(2-metil-
10 3-hidroxi-4-hidroxi metilpiridil-5-metiltio)carbonato.

EJEMPLO 3

Bis(2-metil-3-hidroxi-4-hidroxi metilpiridil-5-metiltio)-
carbonato

15 A 0,05 moles de ditiocarbamato amónico en 300 ml
de etanol al 75 % se añaden 0,1 moles de 5-clorometil-2,2,8-
trimetil-4H-m-dioxino(4,5-c)piridina (a partir del correspon-
diente HCl + NaHCO₃). La mezcla de reacción se calienta a
reflujo durante 2 horas, se enfría a la temperatura ambien-
te y se acidula con ácido clorhídrico. Al cabo de 3 horas
20 a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra
y el residuo se recoge entre éter-benceno y un exceso de so-
lución saturada de bicarbonato sódico. Se separa la capa orgá-
nica, se lava bien con agua, se seca y concentra para dar
25 bis(2-metil-3-hidroxi-4-hidroxi metilpiridil-5-metiltio)car-
bonato.



1

EJEMPLO 4

Bis(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetilpiridil-5-metiltio)-
carbonato

5 A 0,2 moles de hidruro sódico en dimetilformamida
seca bajo nitrógeno se añaden con enfriamiento 0,2 moles de
5-mercaptometil-2,2,8-trimetil-4H-m-dioxino(4,5-c)piridina
en dimetilformamida. La mezcla se agita durante 15 minutos
después de cesar el desprendimiento de hidrógeno. Entonces
se añaden 0,1 moles de dicloruro de fenilisonitrilo. La mez
10 cla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante
la noche y después se concentra a vacío. El residuo se agita
durante 3 horas a la temperatura ambiente en ácido clorhídri
co diluido. Por tratamiento con bicarbonato sódico saturado
se obtiene bis(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetilpiridil-5-
15 metiltio)carbonato.

EJEMPLO 5

Bis(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetilpiridil-5-metiltio)-
carbonato

20 A 0,1 moles de etóxido sódico en 150 ml de etanol
se añaden 0,1 moles de 5-mercaptometil-2,2,8-trimetil-4H-m-
dioxino(4,5-c)piridina. Al cabo de 15 minutos, el etanol se
separa por concentración a vacío. Al mercapturo sódico re-
sultante se añaden 0,05 moles de difenilcarbonato y la masa
resultante se calienta en un baño de vapor durante una hora.
25 Después de enfriar a la temperatura ambiente, se añade una



MAY 1976

1 mezcla de benceno-éter e hidróxido sódico diluido. Se separa la capa orgánica, se lava bien con agua, se seca y se concentra para dar bis(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetilpiridil-5-metiltio)carbonato.

5 EJEMPLO 6

Bis(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetilpiridil-5-metiltio)-carbonato

10 A 0,4 moles de óxido mercuríco rojo que se suspende mediante intensa agitación en 200 ml de agua se añaden 0,22 moles de bis(2,2,8-trimetil-4H-m-dioxino{4,5-c}piridil-5-metiltio)tiocarbonato en 100 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante una hora y después se extrae con éter-benceno (1:1). Se separa la capa orgánica, se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y agua y se seca sobre sulfato sódico para dar 15 bis(2,2,8-trimetil-4H-m-dioxino{4,5-c}piridil-5-metiltio)-carbonato. Por hidrólisis ácida en las condiciones habituales, se obtiene bis(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetilpiridil-5-metiltio)carbonato.

20 Alternativamente, el grupo isopropilideno puede ser hidrolizado primero, seguido de oxidación del grupo tiocarbonato a carbonato para conseguir con ello el mismo resultado.

25



MAY 1970

1

EJEMPLO 7

Bis(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetilpiridil-5-metiltio)carbonato

5

10

15

Una mezcla de 0,1 moles de tiocianato de 2,2,8-trimetil-4H-m-dioxino(4,5-c)piridil-5-metilo y 5 ml de ácido sulfúrico se calienta lentamente en un baño de vapor. Tiene lugar un intenso desprendimiento de dióxido de carbono. Cuando cesa el desprendimiento de gas, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. Después esta mezcla se vierte en otra mezcla de éter-benceno y un exceso de solución de bicarbonato sódico. Se separa la capa orgánica, se lava bien con agua, se seca y concentra para dar bis(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetilpiridil-5-metiltio)carbonato.

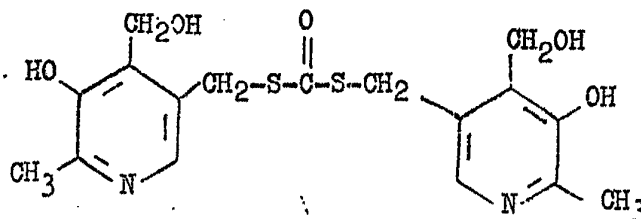
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

20

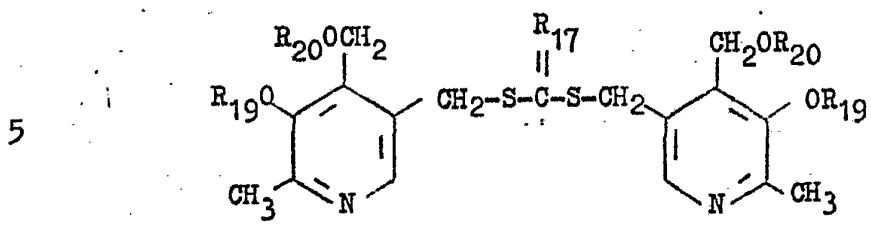
1. Un procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de mercaptometilpiridina de fórmula:

25





1 y sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente acepta-
bles, caracterizado por hidrolizar un compuesto de fórmula:



10 con un ácido mineral diluido, a 20-50°C, durante 1 a 5 ho-
ras, donde R₁₉ y R₂₀ son iguales o diferentes y representan
hidrógeno, un grupo protector lábil a los ácidos como tetra-
hidropiraniolo o bien R₁₉ y R₂₀ unidos representan un gru-
po de fórmula:



20 donde R₄ y R₅ son iguales o diferentes y representan hidró-
geno, alquilo C₁₋₃ o fenilo; y R₁₇ representa =O o =N-R₁₈,
donde R₁₈ representa hidrógeno, fenilo o alquilo C₁₋₃, con
la condición de que cuando R₁₇ es =O, entonces R₁₉ y R₂₀
no son ambos hidrógeno; y opcionalmente, tratar con un
ácido mineral u orgánico para obtener las sales correspon-
dientes.

25 2. Se reivindica por último como objeto que ha
de recaer la Patente de Invención que se solicita UN PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DE



1 MERCAPTOMETILPIRIDINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de trece páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 14 de junio de 1.974

BERNARDO UNGREA
P.P.

A large, stylized handwritten signature in black ink is written over the typed name 'BERNARDO UNGREA' and the initials 'P.P.'.

10

15

20

25

A handwritten signature in black ink is located in the bottom left corner of the page.