

(11) Número de Publicação: **PT 673932 E**

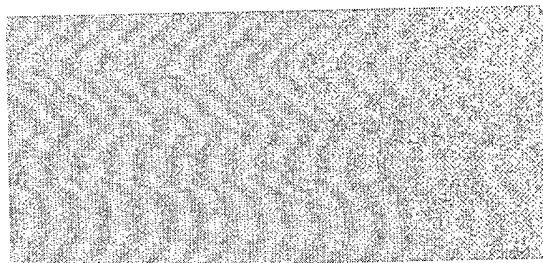
(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)
C07D213/82 A C07D213/89 B
A61K031/44 B

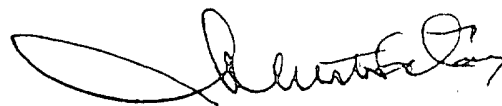
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1995.03.13	(73) Titular(es): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT BRUNINGSTRASSE 50 D-65929 FRANKFURT AM MAIN DE
(30) Prioridade: 1994.03.25 DE 4410480	
(43) Data de publicação do pedido: 1995.09.27	(72) Inventor(es): MARTIN BICKEL DE VOLKMAR GUNZLER-PUKALL DE KLAUS WEIDMANN, DR. DE
(45) Data e BPI da concessão: 2000.06.07	(74) Mandatário(s): JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE PT RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA

(54) Epígrafe: ESTERAMIDAS DO ÁCIDO SULFONAMIDOCARBONILPIRIDINO-2-CARBOXÍLICOS ASSIM COMO OS SEUS PIRIDINO-N-ÓXIDOS PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO COMO MEDICAMENTO

(57) Resumo:





DESCRIÇÃO

"ESTERAMIDAS DO ÁCIDO SULFONAMIDOCARBONILPIRIDINO- -2-CARBOXÍLICO ASSIM COMO OS SEUS PIRIDINO-N- -ÓXIDOS, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO COMO MEDICAMENTO"

A invenção refere-se a esteramidas do ácido sulfonamidocarbonilpiridino-2-carboxílico e aos seus piridino-N-óxidos assim como à sua utilização como medicamento para o tratamento de doenças fibróticas.

Compostos que inibem as enzimas prolil-hidroxilase e lisil-hidroxilase efectuam uma inibição muito selectiva da biossíntese de colagénio mediante influência das reacções de hidroxilação específicas do colagénio. Na sua evolução hidroxila-se a prolina ou a lisina ligada à proteína por acção das enzimas prolil- e lisil-hidroxilase. Se esta reacção for impedida por inibidores, então obtém-se uma molécula de colagénio não funcionalizável, sub-hidroxilada que pode ser produzida pelas células apenas em pequena quantidade para o espaço extracelular. O colagénio sub-hidroxilado além disso não pode ser inserido na matriz de colagénio e é muito ligeiramente degradado proteoliticamente. Como consequência deste efeito a quantidade de colagénio depositado extracelularmente diminui globalmente.

Os inibidores da prolil-hidroxilase são portanto substâncias apropriadas para a terapia de doenças em que a deposição de colagénio contribui decisivamente para o quadro da doença. Entre elas contam-se, por exemplo, fibroses dos pulmões, do fígado e da pele (esclerodermatose) assim como a arteriosclerose.



Sabe-se que a enzima proli-hidroxilase é inibida eficazmente por ácido piridino-2,4-dicarboxílico e piridino-2,5-dicarboxílico (K. Majamaa et al., Eur. J. Biochem. 138 (1984) 239-245). Em todo o caso, estes compostos são eficazes como inibidores na cultura de células apenas em muito elevadas concentrações (Tschank, G. et al., Biochem. J. 238 (1987) 625-633).

Na DE-A 34 32 094 descrevem-se diésteres do ácido piridino-2,4-dicarboxílico e piridino-2,5-dicarboxílico com 1 a 6 átomos de C no radical alquilo do éster como medicamento para a inibição da prolil-hidroxilase e da lisil-hidroxilase.

Estes diésteres de alquilo inferior têm no entanto o inconveniente de se decomporem rapidamente no organismo com a obtenção de ácidos e não alcançarem uma concentração suficientemente alta no seu local de actuação nas células e, por consequência, serem menos apropriados para uma eventual administração como medicamento.

As DE-A 37 03 959, DE-A 37 03 962 e DE-A 37 03 963 descrevem de forma geral ésteres/amidas misturados, diésteres de alquilo superior e diamidas do ácido piridino-2,4-dicarboxílico e piridino-2,5-dicarboxílico que evitam eficazmente a síntese de colagénio de acordo com o ensaio do modelo em animais.

Na EP-A-0 541 042 descrevem-se diamidas do ácido piridino-2,4-dicarboxílico e do ácido piridino-2,5-dicarboxílico não substituídas que inibem a prolil-hidroxilase.

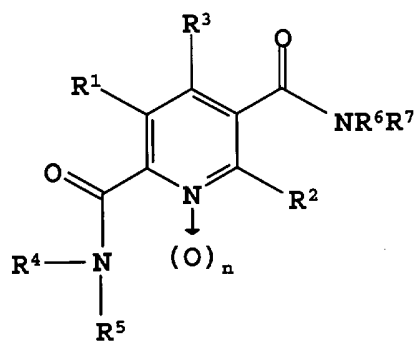
Na EP-A-0 562 512 descrevem-se compostos que, por causa da inibição da prolil-hidroxilase, têm acção antifibrótica.

Os compostos da fórmula I são pró-drogas de ésteres e no organismo vivo (in vivo) e em culturas de células (in vitro) decompõem-se com obtenção dos correspondentes ácidos carboxílicos livres.

No pedido de patente alemã P 44 10 423.5 depositado simultaneamente descrevem-se os correspondentes ácidos carboxílicos das pró-drogas da fórmula I.

Existia portanto a necessidade de descobrir compostos que inibam ainda mais fortemente a prolil-hidroxilase do que os compostos conhecidos até agora e por consequência originem uma inibição mais intensa da biossíntese do colagénio.

Este objectivo é atingido pela preparação de esteramidas do ácido sulfonamidocarbonilpiridino-2-carboxílico assim como dos seus piridino-N-óxidos da fórmula geral I



Fórmula I

na qual

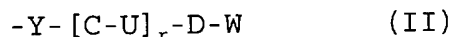
os símbolos representam

R¹ hidroxí, (C₁-C₆)-alcoxi

R² e R³ hidrogénio,

R⁶ hidrogénio ou um catião monovalente ou bivalente fisiologicamente utilizável, especialmente Na⁺, K⁺, Mg²⁺ ou Ca²⁺ ou um ião amónio, especialmente H₃N⁺C(CH₂OH)₃,

R⁷ um radical da fórmula II, com excepção de -SO₂H,

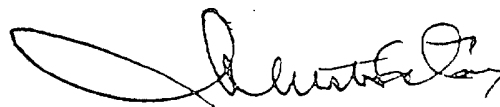


em que os símbolos significam

- Y $-\text{SO}_2-$,
C uma ligação ou (C_1-C_6) -alcanodiilo,
U uma ligação,
r é 1,
D uma ligação ou hidrogénio,
W um radical fenilo em que W pode ser monossubstituído ou dissusbtituído por flúor, cloro, (C_1-C_6) -alquilo, (C_1-C_6) -alcoxi,
e W é adicionalmente monossubstituído por fenilo, fenoxi, $-\text{O}-[\text{CH}_2]_x\text{C}_f\text{H}_{(2f+1-g)}\text{F}_g$, carbamoilo, N- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -alquilcarbamoilo, N,N-di- (C_1-C_8) -alquilcarbamoilo, N- (C_3-C_8) -cicloalquilcarbamoilo, N-fenilcarbamoilo, N- $(\text{C}_7-\text{C}_{11})$ -fenilalquilcarbamoilo, N- $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alcoxi- (C_1-C_4) -alquil)-carbamoilo, N-fenoxi- (C_1-C_4) -alquil-carbamoilo, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -alcanoilamino- (C_1-C_2) -alquilo, (C_3-C_8) -cicloalcanoilamino- (C_1-C_2) -alquilo, benzoi-lamino- (C_1-C_2) -alquilo ou $(\text{C}_7-\text{C}_{11})$ -fenilalcanoilamino- (C_1-C_2) -alquilo,

em que os radicais que contêm um radical arilo, por seu lado, podem ser substituídos no arilo por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes iguais ou diferentes da série hidroxí, (C_1-C_4) -alcoxi, fenoxi, benziloxi, flúor, cloro, trifluormetilo, carbamoilo, N- (C_1-C_6) -alquilcarbamoilo, N,N-di- (C_1-C_6) -alquilcabamoilo, N- (C_3-C_8) -cicloalquilcarbamoilo, N-fenilcarbamoilo, N- $(\text{C}_7-\text{C}_{11})$ -fenilalquilcarbamoilo,

- R⁴ hidrogénio,
R⁵ significa um grupo metilo que é substituído por $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -alcoxycarbonilo, (C_5-C_6) -cicloalcoxycarbonilo ou benziloxycarbonilo e
n 0,
f 1 a 5,
g 0,1 a $(2f+1)$ e



x 0 ou 1.

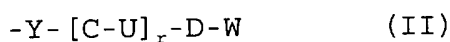
São preferidos compostos da fórmula geral I, na qual os símbolos representam

R¹ hidroxí, (C₁-C₄)-alcoxi

R² e R³ hidrogénio,

R⁶ hidrogénio ou um catião monovalente ou bivalente fisiologicamente utilizável, especialmente Na⁺, K⁺, Mg²⁺ ou Ca²⁺ ou um ião amónio, especialmente H₃N⁺C(CH₂OH)₃,

R⁷ um radical da fórmula II, com excepção de -SO₂H,



em que os símbolos significam

Y -SO₂-,

C uma ligação ou (C₁-C₁₆)-alcanodiilo,

U uma ligação,

r é 1,

D uma ligação ou hidrogénio,

W um radical fenilo, em que W é monossustituído ou dissustituído por N-(C₃-C₈)-ciclo-hexilcarbamoilo,

R⁴ hidrogénio,

R⁵ significa um grupo metilo que é substituído por (C₁-C₁₂)-alcoxicarbonilo, (C₅-C₆)-cicloalcoxicarbonilo ou benziloxicarbonilo e

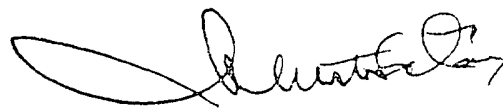
n 0,

f 1 a 5,

g 0,1 a (2f+1) e

x 0 ou 1.

A invenção refere-se ainda a compostos da fórmula geral I assim como aos sais fisiologicamente aceitáveis para o tratamento de perturbações do metabolismo de colagénio e de substâncias semelhantes a colagénio assim como de doenças fibróticas.



Finalmente, a invenção refere-se a um medicamento que contém pelo menos um composto da fórmula geral I e eventualmente um veículo farmacêuticamente aceitável.

A invenção refere-se especialmente a compostos da fórmula I para a utilização como inibidor do retardador de prolil-hidroxilase in vivo e in vitro e como fibro-supressor.

A invenção refere-se ainda a um processo para a preparação de compostos da fórmula geral I.

Prepararam-se compostos da fórmula I, em que

$Y = SO_2$,

para o que

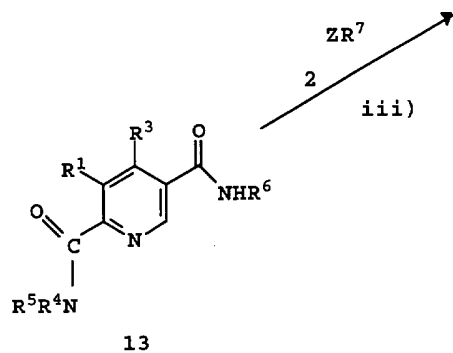
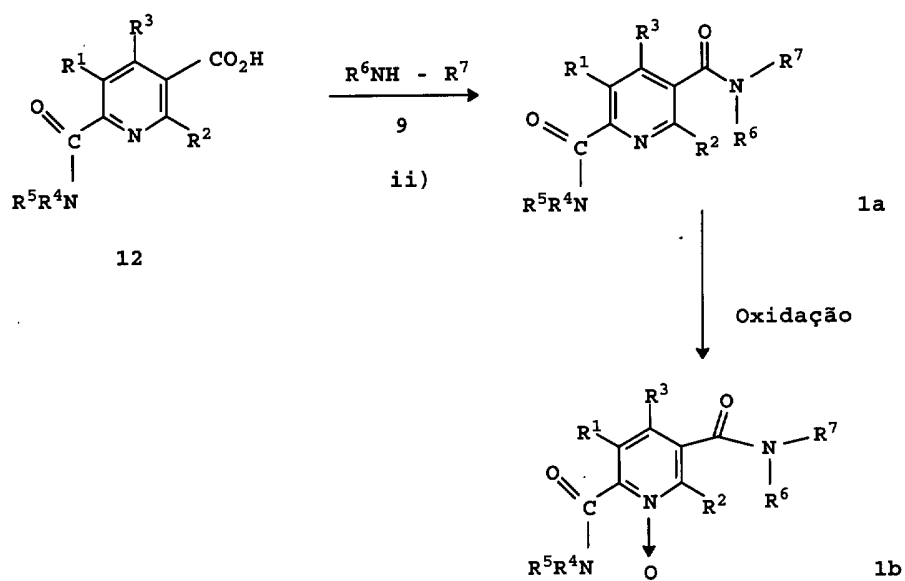
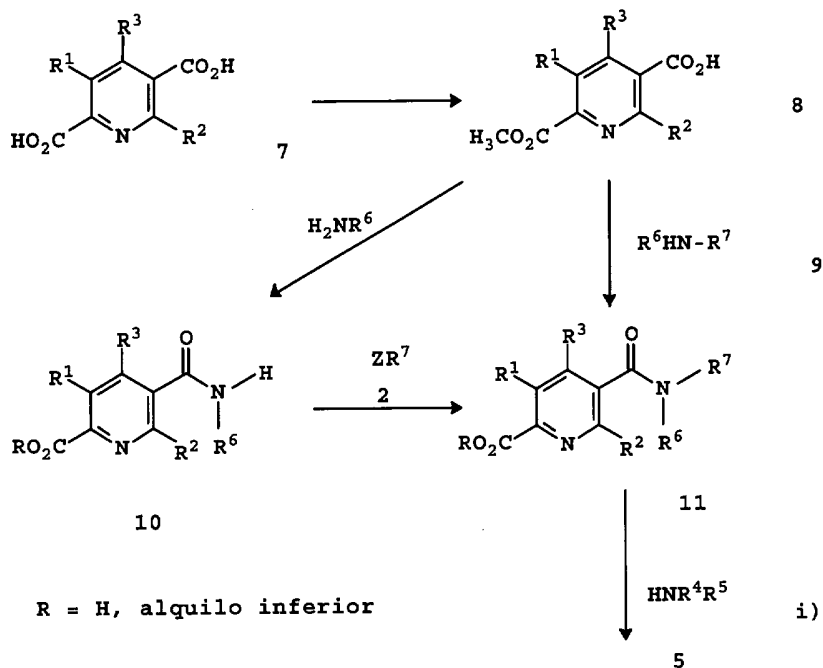
- i) se fizeram reagir os derivados de ácido piridino-2-carboxílico ou os correspondentes ésteres da fórmula 11 com as aminas da fórmula 5, ou
- ii) se fizeram reagir os derivados do ácido piridino-5-carboxílico da fórmula 12 com os derivados de sulfonamida da fórmula 9, ou
- iii) se fizeram reagir os derivados de piridino-5-carboxamida da fórmula 13 com os derivados de ácido sulfônico da fórmula 2, veja-se Esquema 2,

em que os compostos das fórmulas 12 e 13 por seu lado foram preparados a partir dos compostos da fórmula 7 de acordo com os métodos conhecidos.

O Esquema 1 elucida a preparação de compostos das fórmulas Ia ou Ib, nos quais $Y = SO_2$:

Esquema 1:

[Handwritten signature]



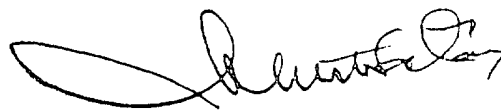


De maneira correspondente a CA: Vol 68, 1968, 68840 h, a partir dos ácidos piridino-2,5-dicarboxílicos substituídos da fórmula 7, preparam-se os ácidos piridino-2-carboxilato-5-carboxílicos da fórmula 8 sob condições de esterificação. As condições apropriadas são por exemplo a esterificação com metanol em presença de ácido sulfúrico em que o tempo de reacção é escolhido de modo que se verifique a esterificação completa para obtenção do produto de diéster apenas de maneira subordinada ou os produtos de diéster podem ser separados como produtos secundários.

A preparação dos compostos da fórmula 11 realiza-se a partir dos compostos da fórmula 8 e dos derivados de sulfonamida da fórmula 9 ($Y = SO_2$), em que pode ser conveniente activar ambos os reagentes com reagentes compostos auxiliares (Houben-Weyl: Methoden der Organische Chemie, Volume IX, Capítulo 19, Páginas 636-637).

Como reagentes para a activação dos ácidos carboxílicos podem-se utilizar as substâncias conhecidas pelos especialistas na matéria, tais como cloreto de tionilo, cloreto de oxalilo, cloreto de pivaloilo ou derivados dos ésteres de ácido clorometanóico. Não é necessário isolar sempre estes derivados activados dos compostos da fórmula 8. Na maior parte dos casos, é conveniente depois da sua preparação fazê-los reagir in situ ou com produto bruto como os derivados de sulfonamida da fórmula 9.

Convenientemente, em primeiro lugar, fazem-se reagir os compostos da fórmula 9 com uma base inorgânica ou orgânica, como por exemplo hidróxido, carbonato, alcóxido, hidreto, amida de sódio ou de potássio, amoníaco, trietilamina, tributilamina, piridina, a -20° até $+150^\circ C$, de preferência a $0^\circ - 80^\circ C$ e faz-se reagir esta mistura reaccional com composto da fórmula 8 ou com a sua forma activada. A reacção realiza-se no seio de um dissolvente inerte, como por exemplo



cloreto de metileno, metanol, etanol, acetona, acetato de etilo, tolueno, tetra-hidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetilacetamida, nitrometano, sulfóxido de dimetilo ou misturas destes dissolventes. Como variante, podem-se preparar os ésteres da fórmula 11 com o auxílio dos reagentes de condensação usuais (como por exemplo N,N-diciclo-hexilcarboiimida/4-N,N-dimetilaminopiridina).

A reacção do éster de ácido piridino-2-carboxílico 11 com as aminas HNR^4R^5 origina os compostos da fórmula Ia de acordo com a presente invenção.

Como variante, para a preparação dos compostos da fórmula Ia podem-se saponificar os compostos 11 ($\text{R} =$ alquilo inferior) para a obtenção dos derivados do ácido piridino-2-carboxílico 11 ($\text{R} = \text{H}$) e, em seguida, estes são acoplados com as aminas HNR^4R^5 de acordo com os métodos usuais da química dos péptidos, de maneira a obter os compostos da fórmula Ia de acordo com a presente invenção.

A posterior reacção com a obtenção de piridino-N-óxidos da fórmula Ib realiza-se por oxidação de compostos da fórmula Ia.

Um procedimento geral destes métodos de oxidação é também descrito por exemplo em "E. Klinsberg, Pyridine and its Derivatives, Interscience Publishers, Nova Iorque, 1961, Parte 2, 93".

A oxidação com peróxido de hidrogénio é por exemplo descrita em "E. Ochiai, J. Org. Chem. 18, 534 (1953)".

As condições de realização do processo podem-se conhecer pormenorizadamente por meio dos pedidos de patente alemã P 38 26 471.4, 38 28 140.6, 39 24 093.2, 40 01 002.3 assim como das DE-A 37 03 959, 37 03 962 e 37 03 963.



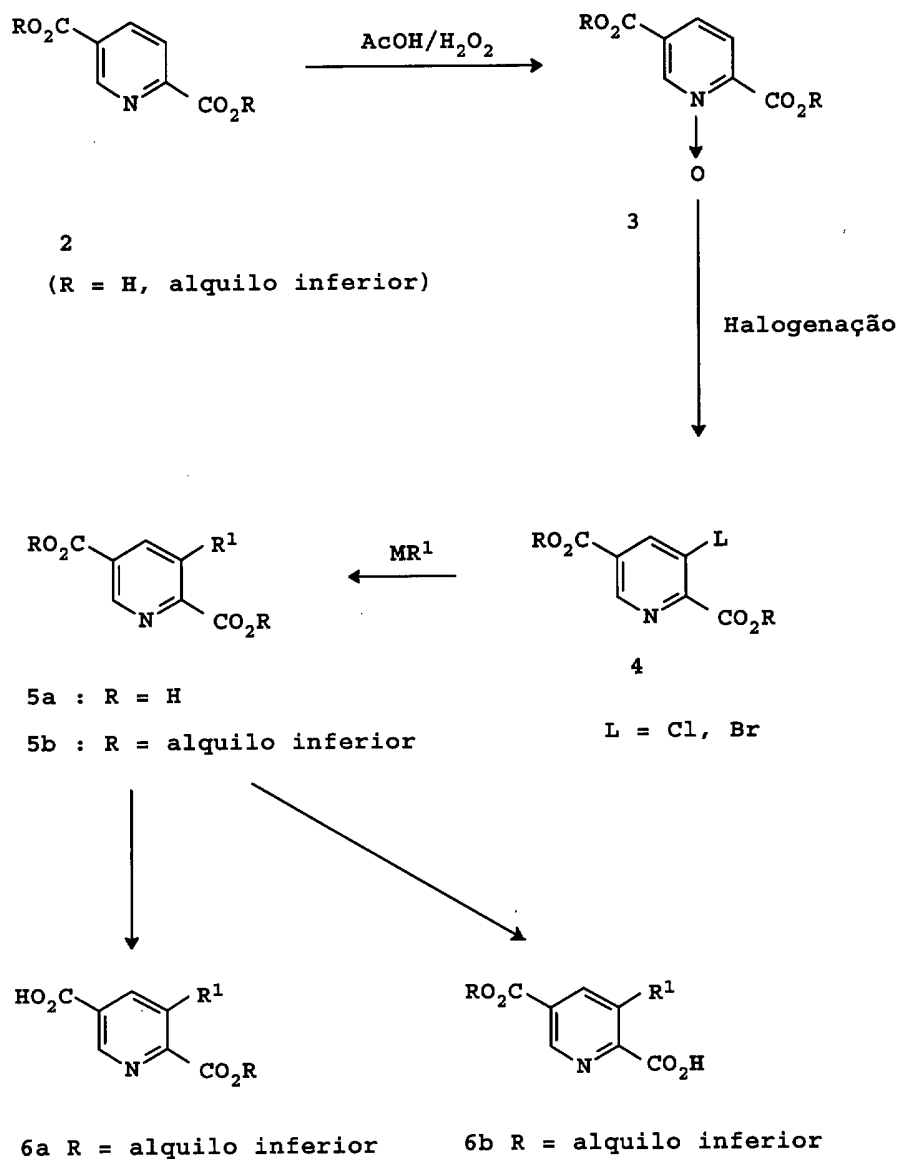
Para a preparação dos compostos da fórmula I, em que NR^4R^5 significa um radical alcóxicarbonilmetilo ou um radical benzilóxicarbonilmetilo ($\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{NH CH}_2 \text{CO}_2\text{R}$), saponificaram-se os compostos da fórmula 11 ($\text{R} =$ alquilo inferior) de maneira a obter os derivados do ácido piridino-2-carboxílico das fórmulas 11 ($\text{R} = \text{H}$) e condensam-se estes com os correspondentes derivados de éster de glicina.

Para a preparação de compostos de acordo com a fórmula geral I (Ia, Ib) de acordo com o Esquema 1 utilizam-se compostos nos quais R^6 significa hidrogénio. A formação de sal, no qual R^6 significa um catião fisiologicamente utilizável, realiza-se preferivelmente em seguida. Como agentes de formação de sal interessam preferivelmente N-alquilaminas, (hidroxialquil)aminas e (alcóxialquil)aminas, como por exemplo 2-etanolamina, 3-propanolamina, 2-metoxietilamina, 2-etoxietilamina e α, α, α -tris-(hidroximetil)-metilamina (= tampão tris, trometano) ou também aminoácidos básicos como por exemplo histidina, arginina e lisina.

A inserção dos substituintes R^1 é elucidada no Esquema 2.

Handwritten signature

Esquema 2



Os ésteres de ácido 5-carboxipiridino-2-carboxílico substituídos na posição 3 das fórmulas 6a e 6b são preparados a partir dos diésteres do ácido piridino-2,5-dicarboxílicos da fórmula 2.

A oxidação dos piridino-2,5-dicarboxilatos da fórmula 2 é descrita em J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1978, 34-38 e em J. Org. Chem. 25 (1960) 565-568 (M.L. Peterson).

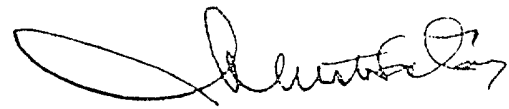


A halogenação (cloração) dos piridino-N-óxidos da fórmula 3 e a reacção do diéster do ácido 3-cloropiridino-2,5-dicarboxílico (fórmula 4) podem realizar-se com alcoplatos MR^1 (M = metal; por exemplo alcalino, alcalinoterroso) em analogia com o processo descrito na memória descritiva da patente CH 658 651 (LONZA).

A partir de ácidos piridino-2,5-dicarboxílicos substituídos (ver CA: Vol. 68, 1868, 68840 h) podem-se preparar os piridino-2-carboxilato-5-carboxilatos da fórmula 6a e 6b sob condições de esterificação. As condições apropriadas são, por exemplo a esterificação com metanol em presença de ácido sulfúrico, em que o tempo da reacção é escolhido de tal modo que a esterificação completa com a obtenção do produto de diéster se verifique apenas subordinadamente, ou os produtos de diéster podem ser separados como produtos secundários.

Os compostos da fórmula I de acordo com a invenção possuem propriedades farmacológicas valiosas e caracterizam-se especialmente por possuírem actividade antifibrótica.

A actividade antifibrótica pode determinar-se no modelo da fibrose do fígado provocada por tetracloreto de carbono. Para esse efeito, tratam-se ratazanas com CCl_4 (1 ml/kg) - dissolvido em azeite - duas vezes por semana. A substância a ensaiar é administrada diariamente, eventualmente duas vezes por dia, "per os" dissolvida num dissolvente aceitável apropriado. Determina-se histologicamente a proporção da fibrose do fígado e analisa-se a proporção de colagénio no fígado por determinação da hidroxiprolina - como se descreve em Kivirikko et al. (Anal. Biochem. 19,249 (1967)). A actividade da fibrogenese pode ser determinada por determinação radioimunológica de fragmentos de colagénio e péptidos de pró-colagénio no soro. Os compostos de acordo com



a presente invenção são activos de acordo com este modelo de em concentrações de 1 - 100 mg/kg.

A actividade da fibrogenese no soro pode ser determinada por ensaio radioimunológico do pró-péptido N-terminal do colagénio do tipo III ou dos domínios de reticulação N- ou C-terminais do colagénio do tipo IV (colagénio 7s ou colagénio do tipo IV NC₁).

Para esta finalidade mediram-se as concentrações de hidroxiprolina, pró-colagénio-III-peptido, 7s-colagénio e colagénio tipo IV-NC no fígado de

- a) ratazanas não tratadas (controlo)
- b) ratazanas a que foi administrado tetracloreto de carbono (controlo de CCl₄)
- c) ratazanas a que foi administrado primeiramente CCl₄ e em seguida um composto de acordo com a presente invenção (este método de ensaio é descrito por Rouiller, C., lesão experimental tóxica do fígado; em The Liver, C. Rouiller, Vol. 2, 5. 335-476, Nova Iorque, Academic Press, 1964).

Os compostos da fórmula I podem ser utilizados como medicamentos sob a forma de composições farmacêuticas que os contêm, eventualmente em conjunto com veículos farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos podem ser utilizados como medicamentos, por exemplo sob a forma de composições farmacêuticas que contêm estes compostos em mistura com uma substância veicular farmacêutica, orgânica ou inorgânica apropriada para a administração entérica, percutânea ou parentérica, como por exemplo água, goma arábica, gelatina, lactose, amido, estearato de magnésio, talco, óleos vegetais, polialquilenoglicóis, vaselina, etc..

Elas podem ser aplicadas para esta finalidade oralmente em doses de 0,1 - 25 mg/kg/dia, de preferência 1 - 5



mg/kg/dia ou parentericamente em doses de 0,01 - 5 mg/kg/dia, preferivelmente 0,01 - 2,5 mg/kg/dia, em especial 0,5 - 1,0 mg/kg/dia. Em casos difíceis, a dose pode também ser aumentada. No entanto, em muitos casos são suficientes também doses menores. Estas indicações referem-se a um adulto com aproximadamente 75 kg de peso.

A invenção abrange ainda a utilização dos compostos de acordo com a presente invenção para a preparação de medicamentos que são utilizados para o tratamento e a profilaxia das perturbações do metabolismo mencionadas anteriormente.

São ainda um outro objecto da invenção medicamentos que contêm um ou mais compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção e/ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Os medicamentos são preparados de acordo com processos correntes conhecidos pelos especialistas no assunto. Como medicamentos utilizam-se os compostos farmacologicamente eficazes de acordo com a presente invenção (= substância activa) ou como tais ou de preferência em combinação com substâncias auxiliares ou veiculares farmacêuticas apropriadas sob a forma de comprimidos, drageias, cápsulas, supositórios, emulsões, suspensões ou soluções, em que o teor de substância activa monta até cerca de 95%, vantajosamente 10 a 75%.

São substâncias auxiliares ou veiculares para a formulação do medicamento pretendido, por exemplo, além de dissolventes, formadores de gel, bases de supositórios, agentes auxiliares de comprimidos e outros veículos da substância activa, também agentes oxidantes, agentes dispersantes, emulsionantes, anti-espumificantes, correctores do paladar, agentes conservantes, dissolventes ou corantes.



Os seguintes exemplos devem esclarecer a invenção.

Exemplo 1

N-((Etoxicarbonil)metil)-3-metoxi-5-(((fenilsulfonil)amino)-carbonil]piridino-2-carboxamida

- a) 1-Óxido do ácido 5-metoxycarbonilpiridino-2-carboxílico
(comparar com J. Org. Chem. 25 (1960) 565)

Suspenderam-se 12 g (60 mmOL) de piridino-2,5-dicarboxilato de dimetilo em 30 ml de ácido acético glacial e a 20°C sob agitação misturou-se com 13 ml de peróxido de hidrogénio (35%). Sob agitação, aqueceu-se imediatamente a 100°C (temperatura interior), formando-se a 50°C uma solução transparente. Depois de se ter agitado a 100°C durante 90 min, deixou-se arrefecer a 20°C, separaram-se por filtração sob sucção os cristais formados, lavou-se com água e, depois de secar, obtiveram-se 7,5 g do produto, ponto de fusão 160°C (decomposição).

- b) 3-Cloropiridino-2,5-dicarboxilato de dimetilo

Aqueceram-se 17 ml de cloreto de tionilo, 35 ml de clorofórmio isento de água e 1,5 ml de N,N-dimetilformamida a 60°C sob agitação e, a esta temperatura, adicionaram-se em várias porções 7,5 g do produto preparado anteriormente. Em seguida, agitou-se a 60°C durante 60 minutos, destilou-se o dissolvente e o reagente em excesso depois de se arrefecer em vácuo, misturou-se o resíduo com diclorometano, separou-se por filtração sob sucção o complexo N,N-dimetilformamida x HCl e lavou-se com diclorometano. À água mãe adicionou-se sob arrefecimento cerca de 15 ml de trietilamina e 10 ml de metanol e agitou-se durante 30 minutos. Depois da evaporação em vácuo, dissolveu-se o resíduo em 50 ml de água, extraiu-se 3 x com diclorometano, secou-se a fase orgânica, concentrou-se e cromatografou-se o resíduo com n-heptano e n-heptano :



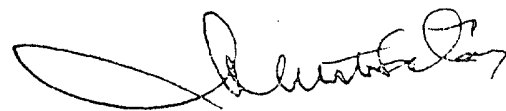
acetato de etilo (3:1) em gel de sílica. Das correspondentes frações fizeram-se cristalizar 5,3 g de produto com éter de petróleo, ponto de fusão 36-38°C.

c) Ácido 3-metoxipiridino-2,5-dicarboxílico

Dissolveram-se 53 g (0,231 mol) do diéster anteriormente mencionado em 500 ml de metanol e, sob agitação a 20°C, misturou-se com 150 ml (0,81 mol) de solução de metilato de sódio (a 30% em metanol), condições em que a temperatura subiu para 30°C. Aqueceu-se a refluxo durante 4,5 h, misturou-se a 20°C com 300 ml de água e agitou-se a 35°C durante 30 minutos. Destilou-se em vácuo o metanol em excesso, sob arrefecimento acidulou-se a fase aquosa com ácido clorídrico aquoso semiconcentrado até pH 2, separou-se por filtração sob sucção o produto cristalino incolor e secou-se. Obtiveram-se 49 g, ponto de fusão 185° (libertação de gases); 255°C (decomposição).

d) 5-Carboxi-3-metoxipiridino-2-carboxilato de metilo

Suspenderam-se 10 g (50,7 mmol) do ácido piridinocarboxílico anteriormente mencionado em 150 ml de metanol isento de água, misturou-se com 2 ml de ácido sulfúrico concentrado e aqueceu-se a refluxo durante 3 horas. Em seguida, destilou-se metade do metanol em vácuo, introduziu-se o resíduo em 400 ml de água-gelo, separou-se por filtração sob sucção o resíduo cristalino, lavou-se com água, dissolveu-se o resíduo em 150 ml de solução aquosa de bicarbonato de Na saturada, extraiu-se duas vezes com 80 ml de diclorometano de cada vez, acidulou-se a pH 1 a fase de bicarbonato sob arrefecimento com ácido clorídrico aquoso semi-concentrado, separou-se por filtração sob sucção o produto que precipitou e secou-se. Obtiveram-se 5 g de substância cristalina incolor, ponto de fusão 196-197°C. A partir da fase diclorometânica, obtiveram-



-se 1,7 g de éster de dimetilo, ponto de fusão 53-55°C (de éter de petróleo).

e) 3-Metoxi-5-(((fenilsulfonil)amino)carbonil]piridino-2-carboxilato de metilo

Suspenderam-se 2,4 g (15 mmol) de benzenossulfonamida em 80 ml de tetra-hidrofurano isento de água, misturou-se a 20°C sob agitação com 1,85 g (16,5 mmol) de t-butilato de potássio e agitou-se a 50-60°C durante 30 minutos (Solução A). Num segundo balão dissolveram-se 3,2 g (15 mmol) do ácido piridinocarboxílico anteriormente mencionado em 80 ml de tetra-hidrofurano isento de água, adicionaram-se a 20°C sob agitação 12,7 g (16,5 mmol) de N,N'-carbonildi-imidazol, agitou-se a 60°C durante 30 minutos e adicionou-se rapidamente gota a gota a solução arrefecida à solução A. Agitou-se a 60°C durante 1 hora, depois de se arrefecer concentrou-se em vácuo, misturou-se o resíduo com 200 ml de solução aquosa saturada de bicarbonato de Na e extraiu-se com diclorometano. Acidulou-se a pH 3 a fase bicarbonato com ácido clorídrico aquoso semiconcentrado e extraiu-se quatro vezes com diclorometano. Depois de secar, destilou-se o diclorometano e fez-se cristalizar o resíduo com éter dietílico/acetato de etilo. Obtiveram-se 4,0 g do produto, ponto de fusão 160-163°C (sinteriza a partir de 150°C).

f) Ácido 3-metoxi-5(((fenilsulfonil)amino)carbonil]piridino-2-carboxílico

Introduziram-se 4,0 g (11,4 mmol) do éster anteriormente referido, sob agitação e a 20°C, em 150 ml de lixívia metanólica 1,5 N de hidróxido de sódio. Depois de um curto intervalo de tempo obteve-se uma solução transparente, o sal de Na precipitou. Adicionaram-se 20 ml de água, agitou-se durante 30 minutos, concentrou-se em vácuo, dissolveu-se o resíduo em 100 ml de água, extraiu-se com diclorometano,



acidulou-se a fase aquosa a pH 1 com ácido clorídrico concentrado e, por filtração sob sucção, separaram-se 3,7 g de produto sob a forma de precipitado cristalino, ponto de fusão 176-178°C.

g)

Obteve-se o composto indicado em título, para o que se suspenderam 3,7 g (10 mmol) do ácido carboxílico acima mencionado em 300 ml de diclorometano, sob agitação adicionaram-se sucessivamente 1,4 g (10 mmol) de hidrocloreto do éster de etilo da glicina, 3,9 ml (30 mmol) de N-etilmorfolina, 1,5 g (11 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol e 4,2 g (10 mmol) de p-toluenossulfonato de N-ciclo-hexil-N'-(2-morfolinoetil)-carbodiimida-metilo e agitou-se a 20°C durante 2 dias. Em seguida, separou-se por filtração sob sucção o material insolúvel, extraiu-se com água e depois com ácido clorídrico aquoso 1 N, secou-se a fase orgânica, concentrou-se e fez-se cristalizar o resíduo com éter dietílico. Obtiveram-se 1,5 g de produto, ponto de fusão a partir de 100°C sob formação de espuma. Depois de se acidular a pH 3 com ácido clorídrico e extrair com diclorometano, secar e concentrar, isolaram-se mais 1,6 g de produto.

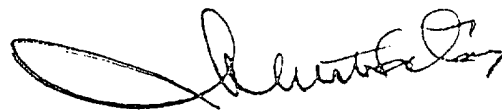
Exemplo 2

Glicilamida do ácido N-etoxicarbonilmetil-5-[[[(4-((2-4-fluorfenil)etil)amino)carbonil)fenilsulfonil)amino)carbonil]-3-metoxipiridino-2-carboxílico

Exemplo 3

Glicilamida do ácido N-etoxicarbonilmetil-5-[[[(4-((2-4-fluorfenil)etil)amino)carbonil)fenilsulfonil)amino)carbonil]-3-(2-metilo-1-propiloxi)piridino-2-carboxílico

Exemplo 4



N-Etoxicarbonilmetil-5-[[(4-((2-4-fluorfenil)etil)amino)-carbonil)fenilsulfonil)amino)carbonil]-3-hidroxipiridino-2-carboxamida

Exemplo 5

N-((Etoxicarbonil)metil)amida do ácido 5-[[(4-((ciclo-hexilamino)carbonil)fenilsulfonilo)amino)carbonil]-3-metoxipiridino-2-carboxílico

- a) Ácido 5-[[(4-((ciclo-hexilamino)carbonil)fenilsulfonil)-amino)carbonil]-3-metoxipiridino-2-carboxílico

Analogamente ao exemplo 1e), fizeram-se reagir 4,2 g (20 mmol) de 5-carboxi-3-metoxipiridino-2-carboxilato de metilo (veja-se Exemplo 1d)) com 5,6 g (20 mmol) de 4-((ciclo-hexilamino)carbonil)benzenossulfonamida e saponificou-se em seguida o produto. Obtiveram-se 7 g de produto, ponto de fusão a partir de 235°C (sinteriza a 205°C, em ácido clorídrico aquoso).

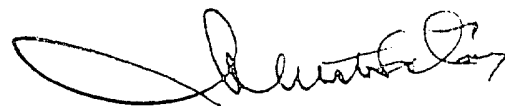
- b) Obteve-se o composto em título analogamente ao Exemplo 1g) a partir de 1,85 g (4 mmol) do composto anteriormente referido; 1,3 g de produto, ponto de fusão 225°C (sob formação de espuma, sinteriza a 185°C, em éter di-isopropílico).

Exemplo 6

N-((Etoxicarbonil)metil)amida do ácido 5-[[(4-((ciclo-hexilamino)carbonil)fenilsulfonil)amino)carbonil]-3-(2-metil-1-propiloxi)piridino-2-carboxílico

- a) Ácido 3-(2-metil-1-propiloxi)-piridino-2,5-dicarboxílico

Analogamente ao Exemplo 1c), dissolveram-se 3,5 g (146 mmol) de sódio em 350 ml de 2-metil-1-propanol (álcool iso-butílico) e, sob agitação, misturou-se a 20°C com



13,7 g (55 mmol) de 3-cloropiridino-2,5-dicarboxilato de dimetilo (como se preparou no Exemplo 1b). Em seguida, agitou-se a 80°C durante 90 minutos, concentrou-se em vácuo depois de arrefecer, retomou-se o resíduo em 200 ml de NaOH metanólica 1 N e agitou-se a 20°C. Depois de 15 minutos, a solução turvou. Adicionou-se água até se obter uma solução transparente, agitou-se durante 1 hora, concentrou-se em vácuo, acidulou-se a solução aquosa com ácido clorídrico aquoso, separou-se por filtração sob sucção o produto cristalino, lavou-se, secou-se e obtiveram-se 10,6 g do ácido dicarboxílico, ponto de fusão 192°C (decomposição).

- b) A partir do ácido dicarboxílico acima referido, analogamente ao Exemplo 1d), obteve-se 5-carboxi-3-(2-metil-1-propiloxi)piridino-2-carboxilato de metilo por esterificação em metanol/ácido sulfúrico, ponto de fusão 158°-160°C (a partir de ácido clorídrico aquoso).
- c) Obteve-se 5-[[[(4-((ciclo-hexilamino)carbonil)-fenilsulfonil)-amino)carbonil]-3-(2-metil-1-propiloxi)piridino-2-carboxilato de metilo a partir de 1,5 g (6 mmol) do produto anteriormente mencionado com N,N'-carbonildiimidazol e 4-((ciclo-hexilamino)carbonil)benzenossulfonamida (ponto de fusão 268-269°C, a partir de etanol/água (1:1) e de t-butilato de potássio, ponto de fusão 270°C (a partir de éter di-isopropílico).
- d) Obteve-se o ácido 5-[[[(4-((ciclo-hexilamino)carbonil)fenilsulfonil)amino)carbonil]-3-(2-metil-1-propiloxi)piridino-2-carboxílico por saponificação do éster acima referido, ponto de fusão > 150°C (sob formação de espuma, a partir de ácido clorídrico).
- e) Obteve-se o composto indicado em título analogamente ao Exemplo 1g). A partir de 1,55 g (3,1 mmol) do ácido



carboxílico anteriormente mencionado e de 0,43 g (3,1 mmol) de hidrocloreto do éster de etilo de glicina obtiveram-se 1,46 g do produto, ponto de fusão > 280°C (com libertação de gases, sinteriza a 135°C, a partir de éter dietílico).

Exemplo 7

N-Etoxicarbonilmetil-5-[[(4-((ciclo-hexilamino)carbonil)fenilsulfonil)amino)carbonil]-3-hidroxipiridino-2-carboxamida

Exemplo 8

N-Etoxicarbonilmetil-5-[[(4-((N,N-dietilaminocarbonil)fenilsulfonil)amino)carbonil]-3-metoxipiridino-2-carboxamida

Exemplo 9

N-Etoxicarbonilmetil-5-[[(4-((N,N-dietilaminocarbonil)fenilsulfonil)amino)carbonil]-3-metil-1-propiloxi)piridino-2-carboxamida

Exemplo 10

N-Etoxicarbonilmetil-5-[[(4-((N,N-dietilaminocarbonil)fenilsulfonil)amino)carbonil]-3-hidroxipiridino-2-carboxamida

Exemplo 11

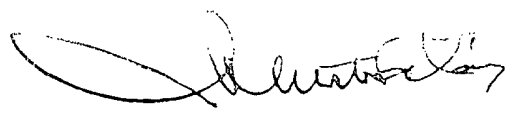
N-Etoxicarbonilmetil-5-[[(4-((N,N-dipropilaminocarbonil)fenilsulfonil)amino)carbonil]-3-metoxipiridino-2-carboxamida

Exemplo 12

N-Etoxicarbonilmetil-5-[[(4-((N,N-dibutilaminocarbonil)fenilsulfonil)amino)carbonil]-3-metoxipiridino-2-carboxamida

Exemplo 13

N-Etoxicarbonilmetil-5-[[(4-(2-((2-cloro-5-metoxibenzoil)amino)etil)fenilsulfonil)amino)carbonil]-3-metoxipiridino-2-carboxamida



Exemplo 14

N-Etoxicarbonilmetil-5- [((4-(2-((2-cloro-5-metoxibenzoil) amino) etil) fenilsulfonil) amino) carbonil] -3-(2-metil-1-propiloxi)piridino-2-carboxamida

Exemplo 15

N-Etoxicarbonilmetil-5- [((4-(2-((2-cloro-5-metoxibenzoil) amino) etil) fenilsulfonil) amino) carbonil] -3-hidroxi piridino-2-carboxamida

Exemplo 16

N-Etoxicarbonilmetil-5- [((4-n-butiloxifenil) sulfonil) amino) - carbonil] -3-metoxipiridino-2-carboxamida

Exemplo 17

N-Etoxicarbonilmetil-5- [((n-butilsulfonil) amino) carbonil] -3-metoxipiridino-2-carboxamida

Exemplo 18

N-Etoxicarbonilmetil-5- [((4-fluorfenil) sulfonil) amino) carbonil] -3-metoxipiridino-2-carboxamida

Exemplo 19

N-Etoxicarbonilmetil-3-metoxi-5- [((4-propilfenil) sulfonil) - amino) carbonil] piridino-2-carboxamida

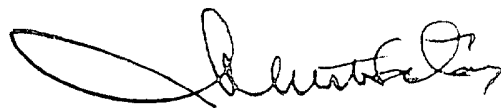
Exemplo 20

N-Etoxicarbonilmetil-3-hidroxi-5- [((4-propilfenil) sulfonil) - amino) carbonil] piridino-2-carboxamida

Exemplo 21

N-Etoxicarbonilmetil-5- [((n-butilsulfonil) amino) carbonil] -3-(3-metil-1-butiloxi)piridino-2-carboxamida

Exemplo 22



N-Etoxicarbonilmetil-5- [((benzilsulfonil) amino) carbonil] -3-
-metoxipiridino-2-carboxamida

Exemplo 23

N-(3-Pentil) oxicarbonilmetil-5- [((4- (N,N-dietilaminocarbo-
nil] fenilsulfonil) amino) carbonil-3-metoxipiridino-2-carboxa-
mida

Exemplo 24

N-Benziloxicarbonilmetil-5- [((4- ((ciclo-hexilamino) carbonil) -
fenilsulfonil) amino) carbonil-3-metoxipiridino-2-carboxamida

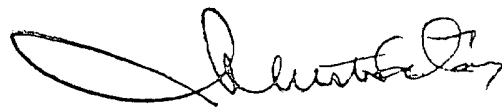
Exemplo 25

N-((Etoxicarbonil)metil)amida do ácido 5- [((1-decilsulfo-
nil) amino) carbonil] -3-metoxipiridino-2-carboxílico

- a) Ácido 5- [((1-decilsulfonil) amino) carbonil] -3-metoxipiri-
dino-2-carboxílico

Fizeram-se reagir 2,1 g (10 mmol) de 5-carboxi-3-metoxi-
piridino-2-carboxilato de metilo (compare-se com o
Exemplo 1d) analogamente ao descrito no Exemplo 1e) com
N,N'-carbonildi-imidazol e 1-decilsulfonamida/t-butilato
de potássio e saponificou-se o piridino-2-carboxilato de
metilo assim obtido com lixívia metanólica 1 N de
hidróxido de sódio. Depois de se ter acidulado a solução
aquosa sob arrefecimento, obtiveram-se 1,4 g de produto,
ponto de fusão 145°C (sob decomposição).

- b) Condensou-se 1 g (2,5 mmol) do ácido piridino-2-
-carboxílico anterior de maneira análoga à que se
descreveu no Exemplo 1g) com hidrocloreto do éster de
etilo da glicina. Depois do processamento, fez-se
cristalizar o resíduo com éter de di-
-isopropílico. Obtiveram-se 1,1 g do composto indicado
em título, ponto de fusão 70°C.



Exemplo 26

N-((Exoticarbonil)metil)amida do ácido 5-(((1-hexadecilsulfonil)amino)carbonil]-3-metoxipi-ridino-2-carboxílico

- a) Analogamente ao Exemplo 1e), obteve-se 5-(((1-hexadecilsulfonil)amino)carbonil]-3-metoxipiridino-2-carboxilato de metilo a partir de 3,2 g (15 mmol) de 5-carboxi-3-metoxipiridino-2-carboxilato de metilo (veja-se 1d))/N,N'-carbonildi-imidazol e 4,8 g (15 mmol) de 1-hexadecilsulfonamida (ponto de fusão 98-100°C, de ácido clorídrico aquoso/t-butilato de potássio, 6,1 g do produto, ponto de fusão 75-78°C (de ácido clorídrico aquoso).
- b) Obteve-se o ácido 5-(((1-hexadecilsulfonil)amino)carbonil]-3-metoxipiridino-2-carboxílico por saponificação do éster acima referido, ponto de fusão 152°C (com decomposição, a partir de acetato de etilo).
- c) Obteve-se o composto indicado em título de maneira análoga à do Exemplo 1g), ponto de fusão 127-130°C (sob formação de espuma, a partir de éter di-isopropílico).

Exemplo 27

N-(((1-Butiloxi)carbonil)metil)amida do ácido 5-(((1-decilsulfonil)amino)carbonilo]-3-metoxipiridino-2-carboxílico

Preparou-se o composto indicado em título a partir de 0,5 g (1,25 mmol) de ácido 5-(((1-decilsulfonil)amino)carbonil]-3-metoxipiridino-2-carboxílico (compare-se com o Exemplo 25a)) e 0,46 g (1,5 mmol) de tosilato de éster de 1-butilo de glicina (preparado a partir de glicina, 1-butanol, p-Tos.OH com tolueno com separador de água). Obteve-se 0,31 g de produto, ponto de fusão 82-85°C (de éter di-isopropílico/acetato de etilo (2:1)).

Exemplo 28

N-(((1-Octiloxi)carbonil)metil)amida do ácido 5-(((4-ciclo-hexilamino)carbonil)fenilsulfonil)amino]-3-metoxipiridino-2-carboxílico

Obteve-se o composto indicado em título a partir de ácido 5-(((4-ciclo-hexilamino)carbonil)fenilsulfonil)amino]-3-metoxipiridino-2-carboxílico (compare-se com o Exemplo 5a)) e de tosilato do éster de 1-octilo de glicina (preparado a partir de glicina, 1-octanol, p-Tos.OH com tolueno com separador de água) de maneira análoga ao Exemplo 5b), ponto de fusão a partir de 220°C (forma espuma, sinteriza a partir de 160°C, de éter dietílico).

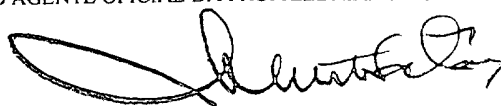
Exemplo 29

N-(((1-Hexadeciloxi)carbonil)metil)amida do ácido 3-metoxi-5-(((4-ciclo-hexilamino)carbonil)fenilsulfonil)amino]-3-metoxipiridino-2-carboxílico

Obteve-se o composto indicado em título, fazendo reagir de maneira análoga à descrita no Exemplo 1g 1,35 g (4 mmol) de ácido 3-metoxi-5-(((fenilsulfonil)carbonil]piridino-2-carboxílico (veja-se Exemplo 1f)) com 1,9 g (4 mmol) de tosilato de éster de 1-hexadecilo de glicina. Obtiveram-se 1,9 g de produto cristalino incolor a partir de éter di-isopropílico, ponto de fusão 133-135°C.

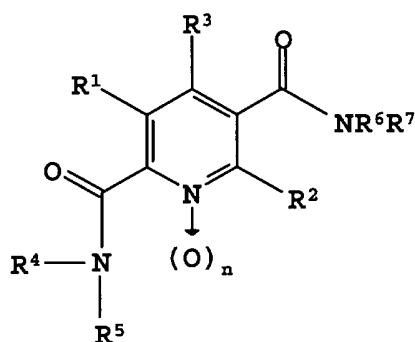
Lisboa, 30 de Junho de 2000

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



REIVINDICAÇÕES

1. Esteramidas do ácido sulfonamidocarbonilpiridino-2-carboxílico assim como os seus piridino-N-óxidos da fórmula geral I



Fórmula I

na qual

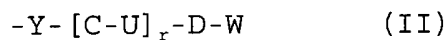
os símbolos representam

R¹ hidroxí, (C₁-C₆)-alcoxi,

R² e R³ hidrogénio,

R⁶ hidrogénio ou um catião monovalente ou bivalente fisiologicamente utilizável, especialmente Na⁺, K⁺, Mg²⁺ ou Ca²⁺ ou um ião amónio, especialmente H₃N⁺C(CH₂OH)₃,

R⁷ um radical da fórmula II, com excepção de -SO₂H,



em que os símbolos significam

Y -SO₂-,

C uma ligação ou (C₁-C₄)-alcanodiilo,

U uma ligação,

r é 1,

D uma ligação ou hidrogénio,



W um radical fenilo em que W pode ser monossubstituído ou dissustituído por flúor, cloro, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alcoxi, e W é adicionalmente substituído por fenilo, fenoxi, -O-[CH₂]_xC_fH_(2f+1-g)F_g, carbamoilo, N-(C₁-C₁₀)-alquilcarbamoilo, N,N-di-(C₁-C₈)-alquilcarbamoilo, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoiilo, N-fenilcarbamoilo, N-(C₇-C₁₁)-fenilalquilcarbamoilo, N-((C₁-C₄)-alcoxi-(C₁-C₄)-alquil)-carbamoilo, N-fenoxi-(C₁-C₄)-alquil-carbamoiilo, (C₁-C₁₀)-alcanoilamino-(C₁-C₂)-alquilo, (C₃-C₃)-ciclo-alcanoilamino-(C₁-C₂)-alquilo, benzoi-lamino-(C₁-C₂)-alquilo ou (C₇-C₁₁)-fenilalcanoilamino-(C₁-C₂)-alquilo,

em que os radicais que contêm um radical arilo, por seu lado, podem ser substituídos no arilo por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes iguais ou diferentes da série hidroxí, (C₁-C₄)-alcoxi, fenoxi, benziloxi, flúor, cloro, trifluormetilo, carbamoilo, N-(C₁-C₆)-alquilcarbamoilo, N,N-di-(C₁-C₆)-alquilcarbamoilo, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoilo, N-fenilcarbamoilo, N-(C₇-C₁₁)-fenilalquilcarbamoilo,

R⁴ hidrogénio,

R⁵ significa um grupo metilo que é substituído por (C₁-C₈)-alcoxicarbonilo, (C₅-C₆)-cicloalcoxicarbonilo ou benziloxi-carbonilo e

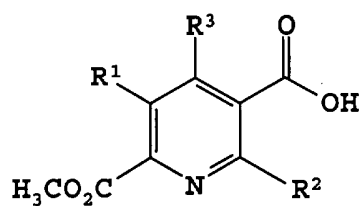
n 0,

f 1 a 5,

g 0,1 a (2f+1) e

x 0 ou 1.

2. Processo para a preparação de compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se fazer reagir carboxilatos de ésteres do ácido piridino-2-carboxílico da fórmula 7



7

com um derivado de sulfonamida da fórmula 8



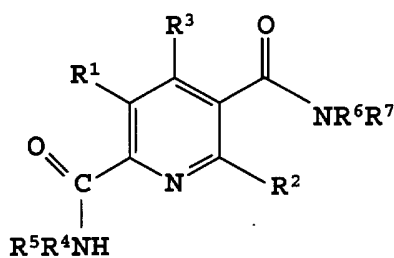
8

e os compostos assim obtidos, com uma amina da fórmula 5



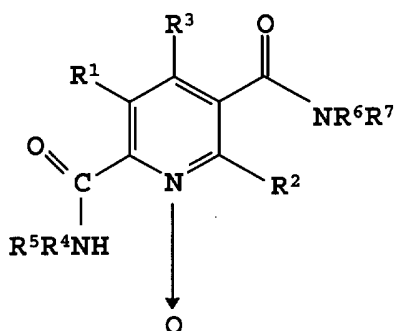
5

para obter compostos da fórmula Ia'



1a

em que eventualmente se segue uma oxidação para obtenção de piridino-N-óxido de acordo com a fórmula Ib'



1b

3. Compostos de acordo com a reivindicação 1 para utilização contra doenças fibróticas.

4. Compostos de acordo com a reivindicação 1 para utilização como fibro-supressores.
5. Compostos de acordo com a reivindicação 1 para a utilização como inibidores da prolil-hidroxilase.
6. Medicamento, que contém pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1 e eventualmente uma substância veicular farmacêuticamente aceitável.
7. Compostos de acordo com a reivindicação 1 para o tratamento de perturbações do metabolismo de colagénio e substâncias semelhantes a colagénio.
8. Compostos de acordo com a reivindicação 1 para o tratamento de doenças fibróticas.
9. Processo para a preparação de medicamentos para o tratamento de doenças fibróticas, caracterizado por o medicamento conter um composto de acordo com a reivindicação 1.

Lisboa, 30 de Junho de 2000
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

