

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 423 B

(21) A bejelentés száma: 3966/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 08. 04.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 38 28 140 1988. 08. 19. DE

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 213/81

A 61 K 31/44

(40) A közzététel napja: 1990. 06. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 10. 28. SZKV 93/10

(72) Feltalálók:

dr. Baader, Ekkehard, Königstein/Taunus (DE)
dr. Burghard, Harald, Schmitten (DE)
dr. Bickel, Martin, Bad Homburg (DE)
dr. Günzler-Pukkal, Volkmar, Marburg (DE)

(73) Szabadalmaz:

Hoechst Ag., Frankfurt/Main (DE)

(74) Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) **Eljárás N,N'-bisz-(alkoxi-alkil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamidok
előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű N,N'-bisz-(alkoxi-alkil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamidok előállítására, ahol

R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal monoszubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy először

A) piridin-2,4-dikarbonsavat toluolban szuszpendálnak, szobahőmérsékleten 2–3-szoros mólfeleslegben lévő tionil-kloriddal reagáltatják, a gázfejlődés befejezéséig 90–110 °C-on tartják, az átlatzó oldatot bepárolják, és a kapott közbenső terméket dioxánban oldják, és

B) négyszeres mólfeleslegben lévő (II) általános képletű alkoxi-alkil-amint – a (II) képletben

R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, és

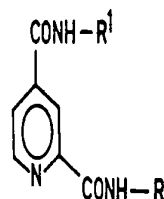
R³ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – dioxánban oldanak,

majd –5 és +5 °C közötti hőmérsékleten

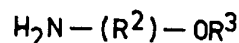
az A) lépés szerint előállított közbenső termék oldatot a B) lépés szerint előállított oldathoz csöpögtetik, vagy

a B) lépésben előállított oldatot az A) lépésben előállított közbenső termék oldathoz csöpögtetik,

végül a reakcióelegyet szobahőmérsékleten reagálni hagyják, majd a reakcióterméket megsavanyítják, a szerves fázist elválasztják, vízzel mossák, szárítják, és az oldószert lepárolják.



(I)



(II)

A találmány tárgya javított eljárás N,N'-bisz(alkoxi-alkil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamidok előállítására.

Azok a vegyületek, amelyek a prolin- és a lizin-hidroxiláz inhibitorai, nagyon szelektíven gátolják a kollagén bioszintézist azáltal, hogy a kollagén specifikus hidroxilezési reakciókat befolyásolják. Ezekben a reakciókban a fehérjéhez kötött prolint vagy lizint a prolin-, illetve lizin-hidroxiláz enzimek hidroxilezik. Ha ezeket a reakciókat inhibitorok gátolják, akkor egy működésképtelen, alulhidroxilezett kollagén molekula keletkezik, amelyet a sejtek csak kis mennyiségben képesek az extracelluláris térben leadni. Az alulhidroxilezett kollagén ezenkívül nem tud a kollagén mátrixba beépülni, és proteolitikusan nagyon könnyen lebontható. Ezen hatások következtében csökken az extracelluláris térben tárolt kollagén összmenyisége.

Ismeretes, hogy a prolin hidroxiláz ismert inhibitorokkal, például α,α' -dipiridillel történő gátlása a makrofágok Cl_2 -bioszintézisét gátolja [lásd W. Müller és mtársai, FEBS Lett. 90 (1978), 218; Immunobiology 155 (1978) 47]. Ezáltal a klasszikus komplement-aktivációs út nem járható. A prolin hidroxiláz inhibitorai ezért immunszuppresszívák, például immunkomplex betegségek esetén.

Ismeretes, hogy a prolin hidroxilázt piridin-2,4- és -2,5-dikarbonsavval hatékonyan lehet gátolni [lásd K. Majamaa és mtársai., Eur. J. Biochem. 138 (1984) 239–245]. Ezek a vegyületek azonban sejt kultúrákban csak nagyon magas koncentrációknál hatékonyak gátló anyagként (lásd Tschank, G. és mtársai., Biochem. J. 238, 625–633, 1987).

A 3 432 094 számú német szövetségi köztársasági szabadalmi leírásból ismeretes, hogy piridin-2,4 és -2,5-dikarbonsav-diészterek, ahol az észter alkilcsoportja 1–6 szénatomos, gyógyszerként használhatók prolin és lizin-hidroxiláz gátlására.

Ezeknek a rövid szénláncú alkilcsoportokkal észterezett diésztereknek azonban az a hátrányuk, hogy a szervezetben gyorsan savakká bomlanak, és ezért a sejten belül a hatásukat kifejtik, nem elég nagy a koncentrációjuk, és ezért gyógyszer formájában történő adagolásra kevésbé alkalmasak.

A 3 703 959.8, 3 703 962.8, 3 703 963.6 és 3 707 429.6 számú német szövetségi köztársasági szabadalmi bejelentésekben már javaslatot tettek piridin-2,4- és -2,5-dikarbonsavak vegyes észterei/amidjai, hosszabb szénláncú alkilcsoportot tartalmazó diészterei és amidjai felhasználására állatkísérletben a kollagén bioszintézis gátlására.

A 3 703 959.8 számú német szövetségi köztársasági szabadalmi bejelentésből ismeretes a (III) képletű N,N'-bisz(2-metoxi-etil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamid és a (IV) képletű N,N'-bisz(3-izopropoxi-propil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamid szintézise. A vegyületeket azonban nagyon alacsony kitermeléssel állítják elő [a piridin-2,4-dikarbonsavra vonatkoztatva a (III) képletű vegyületet mintegy 5%-os, a (IV) képletű vegyületet mintegy 59%-os kitermeléssel]. A javasolt előállítási eljárás technikai szempontból nagy mennyiségben történő gyártáshoz kevésbé alkalmas, mivel a ve-

gyületek előállítása túlságosan sok szintézis-lépésből áll, a gyártás igen energiaigényes (a tionil-klorid ledesztillálása, toluolos desztilláció, csepegtetés -30 – -20 °C-on), ezenkívül még egy kromatográfiás tisztítási lépés is szükséges.

A találmány célja az ismert eljárások hátrányainak kiküszöbölése, javított eljárás kidolgozása.

Ezt a célt a találmány szerinti eljárással megoldottuk, és (I) általános képletű vegyületeket, ahol

10 R^1 jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal monoszubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport, 70%-nál nagyobb kitermeléssel (az alkalmazott piridin-2,4-dikarbonsavra vonatkoztatva) állítunk elő. A 3 703 959.8 számú német szövetségi köztársasági szabadalmi bejelentésben javasolt eljáráshoz képest a találmány szerinti eljárás lényegesen kisebb energiaigényű, és nem igényel kromatográfiás tisztítási lépést, mivel a végtermék közvetlenül szilárd anyagként keletkezik.

20 A kiválasztott vegyületeknek nagyon jó az enterális felszívódása, ezért ezek különösen jól alkalmazhatók orális adagolásnál. Az (I) általános képletű vegyületek farmakológiai hatása megfelel a 3 703 959.8. számú német szövetségi köztársasági szabadalmi bejelentésben javasolt vegyületek farmakológiai hatásának.

25 A találmány tárgya közelebbről eljárás (I) általános képletű N,N'-bisz(alkoxi-alkil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamidok előállítására, ahol

30 R^1 jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal monoszubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport, piridin-2,4-dikarbonsav-klorid és egy alkoxi-alkilamin reakciójával.

Az eljárást úgy végezzük, hogy

35 A) olyan piridin-2,4-dikarbonsav-kloridot alkalmazunk, amelyet piridin-2,4-dikarbonsavat toluolban szuszpendálva, szobahőmérsékleten 2–3-szoros mólfeleslegben lévő tionilkloriddal reagáltatva és a gázfejlődés befejezéséig 90 – 110 °C-on tartva, majd az átlátszó oldatot bepárolva, és a kapott terméket dioxánban oldva kapunk, és

40 B) négyszeres mólfeleslegben lévő (II) általános képletű alkoxi-alkil-amint – a (II) képletben

R^2 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, és

45 R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – dioxánban oldunk,

majd -5 és $+5$ °C közötti hőmérsékleten

az A) lépés szerint előállított oldatot a B) lépés szerint előállított oldathoz csöpögtetjük, vagy

50 a B) lépésben előállított oldatot az A) lépésben előállított oldathoz csöpögtetjük,

végül a reakcióelegyet szobahőmérsékleten reagálni hagyjuk, majd a reakcióterméket megsavanyítjuk, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert lepároljuk.

55 Az említett három vagy annál több szénatomos alkil- és alkoxicsoportok lehetnek egyenes láncúak vagy elágazóak.

60 1–4 szénatomos alkilcsoporton metilén-, etilén-, n-propilén- vagy n-butilén-csoportot értünk, amely alkilcsoporttal helyettesítve lehet. Példaként megemlít-

jük a metil-metilén-, az etil-metilén-, az n-propil-metilén-, az izo-propil-metilén-, a metil-etilén- és az etil-etilén-csoportot.

A találmány szerinti eljárásához kiindulási anyagként a kereskedelmi forgalomban kapható piridin-2,4-dikarbonsavat toluolban szuszpendáljuk, és szobahőmérsékleten tionil-kloriddal reagáltatjuk. 1 mól piridin-2,4-dikarbonsavra 2–3 mól, előnyösen 2 mól tionil-kloridot használunk. A kapott reakcióelegyet 90–110 °C-ra, előnyösen 100 °C-ra melegítjük, és addig tartjuk ezen a hőmérsékleten, amíg már nem figyelhető meg sósavgáz fejlődés, és átlátszóvá válik az oldat. A reakció végén az oldatot előnyösen vákuumban ($13,3 \times 10^{-4}$ mbar-ig) bepároljuk, és a kapott karbonsav-kloridot dioxánban oldjuk.

1 mól piridin-2,4-dikarbonsavra 4 mól kereskedelmi forgalomban kapható alkoxi-alkil-amint [(II) általános képletű vegyületet] oldunk dioxánban. Előnyös, ha az alkoxi-alkil-amint csepegtetjük az oldatban lévő piridin-2,4-dikarbonsav-kloridhoz. Úgy is eljárhatunk azonban, hogy a karbonsav-klorid oldatot csepegtetjük az alkoxi-alkil-amin oldatához. Mindkét esetben az adagolást –5 és +5 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0 °C-on végezzük.

A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletig felmelegedni, és még 2–5 órán keresztül, előnyösen 3 órán keresztül keverjük. A kapott terméket végül savanyítjuk, hogy a feleslegben lévő alkoxi-alkil-amint a kívánt terméktől elválasszuk. A savanyítást végezhetjük például 0,2 mólos citromsavval. Ezután a szerves fázist elválasztjuk és vízzel mossuk. Végül a szerves fázist szárítjuk – előnyösen magnézium-szulfát felett – majd eltávolítjuk az oldószert. Az oldószert eltávolításakor a termék, az

N,N'-bisz(alkoxi-alkil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamid fehér szilárd anyagként kiválik.

Megállapítottuk, hogy az (I) általános képletű vegyületeknek különlegesen jó a bélből történő felszívódóképességük. A felszívódást Wistar-patkányokon vizsgáltuk, amelyeknek N,N'-bisz(2-metoxi-etil)-piridin-2,4-dikarbonsav-amidot intragasztrálisan adagoltunk. A szérumból az anyag adagolása után az első órákban csökkent, és mintegy 5 óra múlva egy még mindig enyhén csökkenő görbét adott. Az anyag adagolása után közvetlenül nagyon magas a szérumból, és ebből lehet az anyag jó felszívódására következtetni.

Az enterális felszívódás vizsgálata

150 g testtömegű nőnemű Wistar-patkányoknak 50 mg/kg N,N'-bisz(2-metoxi-etil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamidot adagolunk intragasztrálisan torokszondával.

0, 0,25, 0,5, 1, 3, 4, 5, 6, 8 és 14 óra múlva egyenként 4 patkányt narkózisban a Vena Caván elvéreztünk. A vért azonnal centrifugáljuk, és az N,N'-bisz(2-metoxi-etil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamidot éterrel extraháljuk a szérumból. Az éter ledesztillálása után a maradékot 100 ml folyósítószerrel felvesszük. A folyósítószer 0,05 mól foszforsav és acetonitril 4:1 arányú keveréke.

Ebből a mintából 50 µl-t egy HPLC-oszlopra viszünk. A detektálást UV 200 nm-nél végezzük 2,2 perces retenciós idővel. Az eredményeket az 1. táblázatban tüntetjük fel, és az 1. ábrán ábrázoljuk.

1. táblázat

N,N'-bisz(2-metoxi-etil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamid 50 mg/kg po. adagolás után

Idő (óra)	Szérumból (µg/ml)		
	$\bar{x}$	SD	SEM
0,25	38,7	±2,2	1,6
0,5	32,4	±3,1	2,1
1	15,6	±1,5	1
3	0,7	±0,07	0,04
4	3,3	±2,2	1,6
5	0,5	±0,3	0,2
6	0,6	±0,1	0,1
8	0,5	±0,3	0,2
14	0,3	±0,2	0,1

$\bar{x}$ = 4 mérés középértéke

SD = standard eltérés

SEM = Standard error of the mean

A következőkben példával illusztráljuk a találmányt.

Példa

N,N'-bisz(2-metoxi-etil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamid előállítás

10 g piridin-2,4-dikarbonsavat 150 ml toluolban szuszpendálunk, és szobahőmérsékleten 9,1 ml tionil-kloriddal reagáltatjuk. A reakcióelegyet ezután 100 °C-ra melegítjük, és mindaddig ezen a hőmérsékleten tartjuk, amíg az oldat átlátszóvá nem válik, és amíg már nem figyelhető meg gázfejlődés. Az oldatot vákuumban bepároljuk, 100 ml dioxánban a maradékot felvesszük, és 0 °C hőmérsékleten 21 ml 2-metoxi-etil-amin 100 ml dioxánnal készített oldatához csepegtetjük. A reakcióelegyet ezután 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, végül az oldathoz 0,2 mólos citromsavat adunk, pH = 4 eléréséig. Ezután a szerves fázist elválasztjuk, és vízzel mossuk. Magnézium-szulfáton való szárítás után az oldószert eltávolítjuk. 12,8 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

Kitermelés: 76% a piridin-2,4-dikarbonsavra vonatkoztatva.

Op.: 86 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű N,N'-bisz(alkoxi-alkil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamidok előállítására, ahol

R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal monoszubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport –, piridin-2,4-dikarbonsav-klorid és egy alkoxi-alkilamin reakciójával, *azzal jellemezve*, hogy

A) olyan piridin-2,4-dikarbonsav-kloridot alkalmazunk, amelyet piridin-2,4-dikarbonsavat toluolban szuszpendálva szobahőmérsékleten 2–3-szoros mólfeleslegben lévő tionil-kloriddal reagáltatva és a gázfejlődés befejezéséig 90–110 °C-on tartva, majd az átlátszó oldatot bepárolva, és a kapott terméket dioxánban oldva kapunk, és

B) négyszeres mólfeleslegben lévő (II) általános képletű alkoxi-alkil-amint – a (II) képletben

R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és

R³ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – dioxánban oldunk,

majd –5 és +5 °C közötti hőmérsékleten

az A) lépés szerint előállított oldatot a B) lépés szerint előállított oldathoz csöpögtetjük, vagy

a B) lépésben előállított oldatot az A) lépésben előállított oldathoz csöpögtetjük,

végül a reakcióelegyet szobahőmérsékleten reagálni hagyjuk, majd a reakcióterméket megsavanyítjuk, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert lepároljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy tionil-kloridból kétszeres mólfelesleget alkalmazunk.

3. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a piridin-2,4-dikarbonsavat és a tionil-kloridot 100 °C-ra melegítjük.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az A) lépésben előállított oldatot a B) lépésben előállított oldathoz, vagy a B) lépésben előállított oldatot az A) lépésben előállított oldathoz 0 °C hőmérsékleten csepegtetjük.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az A) lépésben előállított oldat és a B) lépésben előállított oldat keverékét szobahőmérsékleten 3 órán keresztül hagyjuk reagálni.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R¹ jelentése 1–3 szénatomos alkoxicsoporttal monoszubsztituált 1–3 szénatomos alkilcsoport,

10 *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, ahol

15 R² jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport.

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási vegyületként olyan (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol

20 R³ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport.

9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R¹ jelentése 2-metoxi-etil-csoport,

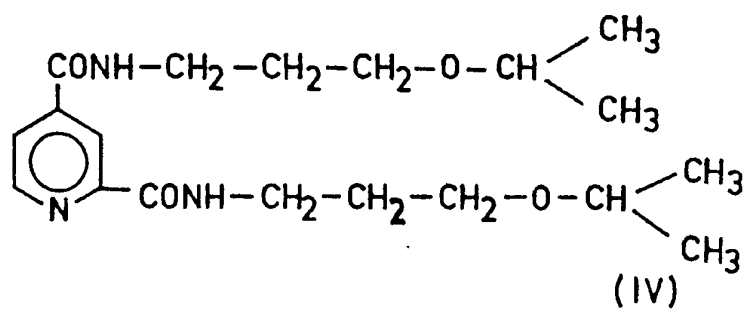
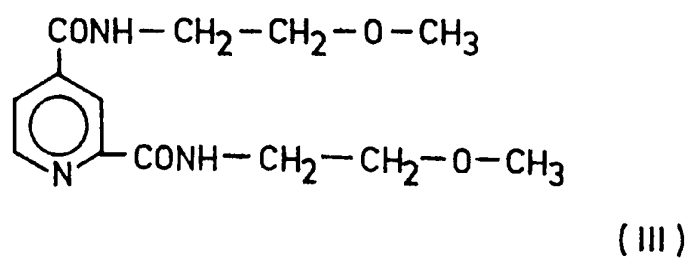
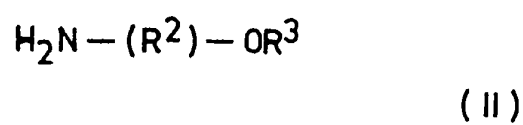
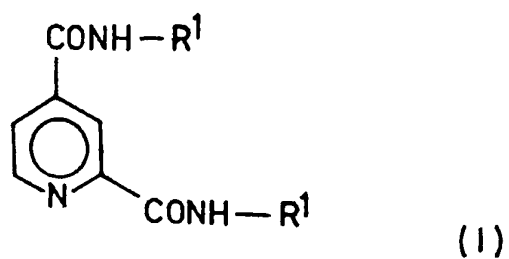
25 *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

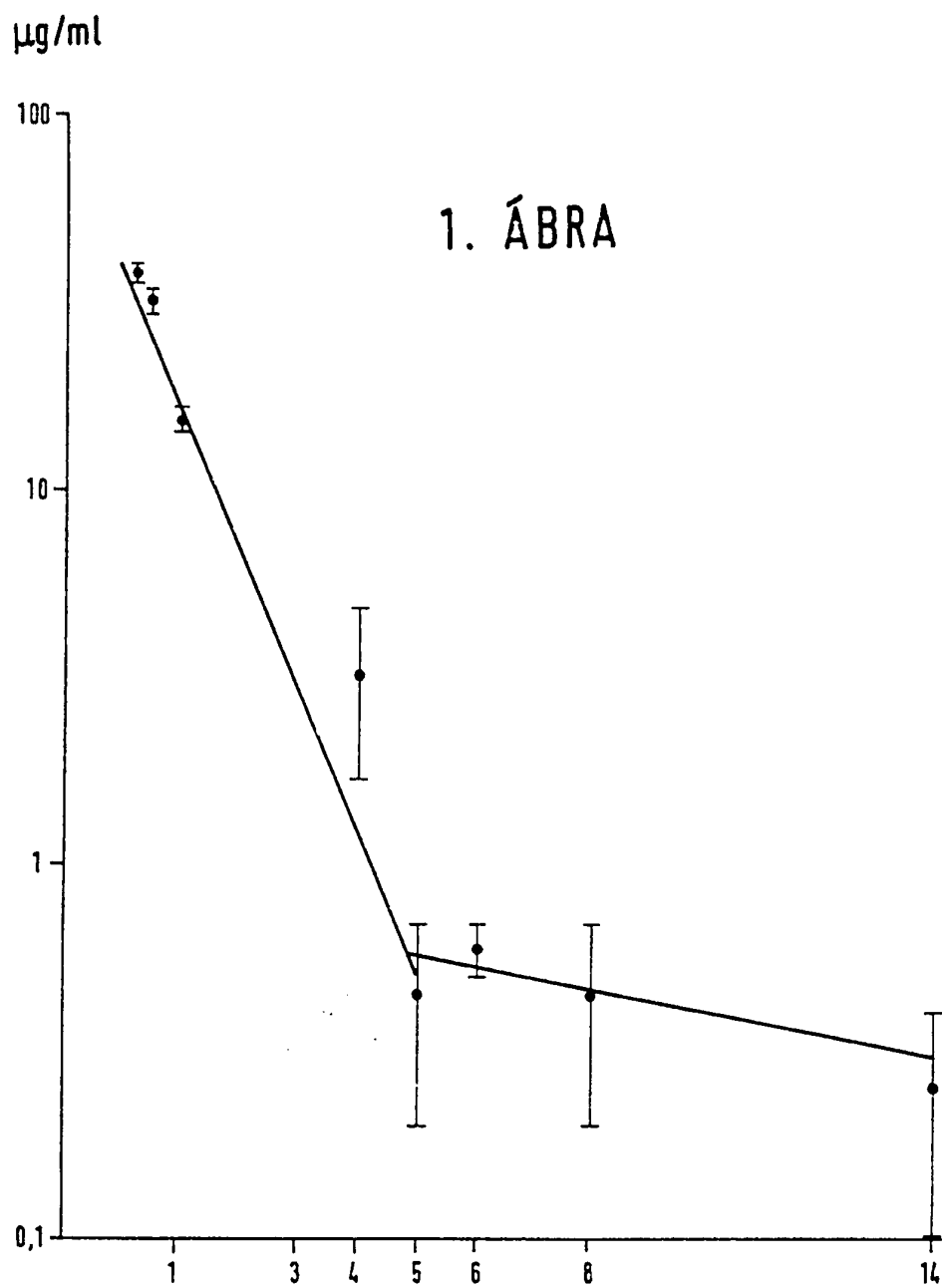
10. Az 1–9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási vegyületként olyan (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol

30 R² jelentése etilcsoport.

11. Az 1–10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási vegyületként olyan (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol

35 R³ jelentése metilcsoport.





Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: dr. Szvoboda-Dománszky Gabriella osztályvezető
ARCANUM Bt. – BUDAPEST