

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) PATENTSKRIFT

(11) 167873 B1

(21) Patentansøgning nr.: 1191/88

(51) Int.Cl.5

C 07 D 213/79

(22) Indleveringsdag: 04 mar 1988

A 61 K 31/44

(41) Alm. tilgængelig: 08 sep 1988

C 07 D 213/81

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 27 dec 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 07 mar 1987 DE 3707429

(73) Patenthaver: *Hoechst Aktiengesellschaft; Brueningstrasse 45; D-6230 Frankfurt am Main 80, DE

(72) Opfinder: Ekkehard *Baader; DE, Martin *Bickel; DE, Dietrich *Brocks; DE, Volkmar *Guenzler; DE, Stephan *Henke; DE, Hartmut *Hanuske-Abel; DE

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Substituerede pyridin-2,4-dicarboxylsyrederivater, samt lægemidler indeholdende disse derivater

(56) Fremdragne publikationer

DE off.g.skrift nr. 3432094

Andre publikationer: Collagen and Related Research, vol. 3 (1983), side 71.

Eur. J. Biochem. 138 (1984), side 239-245.

Gazetta Chimica Italiana, vol. 99 (1969), nr. 5, side 431-449.

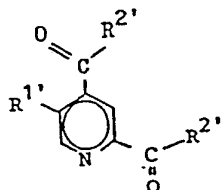
Bull. Chem. Soc. Jpn, 58 (1985), side 1331-1332.

Heterocycles, vol. 26 (1987), no. 3, side 731-744.

(57) Sammendrag:

1191-88

Til dels hidtil ukendte substituerede pyridin-2,4-dicarboxylsyre-derivater med formlen



Ia

hvor $R^{1'}$ er halogen, carboxyl eller C_{1-4} -alkoxycarbonyl eller hver især eventuelt substituerede grupper valgt blandt alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, naphthyl og heterocycliske grupper eller er en substituent med formlen $-OR^3$ eller $-N(R^3)_2$, idet R^3 er hydrogen eller eventuelt substituerede grupper valgt blandt alkyl, alkenyl, alkynyl og alkylcarbonyl, og grupperne $-CO-R^2$ uafhængigt af hinanden er carboxylsyre-, ester- eller eventuelt substituerede amidgrupper, kan fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

fortsættes

1191-88

Forbindelserne med formlen Ia kan anvendes til påvirkning af stofskiftet af collagen og collagenlignende stoffer og biosyntese af Cl_q og til behandling af forstyrrelser i stofskiftet af collagen og collagenholdige stoffer og biosyntese af Cl_q .

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte, substituerede pyridin-2,4-dicarboxylsyrederivater, kendte sådanne derivater til anvendelse som lægemidler samt lægemidler indeholdende såvel de hidtil ukendte som de kendte derivater samt disse derivater til inhibering af prolin- og lysinhydroxylase.

Forbindelser, som inhiberer prolin- og lysinhydroxylasen, bevirker en meget selektiv hæmning af collagenbiosyntesen ved hjælp af collagen-specifikke hydroxyleringsreaktioner. Ved disse forløb hydroxyleres protein-bundet prolin eller lysin ved hjælp af enzymerne prolin- og lysinhydroxylase. Dersom denne reaktion hindres af inhibitorer, opstår der et ikke-funktionsdygtigt, underhydroxyleret collagenmolekyle, som kun kan afgives fra cellerne i ringe mængde til det ekstracellulære rum. Det underhydroxylerede collagen kan desuden ikke indbygges i collagenmatricen og nedbrydes meget let proteolytisk. Som følge af disse virkninger forringes mængden af ekstracellulært aflejret collagen totalt.

Det er kendt, at inhibering af prolinhydroxylase ved hjælp af kendte inhibitorer, såsom α, α' -dipyridyl, fører til en hæmning af Cl_q -biosyntesen af makrofager [W. Müller m.fl., FEBS Lett. 90, 218 (1978); og Immunobiology 155, 47 (1978)]. Derved kommer det til et svigt af komplementaktiveringens klassiske vej. Inhibitorer af prolinhydroxylase virker derfor også som immunsuppressiva, f.eks. ved immunkomplekssygdomme.

Det er kendt, at prolinhydroxylase hæmmes effektivt af pyridin-2,4- og -2,5-dicarboxylsyre [K. Mayamaa m.fl., Eur. J. Biochem. 138, 239-245 (1984)]. Disse forbindelser er ganske vist kun virksomme som hæmningsstoffer i cellekultur i meget høje koncentrationer [V. Günzler m.fl., Collagen and Rel. Research 3, 71 (1983)].

DE offentliggørelsesskrift nr. 3.432.094 beskriver pyridin-2,4- og -2,5-dicarboxylsyrediester med 1-6 carbonatomer i esteralkyldelen som lægemidler til inhibering af prolin- og lysinhydroxylase.

5 Disse lav-alkylerede diester har dog den ulempe, at de spaltes for hurtigt i organismen til syrerne og ikke når frem til deres virkningssted i cellen i tilstrækkelig høj koncentration og således er mindre egnede til indgift som lægemiddel.

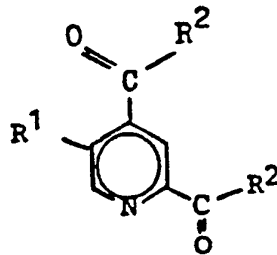
10 Det har tidligere været foreslået (DE offentliggørelsesskrifter nr. 3.703.959, 3.703.962 og 3.703.963) at anvende blandede estere/amider, højere alkylerede diester og diamider af pyridin-2,4- og -2,5-dicarboxylsyre for effektivt at hæmme collagenbiosyntesen i dyremodelforsøg.

15 Det har nu overraskende vist sig, at også blandede estere/amider, højere alkylerede diester og diamider af pyridin-2,4-dicarboxylsyre, som i pyridinringens 5-stilling bærer en yderligere substituent, er udmærkede hæmningsstoffer af collagenbiosyntesen i dyremodelforsøgene, og det fremgår af de i det følgende angivne resultater af sammenligningsforsøg, at de 5-substituerede forbindelser ifølge opfindelsen har en overraskende kraftigere virkning end de nært beslægtede kendte forbindelser og 20 derfor kan anvendes i langt lavere koncentrationer til opnåelse af samme virkning.

De hidtil foreslåede blandede estere/amider eller højere alkylerede diester og diamiderne hydrolyserer mere eller mindre hurtigt til pyridin-2,4- og 30 -2,5-dicarboxylsyre, som ifølge den hidtidige viden udgør det egentlige aktive stof (jfr. K. Mayama, supra). Det er derfor så meget desto mere overraskende, at også de 5-substituerede pyridin-2,4-dicarboxylsyre-derivater er udmærkede hæmningsstoffer for collagenbiosyntesen i dyremodelforsøg, da disse forbindelser ikke hydrolyserer til de rene dicarboxylsyrer, men til dicarboxylsyrer, som er substitueret i 5-stillingen. 35

Opfindelsen angår således hidtil ukendte, substituerede pyridin-2,4-dicarboxylsyre-derivater, der er ejendommelige ved, at de har formlen

5



I

10

hvor R^1 er halogen, alkyl, alkenyl eller alkynyl med op til 9 carbonatomer, idet de nævnte grupper eventuelt er mono- eller disubstituerede med halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, C_{1-4} -alkoxy, carboxyl, C_{1-4} -alkoxycarbonyl, C_{1-4} -alkylcarbonyloxy, C_{1-4} -alkyl- eller C_{1-4} -dialkylamino eller benzylamino,

20 eller

er en substituent med formlen $-OR^3$ eller $-N(R^3)_2$, hvor R^3 er hydrogen eller C_{1-9} -alkyl, C_{1-9} -alkenyl, C_{1-9} -alkynyl eller C_{1-9} -alkylcarbonyl, idet disse grupper eventuelt er substitueret med phenyl, og idet de to substituenten R^3 i $-N(R^3)_2$ også kan være forskellige fra hinanden,

25

og

R^2 er en substituent med formlen $-OR^4$ eller $-NHR^4$, hvor R^4 er hydrogen eller C_{1-12} -alkyl, som eventuelt er substitueret 1 eller 2 gange med hydroxy eller C_{1-4} -alkoxy eller C_{1-4} -alkylcarbonyloxy, idet de to grupper R^2 også kan være forskellige fra hinanden, eller er deres fysiologisk acceptable salte med uorganiske eller organiske syrer, undtagen 5-ethyl-pyridin-2,4-dicarboxylsyren og de forbindelser, hvor R^1 er en aminomethyl-gruppe, og endvidere undtagen 5-methyl-pyridin-2,4-dicar-

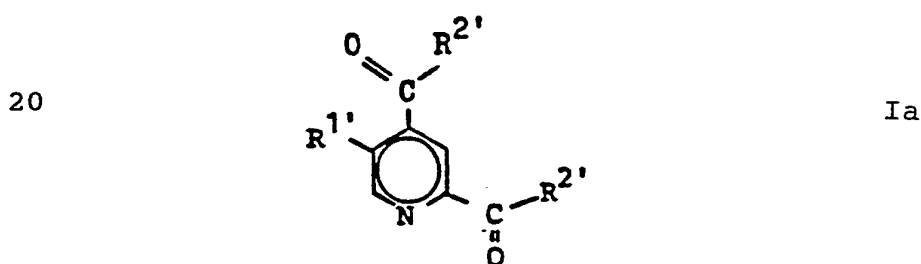
35

boxylsyredimethylester og 5-methoxy-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester.

Særligt foretrukne substituerede pyridin-2,4-dicarboxylsyrederivater er ifølge opfindelsen sådanne, der er omfattet af den ovenfor angivne definition, og i hvilke

R^1 er halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{2-4} -alkenyl eller -alkynyl, idet de 3 sidstnævnte grupper eventuelt er mono-substituerede med halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino eller carboxyl, eller er en substituent med formlen $-OR^3$ eller $-N(R^3)_2$, hvor R^3 er hydrogen, C_{1-3} -alkylcarbonyl eller C_{1-3} -alkyl, idet begge substituenterne R^3 i $-N(R^3)_2$ kan være forskellige.

Opfindelsen angår også substituerede pyridin-2,4-dicarboxylsyre-derivater med formlen



25 hvor substituenterne $R^{1'}$ og $R^{2'}$ har de samme betydninger som R^1 og R^2 i formlen I samt endvidere de betydninger, der svarer til forbindelserne pyridin-2,4,5-tricarboxylsyre, 5-ethyl-pyridin-2,4-dicarboxylsyre og de forbindelser, hvor

30 $R^{1'}$ er en aminomethylgruppe, samt pyridin-2,4,5-tricarboxylsyretrimethylester, 5-methyl-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester, 5-methoxy-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester, pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester-5-carboxylsyreethylester og pyridin-2,5-dicarboxylsyrediethylester-4-carboxyl-

35 syremethylester, til anvendelse som lægemidler.

Specielt kan ifølge opfindelsen substituerede pyridin-

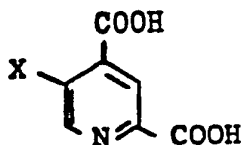
2,4-dicarboxylsyre-derivater med formlen Ia, hvor $R^{1'}$ og $R^{2'}$ har de samme betydninger som R^1 og R^2 i krav 2, anvendes som lægemidler.

Ved halogen skal forstås fluor, chlor, brom og iod, især chlor, brom og iod.

Ved flere ganges substitution kan substituenterne også være uafhængigt forskellige fra hinanden.

Forbindelserne med formlen I kan fremstilles ved, at enten pyridin-2,4-dimethyl-5-halogen først overføres til pyridin-2,4,5-trimethyl, som oxideres til pyridin-2,4,5-tricarboxylsyre, som overføres til trimethoxycarbonyl-forbindelsen og derpå omsættes til pyridin-2,4,5-tricarboxylsyre-trikaliumsaltet, eller pyridin-2,4-dimethyl-5-halogen oxideres til en forbindelse med formlen

15



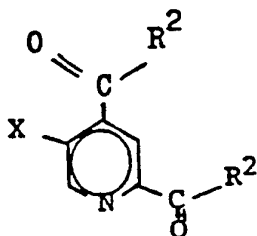
Ib

20

hvor X er halogen, og derpå eventuelt

(a) forbindelsen med formlen Ib overføres til en forbindelse med formlen

30

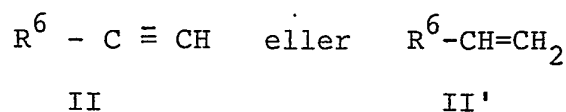


Ic

hvor X er halogen, og R^2 har den for formlen I anførte betydning, hvorefter forbindelsen med formlen Ic eventuelt omsættes med en forbindelse med formlen

35

0



5 hvor R^6 er C_{1-7} -alkyl, som eventuelt er mono- eller disubstitueret med halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, C_{1-4} -alkoxy, carbonyl, C_{1-4} -alkoxycarbonyl, C_{1-4} -alkyl- eller C_{1-4} -dialkylamino, eller eventuelt

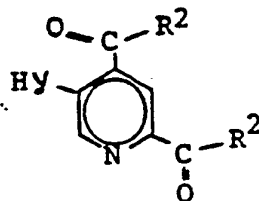
10 er substitueret med phenyl, naphthyl, thienyl, furyl, pyrrolyl eller pyridyl, idet disse nævnte aryl- eller heteroarylgrupper igen eventuelt er monosubstitueret med halogen, carboxyl, amino, C_{1-4} -alkyl- eller

15 C_{1-4} -dialkylamino eller hydroxy, og hvor de eventuelt forekommende frie carboxylgrupper eventuelt er beskyttet, og eventuelt den tilbageblevne C-C-tredobbelt eller C-C-dobbeltbinding i det nu til pyridinskelettet bundne fragment, som afledes af forbindelsen med formlen

20 II eller II', hydrogeneres, eller eventuelt forbindelsen med formlen Ic omsættes med en forbindelse med formlen H_2N-R^3 , hvor R^3 har den for formlen I anførte betydning, og hvor eventuelt forekommende frie carboxylgruppe eventuelt er beskyttet,

25 eller at en forbindelse med formlen Ic på i og for sig kendt måde overføres til en forbindelse med formlen

30



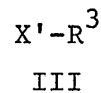
Id

hvor Y er O eller NH, og

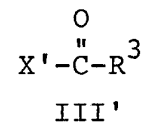
R^2 har den for formlen I anførte betydning,

35 som eventuelt omsættes med en forbindelse med formlen

0



eller



hvor X' er chlor, brom eller iod, og
 R^3 har den for formlen I anførte betydning,
 og hvor de eventuelt forekommende frie carboxylgrup-
 per eventuelt er beskyttet,
 eller forbindelse med formlen Ic eventuelt omsættes med
 en forbindelse med formlen

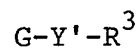
10



IV

hvor X' er chlor, brom eller iod, og
 R^1 har den for formlen I anførte betydning,
 idet betydningerne $-OR^3$ og $-N(R^3)_2$, hvor
 R^3 har den for formlen I anførte betydning,
 er undtagen, og hvor eventuelt forekommende
 frie carboxylgrupper eventuelt er beskyttet,
 eller forbindelse med formlen Ic eventuelt omsættes
 med en forbindelse med formlen

20



V

hvor Y' er O eller NR^3 ,
 G er et alkalimetal,
 R^3 har den for formlen I anførte betydning,
 og hvor eventuelt forekommende frie carboxylgrupper e-
 ventuelt er beskyttet,
 eller eventuelt

25

30 (b) forbindelsen med formlen Ib omsættes med en
 forbindelse med formlen II eller II', hvor eventuelt
 forekommende frie carboxylgrupper eventuelt er beskyt-
 tet, og derpå eventuelt de i pyridinskelettets 2- og
 4-stilling forekommende carboxylsyrer forestres eller
 35 overføres til diamiderne eller estere/amider, og even-
 tuelt den tilbageblevne C-C-tredobbelte binding eller

0

C-C-dobbeltbinding i det nu til pyridinskelettet bundne fragment, som afledes fra forbindelsen med formlen II eller II', hydrogeneres, eller forbindelsen med form-

5

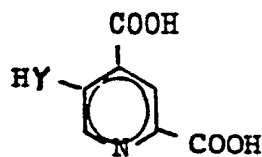
len H_2N-R^3 , hvor R^3 har den for formlen I anførte betydning, og hvor eventuelt forekommende frie carboxyl-

grupper eventuelt er beskyttet,

eller
forbindelsen med formlen Ib overføres til en forbindelse

10

med formlen



Ie

15

hvor Y er O eller NH,

og eventuelt derpå de i 2- og 4-stillingen i pyridin-skelettet forekommende carboxylsyrer forestres eller overføres til diamiderne eller ester/amiderne,

20

og derpå eventuelt omsættes med en forbindelse med formlen III eller III', hvor eventuelt forekommende frie carboxylgrupper eventuelt er beskyttet,

eller

forbindelsen med formlen Ib eventuelt omsættes med en

25

forbindelse med formlen IV, hvor de eventuelt forekom-mende frie carboxylgrupper eventuelt er beskyttet, og

hvor forbindelserne med formlen R^3O-I og $(R^3)_2N-I$,

hvor R^3 har den for formlen I anførte betydning, er udelukket,

30

eller

forbindelsen med formlen Ib eventuelt omsættes med en

forbindelse med formlen V, hvor de eventuelt forekommen-de frie carboxylgrupper eventuelt er beskyttet, og der-

på eventuelt de i de ifølge (b) opnåede produkter e-

35

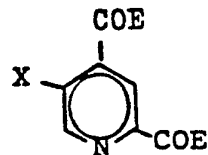
ventuelt forekommende carboxylsyrer i pyridinskelet-tets 2- og 4-stilling forestres eller overføres til

0

diamiderne eller ester/amiderne,
eller

(c) de i forbindelsen med formlen Ib forekommen-
de carboxylgrupper i pyridinskelettets 2- og 4-stil-
ling først beskyttes med en beskyttelsesgruppe, hvor-
ved der fås en forbindelse med formlen

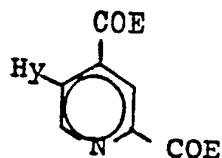
10



Ik

hvor E er en beskyttelsesgruppe,
og derpå eventuelt forbindelsen med formlen Ik omsæt-
tes med en forbindelse med formlen II eller II', hvor e-
ventuelt forekommede frie carboxylgrupper eventuelt er
beskyttet, og eventuelt derpå beskyttelsesgrupperne E
for carboxylgrupperne i pyridinskelettets 2- og 4-stil-
ling fraspaltes enten selektivt eller samlet, og de
opnåede frie carboxylsyrer eventuelt forestres eller
overføres til diamiderne eller ester/amiderne, og e-
ventuelt den tilbageblevne C-C-tredobbelte binding el-
ler C-C-dobbelbinding i det nu til pyridinskelettet
bundne fragment, som afledes fra forbindelsen med form-
len II eller II', hydrogeneres,
eller forbindelsen med formlen Ik eventuelt omsættes
med en forbindelse med formlen H_2N-R^3 , hvor R^3 har den
for formlen I anførte betydning, og hvor eventuelt fo-
rekommende frie carboxylgrupper eventuelt er beskyttet,
eller
forbindelsen med formlen Ik eventuelt overføres til en
forbindelse med formlen

35

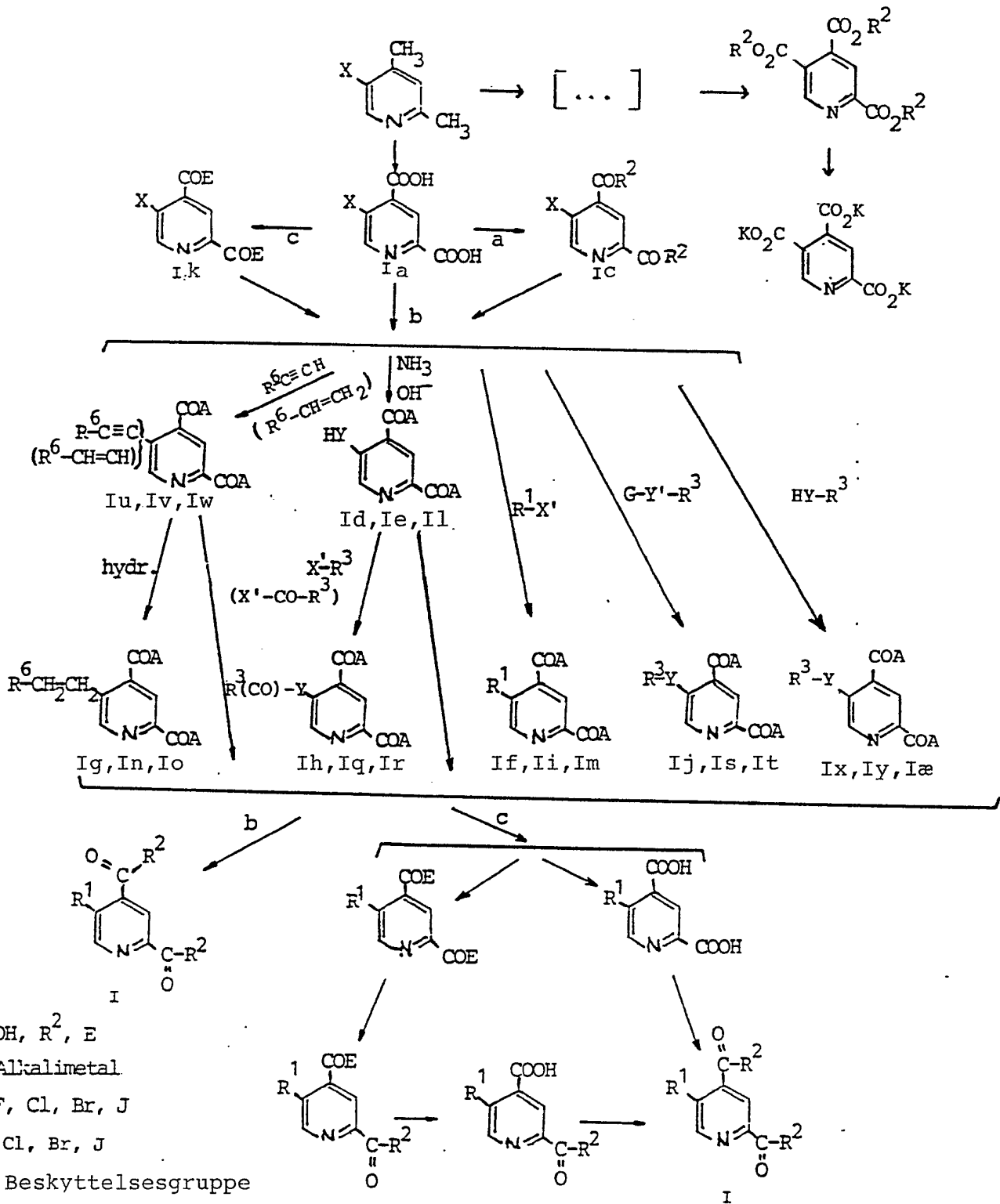


II

0
hvor Y er O eller NH,
og derpå eventuelt beskyttelsesgrupperne E for carboxyl-
grupperne i pyridinskelettets 2- og 4-stilling fraspal-
tes enten selektivt eller samlet, og de opnåede frie
5 carboxylsyrer eventuelt forestres eller overføres til
diamiderne eller ester/amiderne,
og eventuelt derpå omsættes med en forbindelse med form-
len III eller III', hvor eventuelt forekommende frie carb-
oxylgrupper eventuelt er beskyttet,
10 eller
forbindelsen med formlen Ik eventuelt omsættes med en
forbindelse med formlen IV, hvor eventuelt forekommende
frie carboxylgrupper eventuelt er beskyttet, og hvor
forbindelserne med formlen R^3O-I og $(R^3)_2N-I$, hvor R^3
15 har den for formlen I anførte betydning, er udelukket,
eller
forbindelsen med formlen Ik eventuelt omsættes med en
forbindelse med formlen V, hvor eventuelt forekommende
frie carboxylgrupper eventuelt er beskyttet, og even-
20 tuelt derpå i de ifølge (c) opnåede produkter de even-
tuelt forekommende beskyttelsesgrupper E for carboxyl-
grupperne i pyridinskelettets 2- og 4-stilling fra-
spaltes enten selektivt eller samlet, og
eventuelt de opnåede frie carboxylsyrer forestres eller
25 overføres til diamiderne eller ester/amiderne,
og derpå eventuelt de i produkterne forekommende beskyt-
telsesgrupper fraspaltes hydrolytisk eller hydro-
genolytisk, og eventuelt de ifølge (a), (b) eller (c)
opnåede forbindelser overføres til deres fysiologisk
30 acceptable salte.

Fremstillingen af forbindelserne ifølge op-
findelsen er illustreret i det følgende synteseskema.

Synteseskema



A = OH, R^2 , E

G = Alkalimetal

X = F, Cl, Br, J

X' = Cl, Br, J

E = Beskyttelsesgruppe

Y = O, NH

Y' = O, NR^3

0

Forbindelserne med formlen Ib fås f.eks. ved halogenering af pyridin-2,4-dimethyl. Reaktionen kan foretages i koncentreret svovlsyre eller i oleum, fortrinsvis med et SO₃-indhold på 25-65% ved temperaturer fra 40 til 80°C. Som halogeneringsmiddel kan der anvendes chlor, brom eller iod, som fortrinsvis anvendes med et halvt mol pr. mol pyridin-2,4-dimethyl. Reaktions-

5 tiden er fortrinsvis 1-6 timer. Derpå foretages oxidationen af pyridin-5-halogen-2,4-dimethyl til forbindelsen med formlen Ib i gængse oxidationsmidler, såsom salpetersyre, chromsyre, dichromat eller kaliumperman-

10 ganat. Opløsningsmidlerne er f.eks. iseddike, svovlsyre eller vand, idet pH-værdien, når der anvendes vand, fortrinsvis ligger på 7-9.

15

Af pyridin-5-halogen-2,4-dimethyl kan der efter methylering i 5-stillingen ved hjælp af oxidation fremstilles pyridin-2,4,5-tricarboxylsyre, som f.eks. ved omsætning med KOH i methanol kan overføres til det tilsvarende pyridin-2,4,5-tricarboxylsyre-trikalium-

20 salt.

Ved fremstilling af yderligere forbindelser ifølge opfindelsen kan der benyttes tre forskellige fremgangsmådevarianter:

25

Fremgangsmådevariant (a)

30

Forbindelserne med formlen Ib omsættes til dicarboxylsyrederivaterne med formlen Ic. Omsætningen sker på en måde, der er analog med de i DE offentliggørelsesskrifterne nr. 3.703.959, 3.703.962 og 3.703.963 til pyridin-2,4- og -2,5-dicarboxylsyrer foreslåede.

35

Fremgangsmådevariant (b)

Forbindelserne med formlen Ib anvendes videre uden forudgående omsætning.

40

Fremgangsmådevariant (c)

De i forbindelserne med formlen Ib forekommende to carboxylgrupper i pyridinringens 2- og 4-stil-

0

ling beskyttes med en gængs carboxylbeskyttelsesgruppe (forbindelse Ik).

5

Som midlertidige carboxylbeskyttelsesgrupper egner sig esterbeskyttelsesgrupper, således som de også finder anvendelse ved peptidsyntese (jfr. f.eks. Kontakte Merck 3/79, side 15 og 19 ff).

10

Hyppigt anvendes methyl-, benzyl- eller tert. butylestere, endvidere ONbz1, Ombz1, OPic. Fraspaltning sker alt afhængigt af beskyttelsesgruppe ved sur eller alkalisk hydrolyse eller ved hydrogenering i nærvær af en overgangsmetalkatalysator (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie bd. E5, 496-504, 4. opl., 1085, Georg Thieme Verlag, Stuttgart).

15

De andre omsætninger af forbindelserne Ib, Ic eller Ik beror på en substituering af halogenatomet i 5-stillingen.

20

Således kan f.eks. forbindelsen med formlen Ib, Ic eller Ik omsættes med en forbindelse med formlen II eller II'. Fortrinsvis foregår reaktionen i nærvær af en katalysator, såsom $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$ ved samtidig tilstedeværelse af en base, såsom triethylamin, og samtidig kobberkatalyse. Reaktionen ske uden opløsningsmidler eller i opløsningsmidler, såsom chlorerede carbonhydrider, f.eks. methylenchlorid, chloroform, tri-

25

eller tetrachlorethylen, eller benzen eller toluen og ved temperaturer fra stuetemperatur til opløsningsmidlets kogepunkt med en reaktionstid fra 30 minutter til 16 timer [jfr. J. Med. Chem. 30, 185-193 (1985)].

30

Ved reaktionen mellem alk-(1)-yn-derivatet eller alk(1)-en-derivatet og pyridin-5-halogen-2,4-dicarboxylsyreesteren fås en forbindelse med formlen Iu, Iv eller Iw, som indeholder en tredobbelt C-C-binding eller en C-C-dobbeltbinding, som eventuelt derpå med gængse hydrogeneringsmidler, såsom H_2/Pd , kan hydrogeneres selektivt og/eller fuldstændigt. Hertil anvendes gængse opløsningsmidler som alkoholer, især

35

0

methanol, ethanol eller isopropanol.

Ligeledes kan forbindelserne med formlen Ib, Ic og Ik omsættes med en amin H_2N-R^3 , som adderes i 5-stillingen under hydrogenhalogenidfraspaltning (forbindelserne Ix, Iy og Iæ). Omsætningen sker fortrinsvis i nærvær af indifferente opløsningsmidler som toluen ved kogetemperatur, fortrinsvis ved 110-130°C. Aminerne med formlen H_2N-R^3 kan - dersom de ikke fås i handelen - fremstilles på enkel måde ifølge kendte fremgangsmåder.

Ved fremstilling af de i 5-stillingen med $-OR^3$ eller $-N(R^3)_2$ substituerede pyridin-2,4-dicarboxylsyre-derivater overføres først forbindelsen Ib, Ic eller Ik til de tilsvarende alkoholer eller aminer (Id, Ie og Il: Y = O, NH). Dette kan f.eks. ske ved omsætning af forbindelsen Ib, Ic eller Ik med natrium- eller kaliumhydroxidopløsning, som fortrinsvis er 1-15 N (Id, Ie, Il: Y = O) eller med en ammoniakopløsning, hvis densitet ligger mellem 0,7 og 0,89, i autoklaver, fortrinsvis ved temperaturer på 100-160°C og med reaktionstider på 1-4 timer (Id, Ie, Ik: Y = NH). En katalysator som f.eks. et kobbersalt, fortrinsvis kobbersulfat, kan anvendes til begge reaktioner.

De opnåede alkoholer eller aminer omsættes derpå eventuelt i det efterfølgende reaktionstrin med forbindelser med formlen III eller III'. Dersom der anvendes forbindelser med formlen III eller III', der indeholder fire carboxylgrupper, er det formålstjenligt at beskytte disse før omsætningen med en egnet beskyttelsesgruppe, som efter afsluttet reaktion eventuelt igen kan fraspaltes (jfr. supra, Kontakte Merck, Houben-Weyl bd. E5).

De to reaktanter, alkoholen eller aminen med formlen Id, Ie eller Il (Y = O, NH) og halogenidet med formlen III eller III' blandes i ækvimolære mængder eller et 1-5-dobbelt overskud i III eller III' og omsæt-

35

0

tes ved temperaturer mellem stuetemperatur og 100°C ,
fortrinsvis mellem 30 og 60°C indtil reaktionens af-
slutning. Reaktionens afslutning kan bestemmes ved
hjælp af tyndtlagschromatografi (TLC-kontrol). En
5 variant af denne fremgangsmåde består i, at der ar-
bejdes i et egnet opløsningsmiddel, såsom diethylether
eller dimethoxyethan eller tetrahydrofuran, chlorerede
carbonhydrider, såsom methylenchlorid, chloroform, tri-
eller tetrachlorethylen, benzen eller toluen eller polære
10 opløsningsmidler, såsom dimethylformamid eller aceto-
ne eller dimethylsulfoxid. Også her kan der anvendes
et overskud af halogenid med formlen III eller III',
som kan være op til ca. den 5-dobbelte mængde. Reak-
tionstemperaturerne ligger mellem stuetemperatur og op-
15 løsningsmidlets kogepunkt, idet temperaturer i inter-
vallet fra stuetemperatur til 130°C er særlig foretrukne.

Eventuelt kan reaktionen også finde sted i
nærvær af baser. Som yderligere baser kan nævnes uor-
ganiske syreacceptorer, såsom carbonater eller hydro-
20 gencarbonater, f.eks. natrium- eller kaliumcarbonat,
eller natrium- eller kaliumhydrogencarbonat, eller or-
ganiske syreacceptorer, såsom tertiære aminer, som tri-
ethylamin, tributylamin, eller ethyldiisopropylamin, el-
ler heterocycliske aminer, såsom N-alkylmorpholin, py-
ridin eller quinolin, eller dialkylaniliner, men også
25 alkalimetahydrider, såsom natriumhydrid.

En yderligere mulighed for fremstilling af for-
bindelserne ifølge opfindelsen med formlen If, Ii eller
Im består i, at en forbindelse med formlen Ib, Ic eller
30 Ik omsættes med et substitueret eller usubstitueret mæt-
tet eller enkelt umættet alkylhalogenid, fortrinsvis
iodid eller bromid (formel IV). Fortrinsvis sker reak-
tionen i nærvær af en stærk base som butyllithium.

Forbindelserne med formlen Ij, Is og It kan
35 fremstilles ved, at forbindelserne med formlen Ib, Icel-
ler Ik omsættes med et alkalimetalsalt af en alkohol med

0

formlen V. Hertil anvendes fortrinsvis methanol, ethanol eller isopropanol, alkalimetallet kan fortrinsvis være natrium eller kalium. Omsætningen sker ved temperaturer mellem stuetemperatur og opløsningsmidlets kogepunkt, og reaktionstiderne kan ligge mellem 5 10 og 100 timer, fortrinsvis 60 timer.

Ifølge fremgangsmådevariant (b) overføres først - som beskrevet ovenfor - 5-halogen-pyridin-2,4-dicarboxylsyrerne til forbindelserne If, Ig, Ij, Iu, 10 Ix, Id eller Ih og omsættes først da eventuelt i et efterfølgende reaktionstrin ifølge fremgangsmåderne i DE offentliggørelsesskrifterne nr. 3.703.959, 3.703.962 og 3.703.963 til produkterne med formlen I ifølge opfindelsen.

15

Ifølge fremgangsmådevariant (c) fjernes eventuelt til fremstilling af yderligere stoffer ifølge opfindelsen de i forbindelserne Io, Ir, Il, Im, Iw, Iy og It forkommende carboxylbeskyttelsesgrupper enten selektivt efter hinanden eller samlet, og forbindelserne overføres til de tilsvarende R²-derivater, 20 således som det er foreslået i DE offentliggørelsesskrifterne nr. 3.703.959, 3.703.962 og 3.703.963 for pyridin-2,4- og -2,5-dicarboxylsyrediester/diamider/esteramider. Dette giver mulighed for at fremstille både 25 symmetrisk og usymmetrisk substituerede diester, diamider eller ester/amider.

Det er desuden muligt ved et passende valg af beskyttelsesgrupper og fremgangsmåde til fraspaltning af disse beskyttelsesgrupper at forestre både de 30 i substituenten R¹ eventuelt forekommende carboxylgrupper og de carboxylgrupper, der findes i pyridinringens 2- og 4-stilling, med forskellige eller - dersom det er formålstjenligt - med identiske substituenten.

Forbindelserne med formlen II fås, dersom 35 de ikke kan købes, f.eks. af 1,2-dihalogenider, især 1,2-dibromider efter dobbelt dehydrohalogenering el-

0

ler ved omsætning af ketoner eller aldehyder med acetylen og eventuelt efterfølgende reduktion af den dannede alkohol. Tilsvarende metoder er beskrevet f.eks. i Organikum, Organisch chemisches Grundpraktikum, 15. opl. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, side 299ff. (1976) (af dihalogenider) og side 560ff. (ethylering). Substituerede alkynderivater med formlen II kan f.eks. fremstilles af de tilsvarende alk-(1)-ynoler, som ifølge kendte metoder f.eks. kan oxideres direkte til carboxylsyrer, som eventuelt kan overføres til estere eller amider. På den anden side kan alk(1)ynol også overføres til et halogenderivat, fortrinsvis chlorderivat, idet chloratomet på sin side derpå kan erstattes f.eks. af en nitrilgruppe, som igen eventuelt kan omsættes til en amin. Om ønsket kan denne amin også yderligere opoxideres til de tilsvarende nitroforbindelser. Ligeledes kan nitrilgruppen forsæbes til en carboxylsyre, som så igen kan overføres til estere eller amider. På analog måde kan også disubstituerede alkynderivater med formlen II fremstilles. En yderligere metode til fremstilling af substituerede alkynderivater med formlen II er den nucleophile substitution af halogenforbindelser, som f.eks. halogenalkener, med natriumacetylid. Tilsvarende metoder er f.eks. beskrevet i "Reaktionen und Synthesen" i Org. Chem. Praktikum, Tietze/Eicher, Thieme-Verlag, Stuttgart/New York 1981, side 38.

30

Alkenforbindelserne med formlen II' kan - for så vidt de ikke fås i handelen - fremstilles på enkel måde ifølge kendte metoder.

35

Forbindelserne med formlen III, III' og IV kan ligeledes, for så vidt de ikke kan købes, syntetiseres på enkel måde (f.eks. Organikum, Organisch chemisches Grundpraktikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 15. opl. Berlin 1976; en oversigt findes i metoderegisteret side 826: Halogenverbindungen).

Hvis der i forbindelserne med formlen III, III' eller IV findes frie carboxylgrupper, forsynes disse eventuelt før omsætning med forbindelserne med formlen Id, Ie/II eller Ic/Ib/Ik med en egnet beskyttelsesgruppe (jfr. supra Kontakte Merck), som efter foretaget omsætning eventuelt igen kan fraspaltés hydrolytisk eller hydrogenolytisk (jfr. supra Houben-Weyl, bd. E5).

Forbindelserne med formlen V kan fremstilles ifølge gængse metoder ved omsætning af ækvimolære mængder af et alkalimetal og en alkohol. Også her kan eventuelt forekommende carboxylgrupper forsynes med en midlertidig beskyttelsesgruppe (jfr. supra Kontakte Merck).

Eventuelt kan oparbejdningen af produkterne f.eks. ske ved ekstraktion eller ved chromatografi f. eks. over kiselgel. Det isolerede produkt kan omkrystalliseres og eventuelt omsættes med en egnet syre til et fysiologisk acceptabelt salt. Som egnede syrer kan f.eks. nævnes:

Mineralsyrer, såsom hydrogenchlorid- eller hydrogenbromidsyre, samt svovl-, phosphor-, salpeter- eller perchlorsyre eller organiske syrer, såsom myresyre, eddikesyre, propionsyre, ravsyre, glycolsyre, mælkesyre, æblesyre, vinsyre, citronsyre, maleinsyre, fumarisyre, phenyleddikesyre, benzoesyre, methansulfonsyre, toluensulfonsyre, oxalsyre, 4-aminobenzoesyre, naphthalin-1,5-disulfon- eller ascorbinsyre.

Forbindelserne ifølge opfindelsen med formlen I og forbindelserne med formlen Ia har værdifulde farmakologiske egenskaber og udviser især aktivitet som hæmmere af prolin- og lysinhydroxylase, som fibrosuppressiva og immun-suppressiva.

Fibrogenases aktivitet kan bestemmes ved radioimmunologisk måling af det N-endestillede propeptid i collagen type III eller det N- og C-endestillede tværbindingsdomæne i collagen type IV (7s-collagen).

og type IV-collagen-NC₁) i serum.

Hertil måles hydroxyprolin-, procollagen-III-peptid-, 7s-collagen- og type-IV-collagen-NC₁-koncentrationerne i leveren fra

- 5 (a) ubehandlede rotter (kontrol)
 (b) rotter, som gives carbontetrachlorid
 (CCl₄-kontrol)
 (c) rotter, som først gives CCl₄ og derpå en forbindelse ifølge opfindelsen

10 [denne prøvemåde beskrives af C.Rouiller, Experimental toxic injury of the liver; i The Liver, C. Rouiller, bd. 2, 335-476, New York, Academic Press (1964)].

Den farmakologiske aktivitet hos forbindelserne ifølge opfindelsen undersøges. Herved viser der
15 sig en klar hæmning af prolin- og lysinhydroxylase.

Optagelsen af prolylhydroxylase-proinhibitorer er blevet bestemt for en række forbindelser ifølge opfindelsen og en kendt, nærtbeslægtet forbindelse ved forsøg med per-
funderet isoleret rottelever under anvendelse af de metoder,
20 der er beskrevet i Biochem. Z. 336, 460-467 (1963),
P.S.E.B.M. 128, 760-772 (1968) og Manual of pharmacological calculations, Springer-Verlag, New York (1981).

25

30

35

Følgende resultater er opnået:

5	Forsøgsforbindelse	Kinetik for optagelse i isoleret rottelever			
		Konc. $\mu\text{g/ml}$	Hældning* a_1	$T_{\frac{1}{2}}$ min. 5-stillingen	Substituent i 5-stillingen
10	Pyridin-2,4-dicarboxylsyre-di-(2-methoxyethyl)-amid (kendt)	46	0,016	19	ingen
15	Forbindelse I iflg. opf.	42	0,006	50	-OCH ₃
	Forbindelse II iflg. opf.	44	0,008	37	-Br
20	Forbindelse III iflg. opf.	48	0,004	75	-NH ₂

25 *) hældning af regressionslinier, $\log C = a_0 - a_1 \cdot T$
 Forbindelserne I, II og III svarer til sammenligningsforbindelsen, bortset fra 5-substituenterne.

Det fremgår heraf, at de aktive metaboliter dannet ud fra I, II og III vil være meget længere tilgængelige i
 30 leveren end for sammenligningsforbindelsernes vedkommende.
 I, II og III vil derfor have længere virkningsvarighed.

Der er endvidere foretaget bestemmelser af IC₅₀-værdier (IC₅₀ = koncentration i μM , ved hvilken 50% af enzymet, pyrolyl-4-hydroxylase, hæmmes) ved de metoder, der er angivet
 35 i Anal. Biochem. 66, 279-286 (1,75) og Meth. Enzym. 82, 245-304 (1982), idet pyridin-2,4-dicarboxylsyre (Forbindelse 1), samme forbindelse med 5-NH₂ (Forbindelse 2) og samme forbindelse med 5-OH (Forbindelse 3) er sammenlignet:

40	Forbindelse	IC ₅₀ (μM)
	1	120
	2	80
	3	105

De 5-substituerede dicarboxylsyrer virker således klart
 45 kraftigere end den usubstituerede forbindelse 1.

Forbindelserne med formlen I og Ia kan anvendes som lægemidler i form af farmaceutiske præparater, som indeholder forbindelserne sammen med acceptable farmaceutiske bærere. Forbindelserne kan anvendes som lægemidler, f.eks. i form af farmaceutiske præparater, som indeholder disse forbindelser blandet med en til enteral, percutan eller parenteral anvendelse egnet farmaceutisk, organisk eller uorganisk bærer, f.eks. vand, gummi arabicum, gelatine, mælkesukker, stivelse, magnesiumstearat, talkum, planteolier, polyalkylen-glycoler eller vaseline.

De farmaceutiske præparater kan foreligge i fast form, f.eks. som tabletter, dragéer, suppositorier eller kapsler, i halvfast form, f.eks. som salver, eller i flydende form, f.eks. som opløsninger, suspensioner eller emulsioner. Eventuelt er de steriliseret og/eller indeholder hjælpestoffer, såsom konserverings-, stabiliserings-, fugte- eller emulgeringsmidler, salte til ændring af det osmotiske tryk eller puffere. De kan også indeholde andre terapeutisk aktive stoffer.

Opfindelsen vil i det følgende blive nærmere forklaret ved hjælp af eksempler.

25

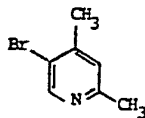
30

35

0

Eksempel 1Fremstilling af 5-brom-2,4-dimethylpyridin

5



10

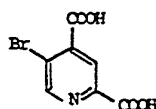
15

20

Til 28,9 ml 2,4-dimethylpyridin dryppes under isafkøling og omrøring 150 ml 65% oleum, så at temperaturen ikke overstiger 35°C. Når opløsningen er homogeniseret, tildryppes der langsomt under omrøring 6,42 ml brom. Der omrøres ved 80°C i 3,5 timer. Efter afkøling lader man forsigtigt blandingen dryppe på 1 kg is, neutraliserer med fast Na₂CO₃ og ekstraherer 3 gange hver med 300 ml ether. Det organiske lag skilles fra og tørres med magnesiumsulfat. Efter fjernelse af opløsningsmidlet ved destillation i vakuum fås 34,6 g bleggul olie, som består af isomerene 5-brom-2,4-dimethylpyridin og 3-brom-2,4-dimethylpyridin. De isomere adskilles ved søjlechromatografi på siliciumdioxidgel, hvorved fås 10 g 5-brom-2,4-dimethylpyridin som en farveløs væske (13,0 g 3-brom-2,4-dimethylpyridin). Udbytte: 22%.

Eksempel 2Fremstilling af 5-brom-2,4-pyridincarboxylsyre

25



30

35

4 g 5-brom-2,4-dimethylpyridin fra eksempel 1 opvarmes i 200 ml vand og 2,4 g KOH til 70-80°C. Derpå tilsættes portionsvis halvdelen af 12,74 g kaliumpermanganat. Opløsningen opvarmes til kogepunktet, og resten af kaliumpermanganatet tilsættes. Der omrøres i 20 timer ved 70-80°C, bundfaldet suges varmt fra og vaskes 4 gange med 50 ml-portioner varmt vand. De kombinerede filtrater inddampes i vakuum til 100 ml. Opløsningen justeres med koncentreret saltsyre til pH 1, hvorefter

0

den henstår i 20 timer ved 0°C. Det krystallinske faste stof suges fra og tørres ved 100°C i vakuum. Udbyttet er 2,9 g.

5

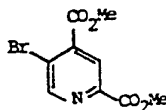
Smeltepunkt: 261-263°C.

Udbytte: 55%.

Eksempel 3

Fremstilling af 5-brom-2,4-pyridincarboxylsyredimethylester (i det følgende kaldt "5-bromdicarboxylsyredimethylester").

10



15

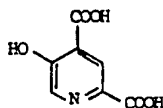
1 g 5-brom-2,4-pyridincarboxylsyre opløses i 20 ml methanol, og der tildryppes 1 ml koncentreret svovlsyre. Opløsningen omrøres i 24 timer ved 75°C. Opløsningen afkøles derpå, gøres alkalisk med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og ekstraheres 3 gange med eddikesyreester. De kombinerede organiske faser vaskes med vand, tørres med magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet fjernes i vakuum. Der bliver 1,0 g tilbage af et hvidt fast stof med smeltepunkt 102-104°C. Udbytte: 90%.

20

Eksempel 4

Fremstilling af 5-hydroxy-2,4-pyridincarboxylsyre

25



30

En blanding af 500 mg 5-brom-2,4-pyridincarboxylsyre fra eksempel 2, 20 ml 10N vandig natriumhydroxidopløsning og 250 mg kobbervitriol opvarmes i autoklav i 4 timer til 165°C. Efter afkøling suges fra kobbersaltet, der indstilles til pH 1 med koncentreret saltsyre, og opløsningen inddampes. Det faste stof opvarmes i

35

0

lidt methanol, filtreres fra saltene, og opløsningen henstår ved 0°C i 20 timer. Det udfældede faste stof skilles fra og tørres.

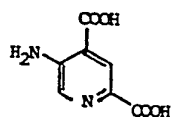
Udbytte: 70 mg. Smeltepunkt: 280-285°C.

5

Eksempel 5

Fremstilling af 5-amino-pyridin-2,4-dicarboxylsyre

10



15

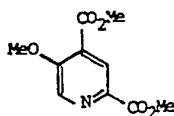
En blanding af 500 mg 5-brom-pyridin-2,4-dicarboxylsyre fra eksempel 2, 100 mg kobbervitriol og 20 ml ammoniakopløsning (d = 0,91) opvarmes i autoklav i 4 timer til 160°C. Opløsningen inddampes til tørhed, det faste stof opvarmes med lidt methanol, og opløsningen skilles fra det uopløselige. Efter 20 timer ved 0°C udfældes et hvidt fast stof, der filtreres fra og tørres. Udbytte: 70 mg. Smeltepunkt: 315°C (dekomponering).

20

Eksempel 6

Fremstilling af 5-methoxypyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester

25



30

300 mg 5-brompyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester (fra eksempel 3) opløses i 5 ml absolut methanol, og der tilsættes 120 mg natriummethylat. Efter 60 timers tilbagesvaling hældes blandingen på is og 2 ml 2N HCl, gøres alkalisk med NaHCO₃ og ekstraheres med CH₂Cl₂ 2 gange. Efter tørring med MgSO₄ inddampes opløsningsmidlet. Der bliver 175 mg hvidt fast stof tilbage.

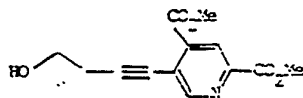
35

Smeltepunkt: 133-135°C.

0

Eksempel 7Fremstilling af 5-(4-hydroxy-1-butynyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester

5



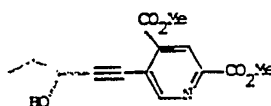
I en med argon skyllet kolbe opløses 461 mg 5-brompyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester (fra eksempel 3) og 142 mg 4-hydroxy-1-butyn i methylenchlorid, og der tildryppes 680 µl triethylamin. Der omrøres i 15 minutter ved stuetemperatur, der tilsættes 13 mg ((C₆H₅)₃P)₂PdCl₂ og 2 mg CuJ, og dette koges i 2 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling fortyndes med methylenchlorid, vaskes med vand og natriumchloridopløsning, og de kombinerede organiske faser tørres med kaliumcarbonat. Efter afdampning af opløsningsmidlet bliver der 347 mg tilbage af et hvidt fast stof.

20

Smeltepunkt: 87°C.

Eksempel 8Fremstilling af 5-(3-hydroxy-1-pentynyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyre-dimethylester

25



I en med argon skyllet kolbe opløses 546 mg 5-bromdicarboxylsyredimethylester (fra eksempel 3) og 202 mg 3-hydroxy-1-pentynyl i methylenchlorid, og der tildryppes 840 µl triethylamin. Der omrøres i 15 minutter ved stuetemperatur, tilsættes 28 mg ((C₆H₅)₃P)₂PdCl₂ og 4 mg CuJ og koges i 18 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling fortyndes med methylenchlorid, vaskes med vand og natriumchloridopløsning, og de kombinerede organiske faser tørres med kaliumcarbonat. Efter indampning bliver der 404 mg af en gul olie tilbage, som kry-

35

0

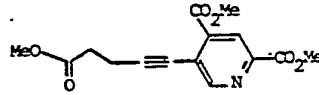
stalliserer ved 0°C.

Smeltepunkt: 65°C.

Eksempel 9

5

Fremstilling af 5-(4-methoxycarbonyl-1-butynyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester



10

I en med argon skyllet kolbe opløses 546 mg 5-bromdicarboxylsyredimethylester (fra eksempel 3) og 269 mg 4-pentynsyremethylester i methylenchlorid, og der tildryppes 840 µl triethylamin. Der omrøres i 15 minutter ved stuetemperatur, tilsættes 28 mg ((C₆H₅)₃P)₂PdCl₂ og 4 mg CuJ og koges i 18 timer under tilbagesvaling.

15

Efter afkøling fortyndes med methylenchlorid, vaskes med vand og natriumchlorid-opløsning, og de kombinerede organiske faser tørres med kaliumcarbonat. Efter inddampning og chromatografi på kiselgel bliver 460 mg af et hvidt fast stof tilbage.

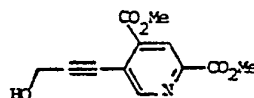
20

Smeltepunkt: 113°C.

Eksempel 10

25

Fremstilling af 5-(3-hydroxy-1-propynyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester



30

I en med argon skyllet kolbe opløses 500 mg 5-bromdicarboxylsyredimethylester (fra eksempel 3) og 121 mg propargylalkohol i methylenchlorid, og der tildryppes 840 µl triethylamin. Der omrøres i 15 minutter ved stuetemperatur, tilsættes 25 mg ((C₆H₅)₃P)₂PdCl₂ og 4 mg CuJ og koges i 30 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling fortyndes med methylenchlorid, vaskes med vand og natriumchloridopløsning, og de kombinerede organiske faser tørres

35

0

med kaliumcarbonat. Efter inddampning bliver der efter chromatografi på kiselgel 260 mg hvidt fast stof tilbage.

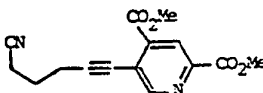
Smeltepunkt: 104-106°C.

5

Eksempel 11

Fremstilling af 5-(5-cyano-1-pentynyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester

10



15

I en med argon skyllet kolbe opløses 500 mg 5-bromdicarboxylsyredimethylester (fra eksempel 3) og 201 mg hexynsyrenitril i methylenchlorid, og der tildryppes 840 µl triethylamin. Der omrøres i 15 minutter ved stuetemperatur, tilsættes 25 mg $((C_6H_5)_3P)_2PdCl_2$ og 4 mg CuJ og koges i 40 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling fortyndes med methylenchlorid, der vaskes med vand og natriumchloridopløsning, og de kombinerede organiske faser tørres med kaliumcarbonat. Efter inddampning bliver der 364 mg hvidt fast stof tilbages.

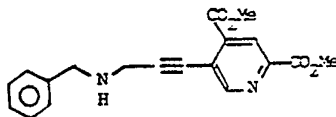
20

Smeltepunkt: 55-57°C.

Eksempel 12

Fremstilling af 5-(N-benzylamino-1-propynyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester

25



30

I en med argon skyllet kolbe opløses 2 g 5-bromdicarboxylsyredimethylester (fra eksempel 3) og 1,25 g N-benzylpropargylamin i methylenchlorid, og 3,4 ml triethylamin tildryppes. Der omrøres i 15 minutter ved stuetemperatur, tilsættes 25 mg $((C_6H_5)_3P)_2PdCl_2$ og 4 mg CuJ og omrøres i 36 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling fortyndes med methylenchlorid, vaskes med vand og

35

0

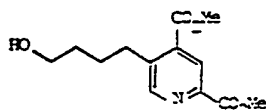
natriumchloridopløsning, og de kombinerede organiske faser tørres med kaliumcarbonat. Efter inddampning bliver der 1,25 g mørk olie tilbage, som hydrogeneres uden rensning (eksempel 18).

5

Eksempel 13

Fremstilling af 5-(4-hydroxy-butyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester

10



15

200 mg 5-(4-hydroxy-1-butynyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester (fra eksempel 7) opløses i 25 ml methanol og hydrogeneres efter tilsætning af palladium-katalysatoren (10% på kul). Omsætningen er afsluttet efter 4 timer (tyndtlagskontrol). Katalysatoren filtreres fra, og opløsningen inddampes i vakuum. Den farveløse olie chromatograferes på kiselgel.

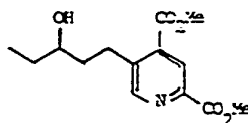
20

Udbytte: 157 mg olie.

Eksempel 14

Fremstilling af 5-(3-hydroxy-pentyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester

25



30

317 mg 5-(3-hydroxy-1-pentynyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester (eksempel 8) opløses i 25 ml methanol og hydrogeneres efter tilsætning af palladiumkatalysatoren (10% på kul). Omsætningen er afsluttet efter 4 timer (tyndtlagskontrol). Katalysatoren filtreres fra, og opløsningen inddampes i vakuum. Den farveløse olie chromatograferes på kiselgel.

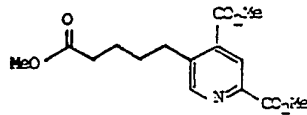
35

Udbytte: 200 mg. Smeltepunkt: 77-78°C.

0

Eksempel 15Fremstilling af 5-(4-methoxycarbonyl-butyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester

5



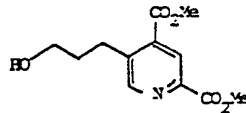
10 305 mg 5-(4-methoxycarbonyl-1-butynyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester (fra eksempel 9) opløses i 30 ml methanol og hydrogeneres efter tilsætning af palladiumkatalysatoren (10% på kul). Omsætningen er afsluttet efter 4 timer (tyndtlagskontrol). Katalysatoren filtreres fra, og opløsningen inddampes i vakuum. Den farveløse olie chromatograferes på kiselgel.

15

Udbytte: 260 mg. Smeltepunkt: 39°C.

Eksempel 16Fremstilling af 5-(3-hydroxy-propyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester

20



25

655 mg 5-(3-hydroxy-1-propynyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester (eksempel 10) opløses i 50 ml methanol og hydrogeneres efter tilsætning af palladiumkatalysatoren (10% på carbon). Omsætningen er afsluttet efter 4 timer (tyndtlagskontrol). Katalysatoren filtreres fra, og opløsningen inddampes i vakuum. Den farveløse olie chromatograferes på kiselgel.

30

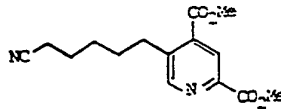
Udbytte 540 mg. Smeltepunkt: 92-94°C.

35

0

Eksempel 17Fremstilling af 5-(5-cyano-pentyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester

5



10

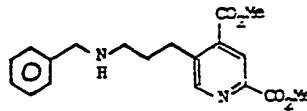
64 mg 5-(5-cyano-1-pentynyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester (fra eksempel 11) opløses i 25 ml methanol og hydrogeneres efter tilsætning af palladiumkatalysatoren (10% på carbon). Omsætningen er afsluttet efter 4 timer (tyndtlagskontrol). Katalysatoren filtreres fra, og opløsningen inddampes i vakuum. Den farveløse olie chromatograferes på kiselgel.

Udbytte 47 mg olie.

15

Eksempel 18Fremstilling af 5-(3-N-benzyl-aminopropyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester

20



25

1,25 g 5-(N-benzylamino-1-propynyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester (fra eksempel 12) opløses i 10 ml methanol og hydrogeneres efter tilsætning af palladiumkatalysatoren (10% på carbon). Omsætningen er afsluttet efter 4 timer (tyndtlagskontrol). Katalysatoren filtreres fra, og opløsningen inddampes i vakuum. Den farveløse olie chromatograferes på kiselgel.

Udbytte: 1,01 g olie.

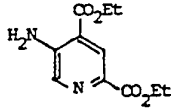
30

35

0

Eksempel 19Fremstilling af 5-amino-pyridin-2,4-dicarboxylsyrediethylester

5

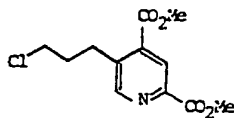


850 mg 5-amino-pyridin-2,4-dicarboxylsyre (fra eksempel 5) opløses i 100 ml absolut ethanol, der tilsættes 5 ml koncentreret svovlsyre og opvarmes i 20 timer under tilbagesvaling. Opløsningen inddampes, der tilsættes eddikesyreethylester og mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og ekstraheres. Den vandige alkaliske fase ekstraheres yderligere 3 gange med eddikesyreethylester, de kombinerede organiske faser tørres med magnesiumsulfat og inddampes. Der bliver 850 mg hvidt fast stof tilbage.

Smeltepunkt: 155-157°C.

Eksempel 20Fremstilling af 5-(3-chlorpropyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester

25

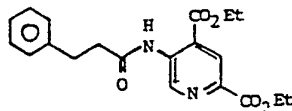


370 mg 5-(3-hydroxypropyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester (fra eksempel 16) opløses i 10 ml chloroform, afkøles til 0°C, og der tilsættes langsomt 0,18 ml thionylchlorid i 2 ml chloroform. Der omrøres én time ved stuetemperatur og derpå én time ved 60°C. Efter afkøling inddampes der og tages op med chloroform og vand; faserne adskilles, den organiske fase vaskes med natriumsulfatopløsning, tørres med magnesiumsulfat og inddampes. Der bliver efter chromatografi på kiselgel 286 mg gul olie tilbage.

0

Eksempel 21Fremstilling af 3-phenyl-propionsyre-N-([2,4-diethoxy-carbonyl]-pyridyl)-amid

5



10

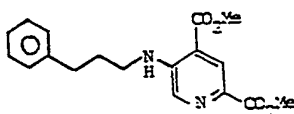
15

20

100 mg 5-amino-pyridin-2,4-dicarboxylsyredietylester (fra eksempel 19) opløses i 10 ml tetrahydrofuran, og der tilsættes langsomt under nitrogenatmosfære 20,2 mg natriumhydrid (50%'s suspension i mineralolie). Derefter opvarmes én time til 60°C, hvorefter der afkøles og tildryppes 70,9 mg 3-phenylpropionsyrechlorid i 10 ml tetrahydrofuran ved 0°C. Opløsningen koges i 6 timer og omrøres derpå i 16 timer ved stuetemp. Der sættes derpå vand ved 0°C til blandingen, som fortyndes yderligere med ether, og den organiske fase skilles fra. Den vandige fase ekstraheres endnu én gang med ether, de kombinerede organiske faser tørres med magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes. Efter chromatografi på kiselgel bliver der 106 mg farveløs olie tilbage.

Eksempel 22Fremstilling af 5-(3-phenylpropylamino)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester

25



30

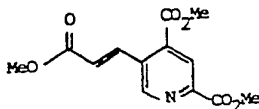
35

500 mg 5-brom-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester (fra eksempel 3) opløses i 10 ml toluen. Hertil dryppes 0,26 ml phenylpropylamin, og der omrøres i 10 timer ved 120°C. Efter afkøling afdampes opløsningsmidlet, reanensen tages op i eddikesyreethylester, og den organiske fase vaskes 2 gange med citronsyre, natriumhydrogencarbonatopløsning og vand. Efter tørring med magnesiumsulfat afdampes opløsningsmidlet. Efter chromatografi på kiselgel fås 117 mg produkt med smeltepunkt 102-104°C.

0

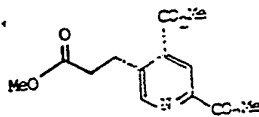
Eksempel 23Fremstilling af 5-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester

5



500 mg 5-brom-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester (fra eksempel 3) opvarmes med 10 ml methylacrylat, 0,5 ml triethylamin, 11 mg palladiumdiacetat og 22 mg triphenylphosphin i 14 timer ved 140°C i en autoklav. Efter afkøling fortyndes der med eddikesyreethylester, der filtreres fra det faste stof, og opløsningsmidlet afdampes sammen med overskydende methylacrylat. Produktet chromatograferes (kiselgel) og giver 330 mg hvidt fast stof.

Smeltepunkt: 126-128°C.

Eksempel 24Fremstilling af 5-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester

260 mg 5-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester (fra eksempel 23) opløses i 25 ml methanol og hydrogeneres efter tilsætning af palladiumkatalysator (10% på carbon). Omsætningen er afsluttet efter 4 timer. Katalysatoren filtreres fra, og opløsningen indampes i vakuum. Den gule olie chromatograferes (kiselgel), og produktet udkrystalliserer.

Smeltepunkt: 64°C.

35

På tilsvarende måde fremstilles:

Pyridin-5-amino-2,4-dicarboxylsyre-di-(2-hydroxyethyl)-amid,
smp. 168°C.

Pyridin-5-amino-2,4-dicarboxylsyre-di-(4-aminobutyl)-amid,
5 smp. 192°C.

Pyridin-5-amino-2,4-dicarboxylsyre-di-(2-methylcarboxyloxy-
ethyl)-amid, olie, smp. kan ikke bestemmes.

10

15

20

25

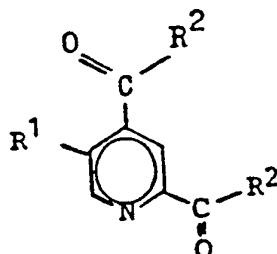
30

35

P A T E N T K R A V.

1. Substituerede pyridin-2,4-dicarboxylsyrederivater,
k e n d e t e g n e t ved, at de har formelen

5



I

10

hvor R^1 er halogen, alkyl, alkenyl eller alkynyl med op
til 9 carbonatomer, idet de nævnte grupper even-
tuelt er mono- eller disubstituerede med
halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, C_{1-4} -al-
koxy, carboxyl, C_{1-4} -alkoxycarbonyl, C_{1-4} -alkylcar-
bonyloxy, C_{1-4} -alkyl- eller C_{1-4} -dialkylamino
eller benzylamino,

20 eller

er en substituent med formelen $-OR^3$ eller $-N(R^3)_2$,
hvor R^3 er hydrogen eller C_{1-9} -alkyl, C_{1-9} -alkenyl,
 C_{1-9} -alkynyl eller C_{1-9} -alkylcarbonyl, idet disse
grupper eventuelt er substitueret med phenyl, og
idet de to substituenten R^3 i $-N(R^3)_2$ også kan
være forskellige fra hinanden,

25

og

R^2 er en substituent med formelen $-OR^4$ eller $-NHR^4$,
hvor R^4 er hydrogen eller C_{1-12} -alkyl, som even-
tuelt er substitueret 1 eller 2 gange med hydroxy
eller C_{1-4} -alkoxy eller C_{1-4} -alkylcarbonyloxy,
idet de to grupper R^2 også kan være forskellige fra hinanden,
eller er deres fysiologisk acceptable salte med uorganiske
eller organiske syrer, undtagen 5-ethyl-pyridin-2,4-dicar-
boxylsyren og de forbindelser, hvor R^1 er en aminomethyl-
gruppe, og endvidere undtagen 5-methyl-pyridin-2,4-dicar-

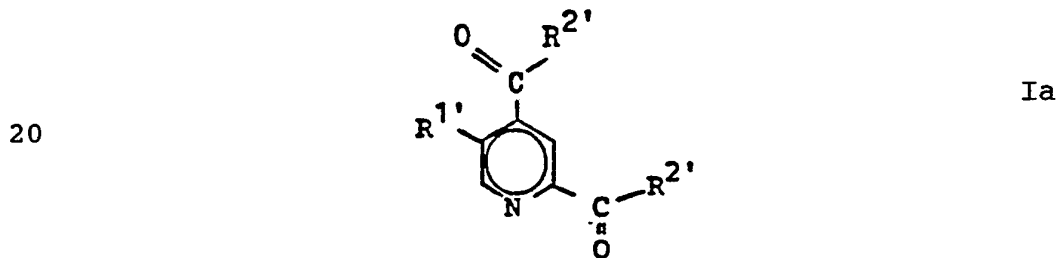
35

boxylsyredimethylester og 5-methoxy-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester.

2. Substituerede pyridin-2,4-dicarboxylsyre-derivater ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at

- 5 R^1 er halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{2-4} -alkenyl eller -alkenyl, idet de 3 sidstnævnte grupper eventuelt er mono-substituerede med halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino eller carboxyl, eller er
- 10 en substituent med formlen $-OR^3$ eller $-N(R^3)_2$, hvor R^3 er hydrogen, C_{1-3} -alkylcarbonyl eller C_{1-3} -alkyl, idet begge substituenterne R^3 i $-N(R^3)_2$ kan være forskellige.

3. Substituerede pyridin-2,4-dicarboxylsyre-derivater
15 med formlen



25 hvor substituenterne $R^{1'}$ og $R^{2'}$ har de samme betydninger som R^1 og R^2 i krav 1 samt endvidere de betydninger, der svarer til forbindelserne pyridin-2,4,5-tricarboxylsyre, 5-ethylpyridin-2,4-dicarboxylsyre og de forbindelser, hvor $R^{1'}$ er en aminomethylgruppe, samt pyridin-2,4,5-tricarboxylsyretri-

30 methylester, 5-methyl-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester, 5-methoxy-pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester, pyridin-2,4-dicarboxylsyredimethylester-5-carboxylsyreethylester og pyridin-2,5-dicarboxylsyrediethylester-4-carboxylsyremethylester, til anvendelse som lægemidler.

35 4. Substituerede pyridin-2,4-dicarboxylsyre-derivater ifølge krav 3, hvor $R^{1'}$ og $R^{2'}$ har de samme betydninger som

R^1 og R^2 i krav 2, til anvendelse som lægemidler.

5. Substituerede pyridin-2,4-dicarboxylsyrederivater ifølge et af kravene 1-4 til inhibering af prolin- og lysinhydroxylase.

5 6. Lægemiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder et substitueret pyridin-2,4-dicarboxylsyrederivat ifølge krav 1-4 sammen med acceptable farmaceutiske bærere.

10

15

20

25

30

35