



(I D) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91361 B

(51) *Classificação Internacional: (Ed. 5)*
C07D213/81 A A61K031/44 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.08.03	(73) <i>Titular(es):</i> HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT BRUNINGSTRASSE, 64 D-6230 FRANKFURT/MAIN 80 DE
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.08.19 DE 3826471 1988.08.19 DE 3828140	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.03.08	(72) <i>Inventor(es):</i> EKKEHARD BAADER DE MARTIN BICKEL DE VOLKMAR GUNZLER-PUKALL DE HARALD BURGHARD DE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 10/94 1994.10.11	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO APERFEIÇOADO PARA A PREPARAÇÃO DE DIAMIDAS DE ÁCIDOS N,N'-BIS-(ALCOXIALQUIL)-PIRIDINA-2,4-DICARBOXÍLICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 91 361


REQUERENTE: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã.

EPÍGRAFE: " PROCESSO APERFEIÇOADO PARA A PREPARAÇÃO DE DIAMIDAS DE ÁCIDOS N,N'-BIS-(ALCOXIALIL)-PIRIDINA-2,4-DICARBOXÍLICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEÚTICAS QUE AS CONTEM "

INVENTORES: Dr. Ekkehard Baader, Dr. Harald Burghard, Dr. Martin Bickel e Dr. Volkmar Günzler-Pukall.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

República Federal Alemã, em 04 e 19 de Agosto de 1988, sob os n.ºs. P 38 26 471.4 e P 38 28 140.6, respectivamente.



Descrição referente à patente de invenção de HOECHST AKTIENGELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Ekkehard Baader, Dr. Harald Burghard Dr. Martin Bickel e Dr. Volkmar Günzler-Pukall, residentes na Alemanha Ocidental), para "PROCESSO APERFEIÇOADO PARA A PREPARAÇÃO DE DIAMIDAS DE ÁCIDOS N,N'-BIS-(ALCOXIALQUIL)-PIRIDINA-2,4-DICARBOXÍLICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

Descrição

Os compostos que inibem a hidroxilase de prolina e a hidroxilase de lisina provocam uma inibição altamente selectiva da biossíntese de colagénio por meio de uma influência sobre as reacções específicas de hidroxilação do colagénio. Nestas reacções a prolina ou a lisina que se encontram ligadas em proteínas são hidroxiladas por meio respectivamente da enzima hidroxilase de prolina ou hidroxilase de lisina. Se esta reacção é impedida devido à acção de inibidores, resulta uma molécula de colagénio sub-hidroxilada não funcional que só é cedida pelas células para o espaço extracelular em quantidades reduzidas. O colagénio sub-hidroxilado sobretudo não pode ser incorporado na matriz do colagénio e só é ligeiramente decomposto por via proteolítica. Como consequência destes efeitos reduz-se globalmente a quantidade de colagénio extracelular armazenado.

~~SECRET~~

É conhecido que a inibição da hidroxilase de prolina por inibidores conhecidos, como o α, α' -dipiridilo, provoca uma inibição de biossíntese Cl_q de macrófagos (W. Müller et al., FEBS Lett. 90 (1978), 218; Immunobiology 155 (1978) 47). Deste modo, é interrompida a via clássica da activação de complemento. Os inibidores da hidroxilase de prolina apresentam por conseguinte actividade imunossupressora, por exemplo em doenças imunes complexas.

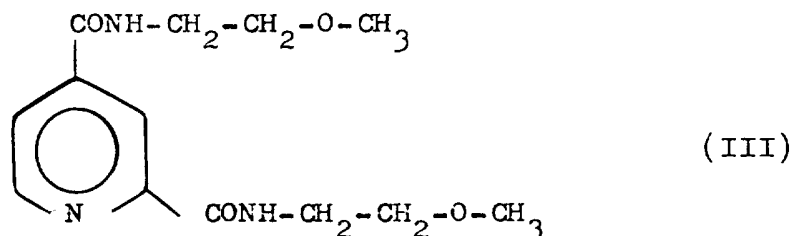
É sabido que a hidroxilase de prolina é eficazmente inibida pelos ácidos piridina-2,4- e piridina-2,5-dicarboxílicos (K. Majamaa et al., Eur. J. Biochem. 138 (1984) 239-245). Estes compostos, no entanto, apenas apresentam actividade como inibidores em culturas de células em concentrações muito elevadas (Tschank, G. et al., Biochem. J. 238, 625-633, 1987).

Na publicação de Pedido de Patente Alemã DE-A 34 32 094 descrevem-se piridina-2,4- e piridina-2,5-dicarboxilatos com 1 a 6 átomos de carbono na fracção alquílica dos ésteres úteis para a inibição da hidroxilase de prolina e da hidroxilase de lisina.

Estes diésteres de alquilos inferiores possuem no entanto a desvantagem de serem hidrolisados muito rapidamente no organismo dando origem aos respectivos ácidos e de não atingirem uma concentração suficientemente elevada nos seus locais de actuação nas células não sendo por esta razão apropriados para uma eventual administração como medicamentos.

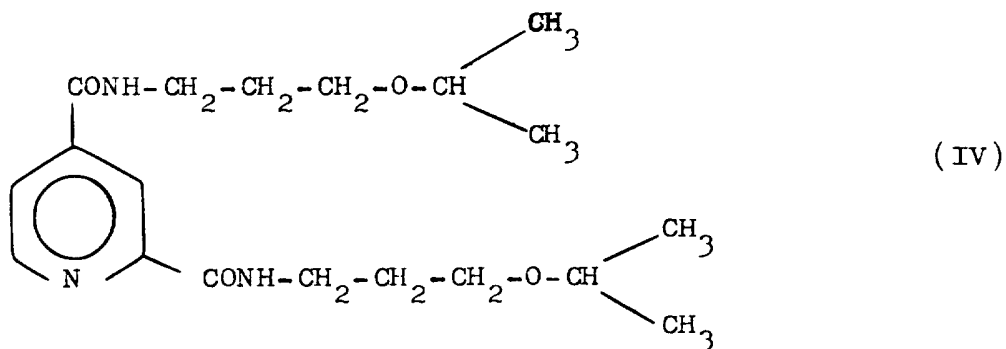
Já foram divulgados (P 37 03 959.8, P 37 03 962.8, P 37 03 963.6 e P 37 07 429.6) misturas de ésteres e de amidas, por intergração de diésteres e diamidas de alquilo elevados de ácidos piridina-2,4- e piridina-2,5-dicarboxílicos que apresentam actividade como inibidores da biossíntese de colagénio em modelos animais.

No pedido de Patente Alemã mais antigo P 37 03 959.8 descreve-se, entre outros aspectos, a síntese de N,N'-Bis-(2-metoxietil)-piridina-2,4-dicarboxidiamina (III)



e de

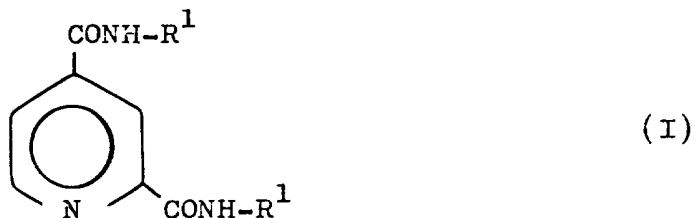
N,N'-Bis-(isopropoxipropil)-piridina-2,4-dicarboxidiamida (IV)



Estes compostos são obtidos, no entanto, apenas em rendimentos reduzidos (III num rendimento de cerca de 5 % e IV de cerca de 59 % em relação ao ácido piridina-2,4-dicarboxílico ou os processos descritos para a obtenção destes compostos são pouco adequados para uma produção em escala industrial de acordo com o estado da técnica, uma vez que a preparação descrita para alguns dos produtos abrange um número demasiadamente elevado de fases de síntese e para outros exige um elevado consumo de energia (destilação de SOCl_2 , evaporação de tolueno e adições gota a gota a temperaturas entre -30 e -20°C) e finalmente é ainda necessária uma fase de purificação por cromatografia.

~~CONFIDENTIAL~~

Verificou-se agora que a síntese de compos-
tos da fórmula I



na qual

R^1 significa um alquilo- C_1-C_4 , o qual é monossubstituído por
alcoxi- C_1-C_4 ,

é possível em rendimentos superiores a 70 % (referidos ao ácido
piridina-2,4-dicarboxílico utilizado) e exige um consumo de
energia consideravelmente mais reduzido em comparação com o pro-
cesso descrito no pedido de Patente Alemã P 37 03 959.8 e, so-
bretudo, não necessita de uma fase de purificação por cromato-
grafia, uma vez que o produto final é obtido directamente no
estado sólido.

Os compostos seleccionados apresentam uma
absorção entérica muito boa, sendo em conformidade especialmen-
te adequados para uma forma de apresentação oral. A actividade
farmacológica dos compostos da fórmula I corresponde à dos com-
postos descritos no pedido de Patente Alemã P 37 03 959.8.

A presente invenção refere-se, por conse-
guinte, as:

Um processo para a preparação de
diamidas de ácidos N,N'-bis-(alcoxialquil)-piridina-2,4-dicar-
boxílicos da fórmula I



na qual

R^1 significa um alquilo- C_1-C_4 , o qual é monossubstituído por alcoxi- C_1-C_4

por reacção do cloreto do ácido piridina-2,4-dicarboxílico com uma alcoxialquilamina, caracterizado, por em primeiro lugar,

A) suspender-se o ácido piridina-2,4-dicarboxílico em tolueno, fazer-se reagir à temperatura ambiente com um excesso molar de 2 a 3 vezes de $SOCl_2$, aquecer-se a uma temperatura de 90 a 110°C até final do desenvolvimento de gás, evaporar-se a solução límpida à secura e dissolver-se o produto intermediário obtido em dioxano e

B) fazer-se reagir uma quantidade 4 vezes molar de uma alcoxialquilamina da fórmula II



na qual

R^2 significa alquileno- C_1-C_4 e


R^3 significa alquilo- C_1-C_4

com dioxano

e em seguida adicionar-se gota a gota a uma temperatura de -5 a +5°C a solução do produto intermediário preparado de acordo com

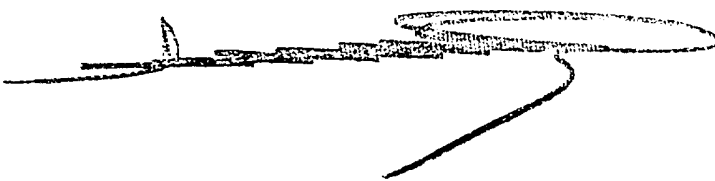
A) à solução preparada de acordo com B) ou a solução preparada de acordo com B) à solução do produto intermediário preparado de acordo com A), em seguida deixar-se reagir à temperatura ambiente, então acidificar-se o produto da reacção, separar-se em seguida a fase orgânica, lavar-se com água, secar-se e por fim eliminar-se o solvente.

Os resíduos de alquilo e de alcoxi com 3 ou mais átomos de carbono referidos podem ser lineares ou também ramificados. Por um resíduo alquileno- C_1-C_4 entende-se metileno, etileno, n-propileno ou n-butileno e também alquileno substituído por alquilo. São exemplos destes resíduos metilmetileno, etilmetileno, n-propilmetileno, i-propilmetileno, metiletileno ou etiletileno.



De acordo com o processo da presente invenção o ácido piridina-2,4-dicarboxílico obtenível comercialmente utilizado como matéria prima é suspenso em tolueno e feito reagir com SOCl_2 à temperatura ambiente. Utiliza-se uma quantidade de SOCl_2 de 2 a 3 equivalentes molares, de preferência uma quantidade de 2 equivalentes molares, em relação à quantidade molar de ácido piridina-2,4-dicarboxílico. A mistura reaccional obtida é aquecida a uma temperatura de 90 a 110°C, de preferência a 100°C, durante o tempo suficiente para que não seja possível já observar qualquer libertação de HCl gasoso, resultadando uma solução límpida. Em seguida evapora-se a solução à secura - de preferência sob alto vácuo (até cerca de 10^{-3} Torr) -, e dissolve-se em dioxano o cloreto de ácido obtido.

Dissolve-se em seguida em dioxano uma quantidade de 4 equivalentes molares da alcoxilquilamina comercial (composto da fórmula II) em relação à quantidade molar utilizada de ácido piridina-2,4-dicarboxílico. Em seguida de preferência adiciona-se gota a gota a alcoxilquilamina ao cloreto de ácido piridina-2,4-dicarboxílico dissolvido. No entanto é também possível adicionar-se gota a gota a solução do cloreto de ácido à solução da alcoxilquilamina. Em ambos os casos a adição é realizada a uma temperatura de -5 a +5°C, de preferência a 0°C. Deixa-se então aquecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente e agita-se ainda durante mais 2 a 5 horas, de preferência durante 3 horas. Acidifica-se em seguida o produto obtido, a fim de separar a alcoxilquilamina em excesso do produto pretendido. A acidificação pode por exemplo ser efectuada com ácido cítrico 0,2 molar. Separa-se em seguida a fase orgânica e lava-se com água. Em seguida seca-se a fase orgânica - de preferência sobre sulfato de magnésio - e por fim elimina-se o solvente. A evaporação do solvente causa a precipitação do produto - N,N'-bis-(alcoxilquil)-piridina-2,4-dicarboxidiamida - sob a forma de um sólido branco.



Verificou-se que o composto da fórmula I possui uma absorção entérica excepcionalmente boa. A absorção foi investigada em ratos Wistar a que se administrou N,N'-bis-(alcoxiálquil)-piridina-2,4-dicarboxidiamida por via intragástrica. Nas primeiras horas após a administração o nível no soro da substância desceu e atingiu ao fim de 5 horas um patamar apenas ligeiramente descendente. A partir do primeiro nível da substância no soro muito alto imediatamente após a administração da substância é possível concluir que a substância possui uma boa absorção.

Em seguida elucidada-se mais completamente a presente invenção por meio de exemplos.

Absorção entérica

Administraram-se por via intragástrica cerca de 50 mg/kg de N,N'-bis-(2-metoxietil)-piridina-2,4-dicarboxidiamida por meio de uma sonda esofágica a ratos fêmeas de cerca de 150 g de peso corporal. Após cada um dos intervalos de 0; 0,25; 0,5; 1; 3; 4; 5; 6; 8 e 14 horas narcotizaram-se 4 ratos de cada vez e sangraram-se através da veia cava. Centrifugou-se o sangue imediatamente e extraiu-se a N,N'-bis-(2-metoxietil)-piridina-2,4-dicarboxidiamida do soro com éter. Após evaporação à secura do éter retomou-se o resíduo em 100 ml de um meio líquido constituído por ácido fosfórico 0,05 M e acetoneitrilo (4:1). Injectaram-se 50 µl de cada uma destas amostras numa coluna de HPLC. Efectuou-se a detecção por UV a 200 nm e determinou-se um tempo de retenção de 2,2 min. Os resultados encontram-se documentados no Quadro 1 e na Figura 1.

Quadro 1: Nível no soro de N,N'-bis-(2-metoxietil)-piridina-2,4-dicarboxidiamida após administração de 50 mg/kg p.o.

Tempo (h) Nível no soro $\mu\text{g/ml}$

	\bar{x}	DP	SEM
0,25	38,7	$\pm 2,2$	1,6
0,5	32,4	$\pm 3,1$	2,1
1	15,6	$\pm 1,5$	1
3	0,7	$\pm 0,07$	0,04
4	3,3	$\pm 2,2$	1,6
5	0,5	$\pm 0,3$	0,2
6	0,6	$\pm 0,1$	0,1
8	0,5	$\pm 0,3$	0,2
14	0,3	$\pm 0,2$	0,1

\bar{x} = valor médio de 4 determinações

DP = desvio padrão

SEM = "standard error of the mean"

Exemplo 1

Preparação da N,N'-bis-(2-metoxietil)-piridina-2,4-dicarboxidiamida

Suspenderam-se 10 g de ácido piridina-2,4-dicarboxílico em 150 ml de tolueno e fez-se reagir com 9,1 ml de SOCl_2 à temperatura ambiente. Em seguida aqueceu-se a 100°C até se obter uma solução límpida e não se observar mais qualquer libertação de gás. Evaporou-se a solução à secura sob alto vácuo dissolveu-se o resíduo em 100 ml de dioxano e adicionaram-se gota a gota a 0°C 21 ml de 2-metoxietilamina em 100 ml de dioxano. Após 3 horas de agitação à temperatura ambiente tratou-se a solução com ácido cítrico 0,2 M (pH 4), separou-se a fase orgânica e lavou-se com água. Após secagem com sulfato de magnésio

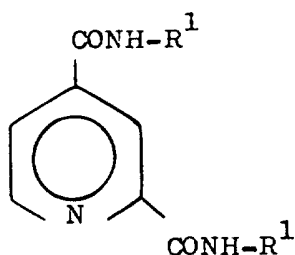
eliminou-se, obtendo-se 12,8 g (76 % de rendimento em relação ao ácido piridina-2,4-dicarboxílico) sob a forma de um sólido branco.

P.f. 86°C

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de diamidas de ácidos N,N'-bis-(alcoxialquil)-piridina-2,4-dicarboxílicos da fórmula I



(I)

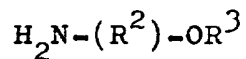
na qual

R¹ significa um alquilo-C₁-C₄, o qual é monossubstituído por alcoxi-C₁-C₄

por reacção do cloreto do ácido piridina-2,4-dicarboxílico com uma alcoxialquilamina, caracterizado, por em primeiro lugar, A) suspender-se ácido piridina-2,4-dicarboxílico em tolueno, fazer-se reagir à temperatura ambiente com um excesso molar de 2 a 3 vezes de SOCl₂, aquecer-se a uma temperatura de 90 a 110°C até final do desenvolvimento de gás, evaporar-se a solução límpida à secura e dissolver-se o produto intermediário obtido em dioxano e

B) fazer-se reagir uma quantidade 4 vezes molar de uma alcoxialquilamina da fórmula II

- 9 -



(II)

na qual

R^2 significa alquilenos- C_1-C_4 e

R^3 significa alquilo- C_1-C_4

com dioxano

e em seguida adicionar-se gota a gota a uma temperatura de -5 a $+5^\circ\text{C}$ a solução do produto intermediário preparado de acordo com A) à solução preparada de acordo com B) ou a solução preparada de acordo com B) à solução do produto intermediário preparado de acordo com A), em seguida deixar-se reagir à temperatura ambiente então acidificar-se o produto da reação, separar-se em seguida a fase orgânica, lavar-se com água, secar-se e por fim eliminar o solvente.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se usar um excesso molar de 2 vezes de SOCl_2 .

- 3ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 e/ou 2 caracterizado por se aquecer o ácido piridina-2,4-dicarboxílico e o SOCl_2 a 100°C .

- 4ª -

Processo de acordo com uma ou várias reivindicações 1 a 3 caracterizado por se adicionar gota a gota a solução preparada de acordo com A) à solução preparada de acordo com B) ou a solução preparada de acordo com B) à solução preparada de acordo com A) a uma temperatura de 0°C .

- 10 -

A requerente reivindica as prioridades dos pedidos alemães apresentados em 4 e 19 de Agosto de 1988, sob os números P 38 26 471.4 e P 38 28 140.6, respectivamente.

Lisboa, 3 de Agosto de 1989
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of several horizontal strokes and a large loop on the right side.

RESUMO

"PROCESSO APERFEIÇOADO PARA A PREPARAÇÃO DE DIAMIDAS DE ÁCIDOS N,N'-BIS-(ALCOXIALQUIL)-PIRIDINA-2,4-DICARBOXÍLICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de diemidas de ácidos N,N'-bis-(alcoxialquil)-piridina-2,4-dicarboxílicos da fórmula I



por reacção do cloreto do ácido piridina-2,4-dicarboxílico com uma alcoxialquilamina, que compreende em primeiro lugar,
A) suspender-se ácido piridina-2,4-dicarboxílico em tolueno, fazer-se reagir à temperatura ambiente com um excesso molar de 2 a 3 vezes de SOCl_2 , aquecer-se a uma temperatura de 90 a 110°C. até final do desenvolvimento de gás, evaporar-se a solução limpa à secura e dissolver-se o produto intermediário obtido em dioxano e
B) fazer-se reagir uma quantidade 4 vezes molar de uma alcoxialquilamina da fórmula II



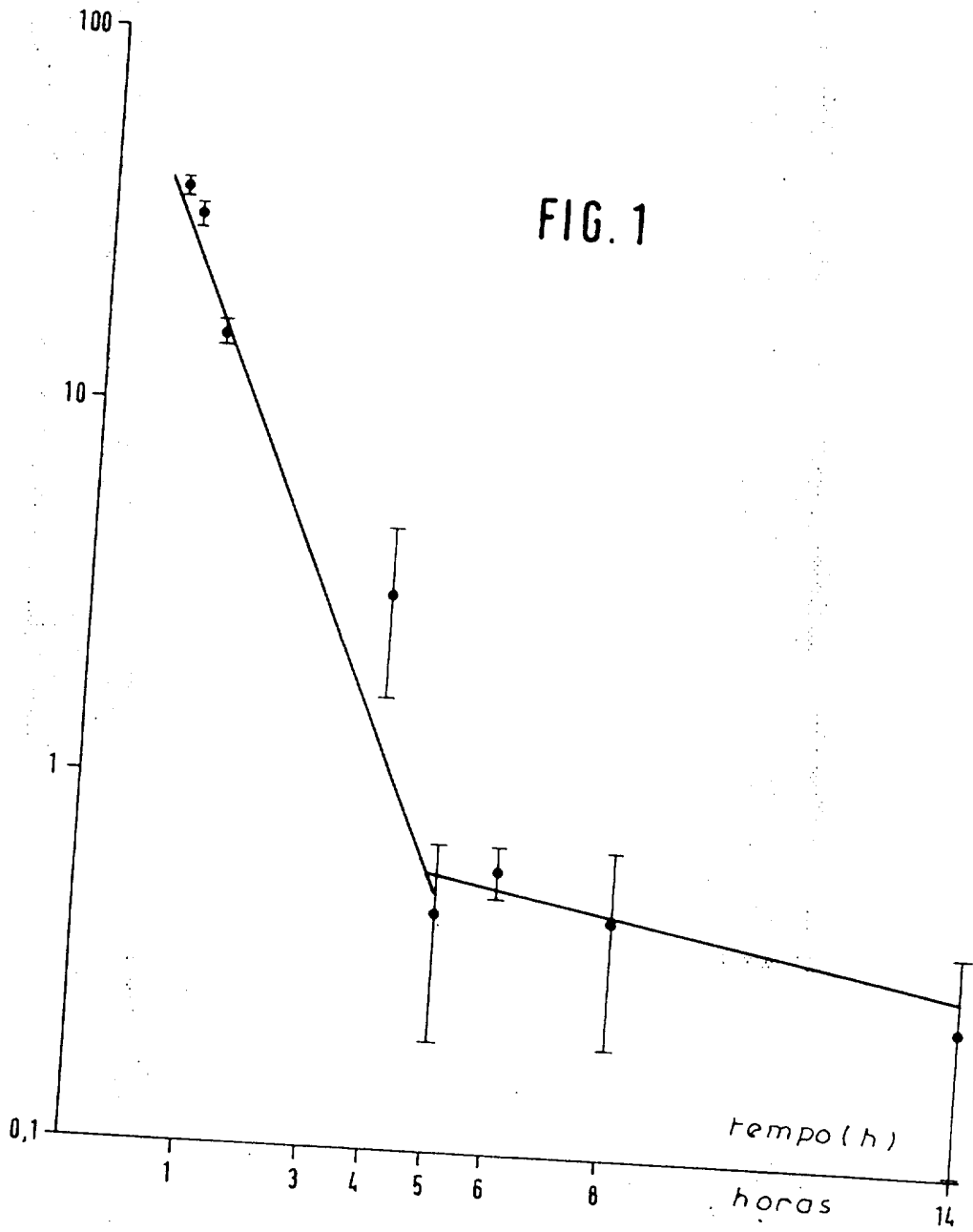
com dioxano e em seguida adicionar-se gota a gota a uma temperatura de -5 a +5°C a solução do produto intermediário preparado de acordo com A) à solução preparada de acordo com B) ou a solução preparada de acordo com B) à solução do produto intermediário preparado de acordo com A), em seguida deixar-se reagir à temperatura ambiente, então acidificar-se o produto da reacção, separar-se em



seguida a fase orgânica, lavar-se com água, secar-se e por fim eliminar o solvente.



concentração no soro
 $\mu\text{g/ml}$



tempo (h)

horas