

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

289 536

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 734

(22) Přihlášeno: 23.03.1995

(30) Právo přednosti:
25.03.1994 DE 1994/4410480

(40) Zveřejněno: 15.11.1995
(Věstník č. 11/1995)

(47) Uděleno: 14.12.2001

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13.02.2002
(Věstník č. 2/2002)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 213/82

A 61 K 31/44

A 61 P 1/16

A 61 P 11/00

(73) Majitel patentu:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt
am Main, DE;

(72) Původce vynálezu:

Weidmann Klaus dr., Kronberg, DE;
Bickel Martin dr., Bad Homburg, DE;
Günzler Pukall Volkmar dr., Marburg, DE;

(74) Zástupce:

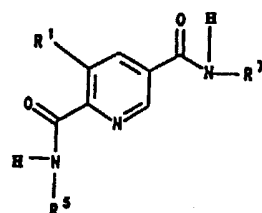
Kubát Jan ing., U průhonu 36, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

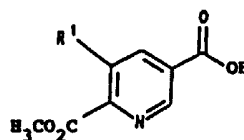
**Esteramidy sulfonamidokarbonylpyridin-2-
karboxylových kyselin, způsob jejich přípravy**

(57) Anotace:

Řešení se týká esteramidů sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I a způsobu jejich přípravy, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce 7 následně uvede v reakci s R^7-NH_2 a R^5-NH_2 . Uvedené esteramidy jsou použitelné jako léčiva proti fibrózním onemocněním, jako fibrozosupresiva a jako inhibitory prolylhydroxylázy.



(I)



(7)

Esteramidy sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin, způsob jejich přípravyOblast techniky

5

Vynález se týká esteramidů sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin, způsobu jejich přípravy a jejich použití jako léčiva proti fibrózním onemocněním.

10 Dosavadní stav techniky

Sloučeniny, které inhibují enzymy prolin- a lysinhydroxylázu, velmi selektivně inhibují biosyntézu kolagenu ovlivněním kolagen-specifických hydroxylačních reakcí. V průběhu těchto reakcí se proteinově vázaný prolin nebo lysin hydroxyluje působením enzymů prolin-, popřípadě
15 lysinhydroxylázy. V případě, že je tato reakce znemožněna inhibitory, vzniká nefunkční podhydroxylovaná molekula kolagenu, která může být z buněk vylučována do mimobuněčného prostoru pouze v nepatrné míře. Uvedený podhydroxylovaný kolagen kromě toho nemůže být zabudován do kolagenové matrice a je velmi snadno proteolyticky odbourán. V důsledku tohoto jevu se snižuje celkové množství mimobuněčně uloženého kolagenu.

20

Inhibitory prolylhydroxylázy proto představují užitečné látky při terapii onemocnění, u kterých k celkovému obrazu choroby výrazně přispívá ukládání kolagenu. K těmto chorobám patří fibrózy plic, jater a kůže (skleroderma), jakož i ateroskleróza.

25

Je známo, že enzym prolinhydroxyláza je účinně inhibován kyselinou pyridin-2,4- a -2,5-dikarboxylovou [K. Majamaa a kol., Eur. Biochem. 138 (1984) 239-245]. Tyto sloučeniny jsou však v buněčných kulturách jako inhibitory účinné pouze ve velmi vysokých koncentracích (Tschank G. a kol. Biochem. J. 238 (1987) 625-633).

30

V DE-A 34 32 094 jsou popsány diestery pyridin-2,4- a -2,5-dikarboxylových kyselin s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylovém esterovém zbytku jako léčiva pro inhibici prolyl- a lysylhydroxylázy.

35

Nevýhodou těchto nízko-alkylovaných diesterů je skutečnost, že se příliš rychle v organismu štěpí na odpovídající kyseliny a že tedy nedospějí k místu účinku v buňce v dostatečně vysoké koncentraci. Z tohoto důvodu jsou uvedené diestery méně vhodné pro jejich případné podání ve funkci léčiv.

40

Patentové dokumenty DE-A 37 03 959, DE-A 37 03 962 a DE-A 37 03 963 obecně popisují směsné esteramidy, výše alkylované estery a diamidy pyridin-2,4- a -2,5-dikarboxylových kyselin, které v modelu s pokusnými zvířaty účinně inhibují biosyntézu kolagenu.

45

V EP-A-0 562 512 jsou popsány sloučeniny, které mají v důsledku inhibice prolylhydroxylázy antifibrózní účinnost.

50

Sloučeniny obecného vzorce I jsou esterovými prekurzory, které se v živém organismu (in vivo) a v buněčných kulturách (in vitro) štěpí na odpovídající volné karboxylové kyseliny.

55

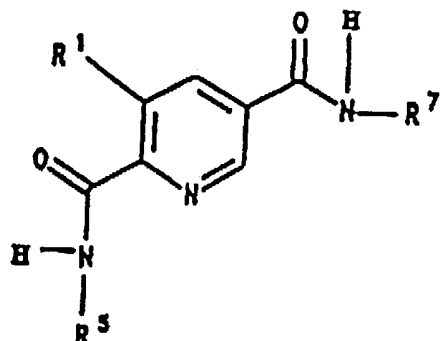
V současné podané patentové přihlášce S. 1042 jsou popsány odpovídající karboxylové kyseliny prekurzorů vzorce I.

V současné době stále trvá potřeba hledat sloučeniny, které by ještě silněji než dosud známé sloučeniny inhibovaly prolylhydroxylázu a které by takto intenzivněji inhibovaly biosyntézu kolagenu.

55

Podstata vynálezu

- 5 Vytčeného cíle se dosáhne poskytnutím esteramidů sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I



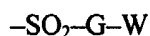
(I) ,

ve kterém

- 10 R¹ znamená alkoxy-skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

R⁵ znamená skupinu -CH₂-C(=O)-O-(C₁-C₆)-alkyl a

- 15 R⁷ znamená skupinu obecného vzorce II s výjimkou -SO₂H



(II),

ve kterém

- 20 G znamená vazbu nebo alkandiylovou skupinu obsahující 1 až 16 uhlíkových atomů a

W znamená atom vodíku nebo fenylovou skupinu, která může být substituována cyklohexyl-karbamoylovou skupinou.

- 25 Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou:

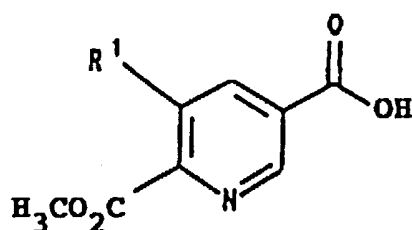
N-(((1-butyloxy)karbonyl)methyl)amid kyseliny 5-(((1-decylsulfonyl)aminokarbonyl]-3-methoxy-pyridin-2-karboxylové,

- 30 N-(((1-oktyloxy)karbonyl)methyl)amid kyseliny 5-(((4-((cyklohexylamino)karbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl]-3-methoxypyridin-2-karboxylové a

N-(((1-hexadecyloxy)karbonyl)methyl)amid kyseliny 3-methoxy-5-(((fenylsulfonyl)amino)karbonyl]pyridin-2-karboxylové.

35

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se ester kyseliny pyridin-2-karboxylové obecného vzorce 7



(7) ,

ve kterém R^1 má výše uvedený význam, uvede v reakci s derivátem amidu sulfonové kyseliny obecného vzorce 8



ve kterém R^7 má výše uvedený význam, a takto získaná sloučenina se uvede v reakci s aminem obecného vzorce 5



ve kterém R^5 má výše uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

15 Předmětem vynálezu jsou také esteramidy sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I pro použití proti fibrózním onemocněním.

Předmětem vynálezu jsou také esteramidy sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I pro použití jako fibrozosupresiva.

20 Předmětem vynálezu jsou také esteramidy sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I pro použití jako inhibitory prolylhydroxylázy.

25 Předmětem vynálezu je také léčivo, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje alespoň jeden esteramid sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylové obecného vzorce I a případně farmaceuticky přijatelný nosič.

Předmětem vynálezu jsou také esteramidy sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I pro použití k léčení poruch metabolismu kolagenu a kolagenoidních látek.

30 Předmětem vynálezu jsou také esteramidy sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I pro použití k léčení fibrózních onemocnění.

35 Předmětem vynálezu jsou také esteramidy sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I pro použití k léčení fibrózních onemocnění plic, jater a pokožky.

Sloučeniny obecného vzorce I se obecně připraví tak, že se

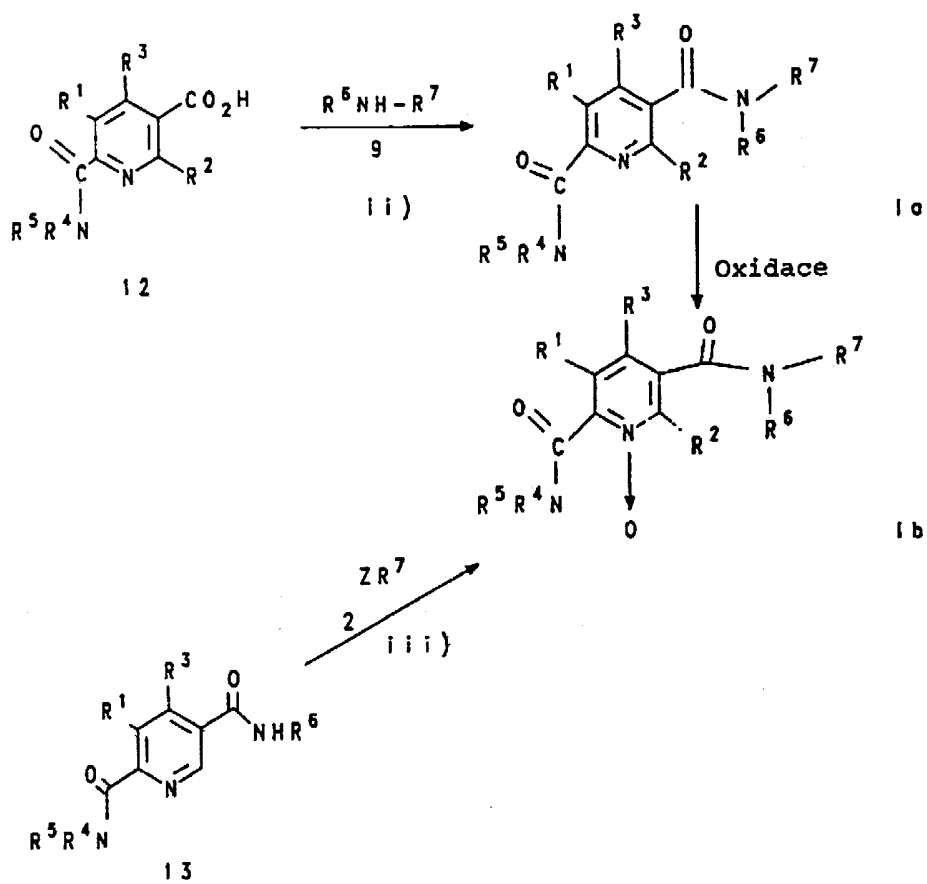
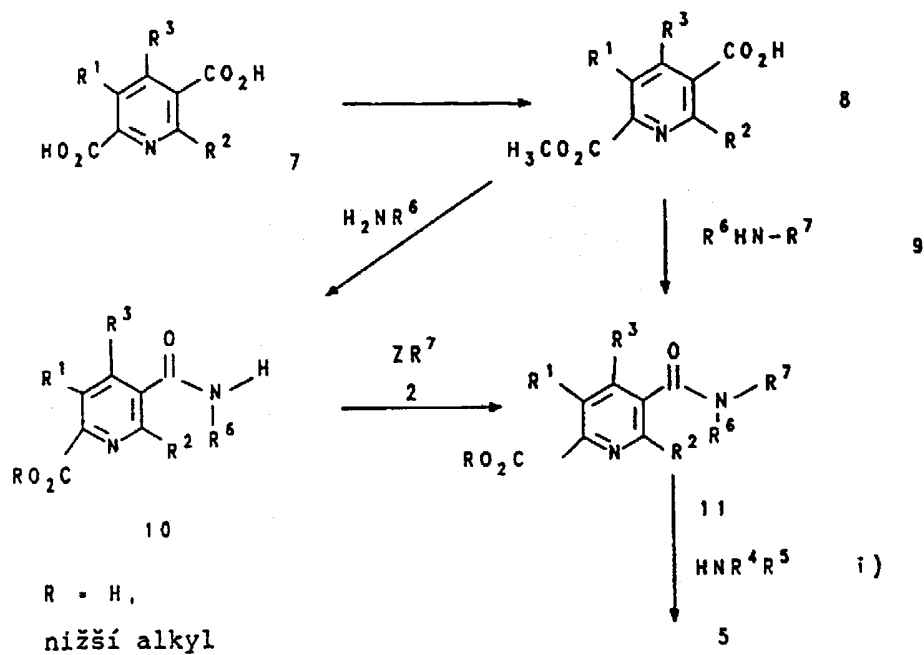
40 i) deriváty pyridin-2-karboxylových kyselin, popřípadě odpovídající estery vzorce 11 uvedou v reakci s aminy vzorce 5 nebo se

ii) deriváty pyridin-5-karboxylových kyselin vzorce 12 uvedou v reakci se sulfonamidovými deriváty vzorce 9 nebo se

45 iii) deriváty amidů pyridin-5-karboxylových kyselin vzorce 13 uvedou v reakci s deriváty sulfonových kyselin vzorce 2 (viz reakční schéma 2),

50 přičemž sloučeniny vzorce 12, popřípadě vzorce 13 se zase připraví známými způsoby ze sloučenin vzorce 7. V následujícím reakčním schématu 1 $R^2=R^3=R^4=R^6=H$, R^1 , R^5 a R^7 mají významy uvedené výše pro obecný vzorec I a R znamená H nebo nižší alkylovou skupinu.

Reakční schema 1



V souladu s CA:sv.68,1968,68840 h mohou být ze substituovaných pyridin-2,5-dikarboxylových kyselin vzorce 7 připraveny za esterifikačních podmínek 5-karboxyláty pyridin-2-karboxylových kyselin vzorce 8. Vhodnými podmínkami jsou například esterifikace methanolem v přítomnosti kyseliny sírové, přičemž reakční dobu je třeba zvolit tak, aby úplná esterifikace na diesterový produkt proběhla pouze v požadované míře, přičemž tento diesterový produkt může být případně oddělen jako vedlejší produkt.

Příprava sloučenin vzorce 11 se provádí ze sloučenin vzorce 8 a ze sulfonamidových derivátů vzorce 9 ($Y = SO_2$), přičemž může být účelné aktivovat obě reakční složky pomocnými činidly (Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, sv. IX, kapitola 19, str. 636-637).

Jako uvedená pomocná činidla mohou být použity odborníky známé látky, jakými jsou thionylchlorid, oxalylchlorid, pivaloylchlorid nebo deriváty esterů kyseliny chlormravenčí. Není vždy nezbytné izolovat tyto aktivované deriváty sloučenin vzorce 8. Většinou je účelné uvést je po jejich přípravě in situ nebo ve formě surového produktu v reakci se sulfonamidovými deriváty vzorce 9.

Účelně se sloučeniny vzorce 9 nejdříve uvedou v reakci s anorganickou nebo organickou bází, jakou je například hydroxid, uhličitán, alkoxid, hydrid nebo amid sodný nebo draselný, amoniak, triethylamin, tributylamin a pyridin, při teplotě -20 až $150^\circ C$, výhodně při teplotě 0 až $80^\circ C$ a takto získaná reakční směs se uvede v reakci se sloučeninou vzorce 8 nebo s její aktivovanou formou. Tato reakce se provádí v inertním rozpouštědle, jakým je například methylenchlorid, methanol, ethanol, aceton, ethylester kyseliny octové, toluen, tetrahydrofuran, acetonitril, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, nitromethan, dimethylsulfoxid nebo směsi těchto rozpouštědel. Alternativně mohou být estery vzorce 11 připraveny za použití obvyklých kondenzačních činidel (jakým je například systém N,N'-dicyklohexylkarbodiimid/4-N,N-dimethylaminopyridin).

Reakce esterů pyridin-2-karboxylových kyselin 11 s aminy HNR^4R^5 vede ke sloučeninám podle vynálezu vzorce Ia.

Alternativně mohou být sloučeniny vzorce 11 ($R =$ nižší alkyl) za účelem přípravy sloučenin vzorce Ia zmýdleny na deriváty pyridin-2-karboxylových kyselin vzorce 11 ($R = H$) a tyto se potom kopulují s aminy HNR^4R^5 za použití obvyklých metod chemie peptidů na sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce Ia.

Další reakce na pyridin-N-oxidy vzorce Ib se provádí oxidací sloučenin vzorce Ia.

Obecný popis těchto oxidačních metod je například také popsán v „E. Klinsberg, Pyridine and its Derivates, Interscience Publisher, New York, 1961, díl 2, 93“.

Oxidace peroxidem vodíku je například popsána v „E. Ochiai, J. Org. Chem. 18,534 (1953)“.

Reakční podmínky jednotlivých metod jsou detailně popsány v německých patentových přihláškách P 38 26 471.4, 38 28 140.6, 39 24 093.2, 40 01 002.3 a v patentových dokumentech DE-A-37 03 959, 37 03 962 a 37 03 963.

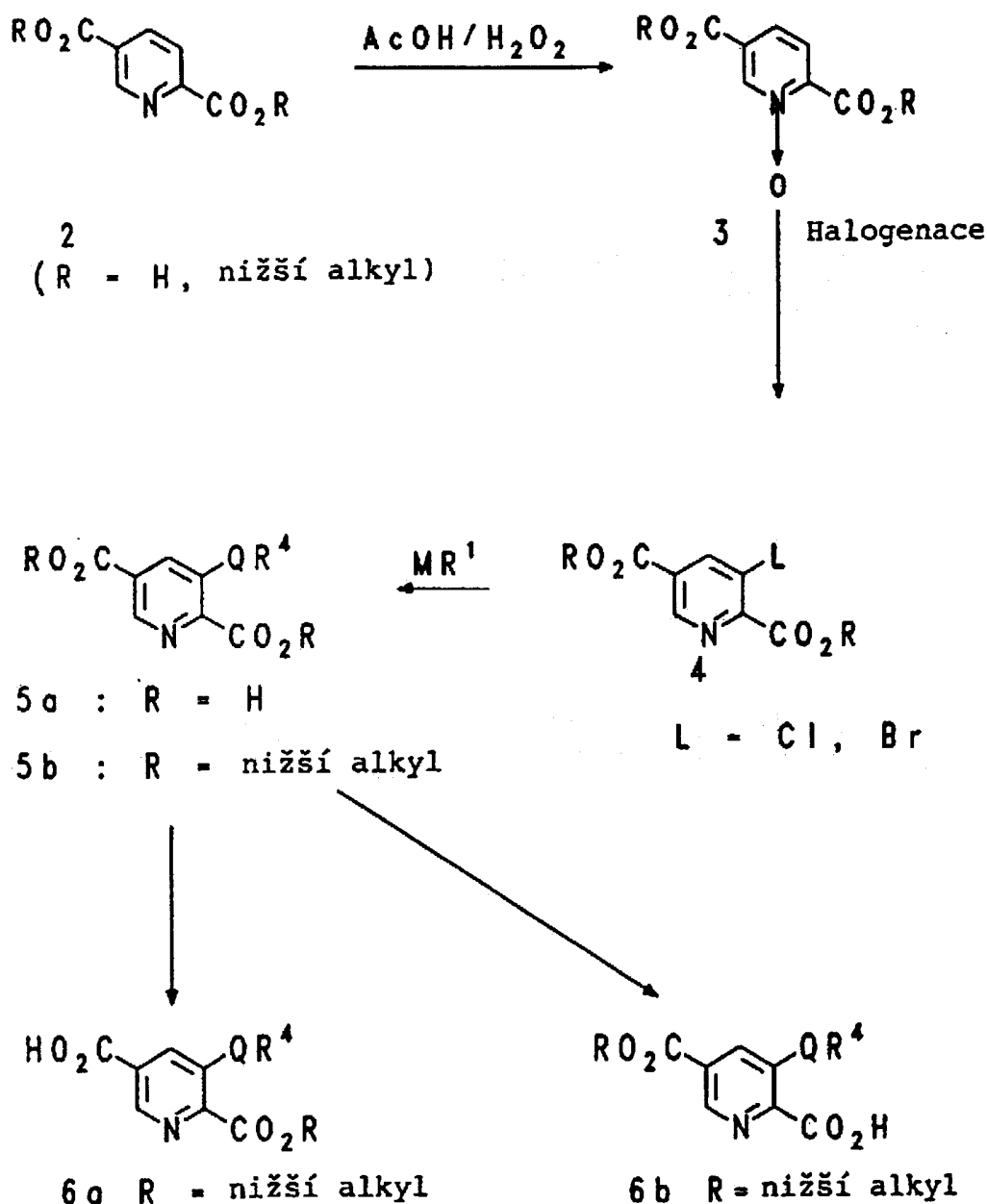
Za účelem přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém NR^4R^5 znamená alkoxykarbonylmethylovou nebo benzyloxykarbonylmethylovou skupinu ($NR^4R^5 = NHCH_2CO_2R$), se sloučeniny vzorce 11 ($R =$ nižší alkylová skupina) zmýdelní na deriváty pyridin-2-karboxylových kyselin vzorce 11 ($R = H$) a tyto produkty se kondenzují s odpovídajícími glycin-esterovými deriváty.

Pro přípravu sloučenin obecného vzorce I (Ia, Ib) podle reakčního schématu 1 se použijí sloučeniny, ve kterých R^6 znamená atom vodíku. Tvorba solí, ve kterých R^6 znamená fyziologicky použitelný kation, se výhodně provádí až následně. Jako solitvorná činidla přichází v úvahu výhodně N-alkylaminy, (hydroxyalkyl)aminy a (alkoxyalkyl)aminy, jako například 2-ethanolamin, 3-propanolamin, 2-methoxyethylamin, 2-ethoxyethylamin a alfa,alfa,alfa-tris-(hydroxymethyl)methylamin (Tris-pufr, tromethan), nebo také bazické aminokyseliny, jakými jsou například histidin, arginin a lysin.

10

V následujícím reakčním schématu 2 je ilustrováno zavedení substituentu R^1 .

Reakční schema 2



3-Substituované estery 5-karboxypyridin-2-karboxylové kyseliny vzorce 6a a 6b se připraví z diesterů pyridin-2,5-dikarboxylové kyseliny vzorce 2.

- 5 Oxidace pyridin-2,5-dikarboxylátu vzorce 1 je popsána v J. Chem. Soc. Perkin. Trans.2, 1978, 34-38 a v J. Org. Chem. 25 (1960) 565-568 (M. L. Peterson).

- 10 Halogenace (chlorace) pyridin-N-oxidu vzorce 3 a reakce diesterů 3-chlorpyridin-2,5-dikarboxylových kyselin (vzorec 4) s alkoxidy MR^1 (M = kov, například alkalický kov nebo kov alkalických zemin) mohou být provedeny postupy, které jsou analogické s postupy popsány v patentovém dokumentu CH 658 651 (Lonza).

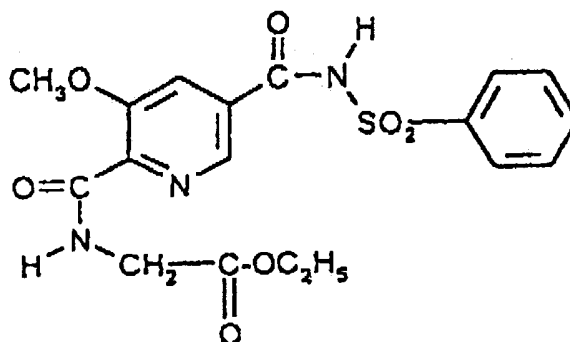
- 15 Ze substituovaných kyselin pyridin-2,5-dikarboxylových (viz CA: sv. 68, 1968, 68840 h) mohou být za esterifikačních podmínek připraveny 5-karboxylát-pyridin-2-karboxylové kyseliny vzorců 6a a 6b. Vhodnými podmínkami jsou například esterifikace methanolem v přítomnosti kyseliny sírové, přičemž reakční doba musí být volena tak, aby k úplné esterifikaci na diesterový produkt došlo pouze v podružné míře, přičemž diesterové produkty mohou být odděleny jako vedlejší produkty.

- 20 Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I mají cenné farmakologické vlastnosti a vykazují zejména antifibrózní účinnost.

- 25 Za účelem srovnání antifibrózní účinnosti sloučeniny podle vynálezu z příkladu 1, která je odvislá od schopnosti této sloučeniny inhibovat prolyl-4-hydroxylázu vzhledem k tomu, že inhibitory prolyl-4-hydroxylázy jsou považovány za antifibrózní činidla, s antifibrózní účinností sloučenin podle dokumentu EP 562512, které se od sloučenin podle vynálezu liší tím, že nemají v poloze 3 pyridinového kruhu hydroxy-skupinu nebo alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, byly provedeny následující testy.

- 30 Schopnost testovaných inhibovat enzymatickou aktivitu prolyl-4-hydroxylázy může být stanovena měřením množství sukcinátu vytvořeného z výchozího 2-oxo-glutarátu v přítomnosti enzymu, kyslíku, Fe^{++} , vhodného polypeptidového substrátu a některých dalších chemických činidel. Účinnost dané sloučeniny při inhibici enzymatické aktivity prolyl-4-hydroxylázy je vyjádřena jako zředění výchozího zásobního roztoku, při kterém se dosáhne 50% inhibice uvedeného enzymu. Čím větší je takto uvedené zředění, tím větší má testovaná sloučenina schopnost inhibovat enzym. V rámci uvedeného testu byly testovány tyto sloučeniny:

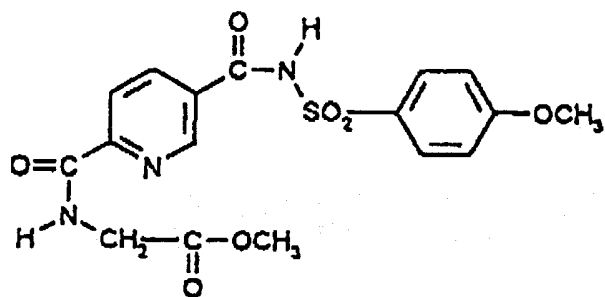
Sloučenina podle vynálezu, příklad 1



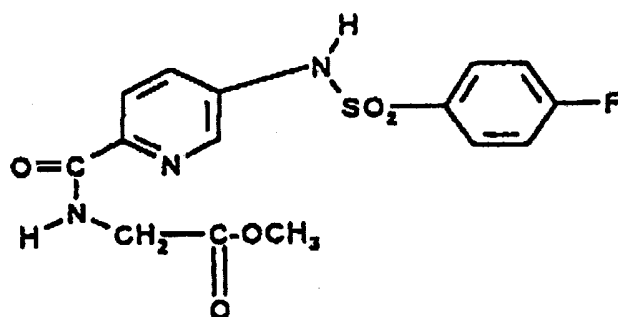
40

Sloučeniny podle EP 562512:

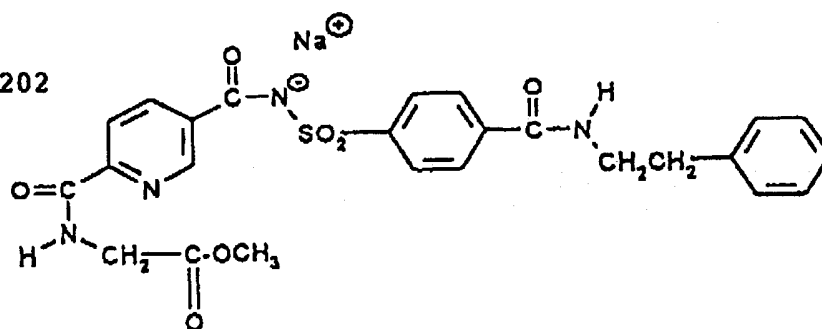
Příklad 2



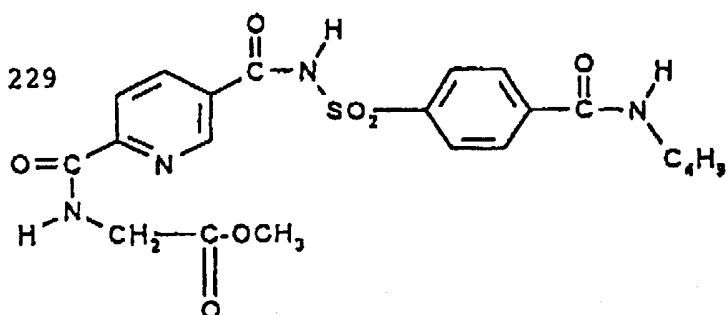
5 Příklad 6



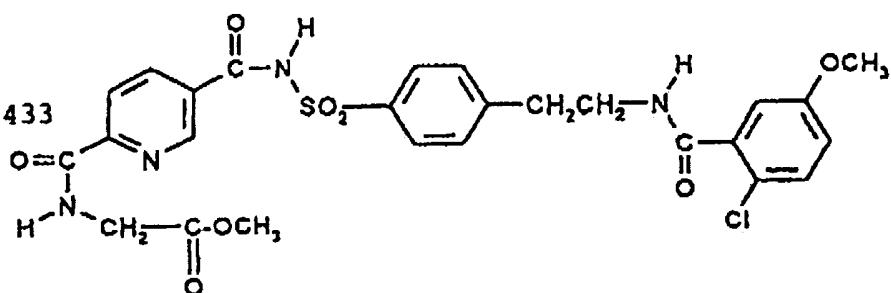
Příklad 202



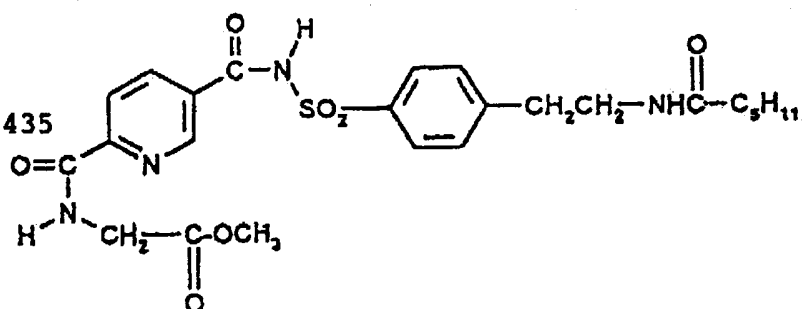
Příklad 229



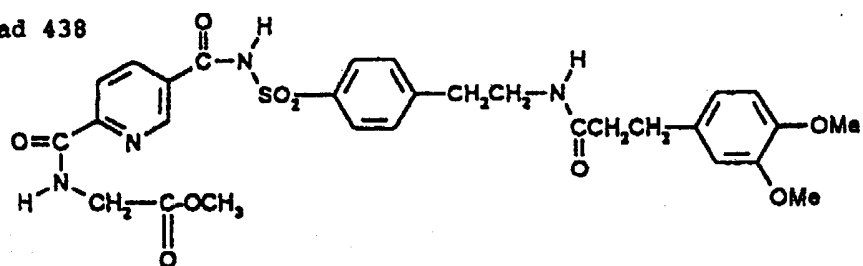
Příklad 433



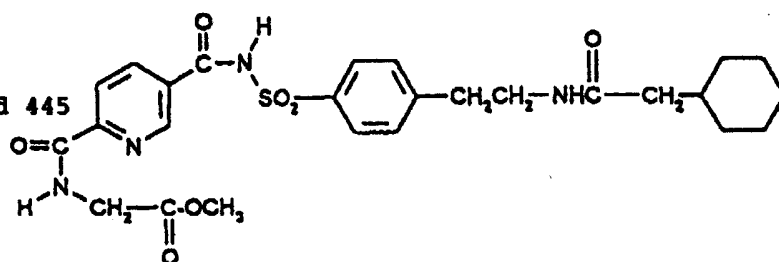
Příklad 435



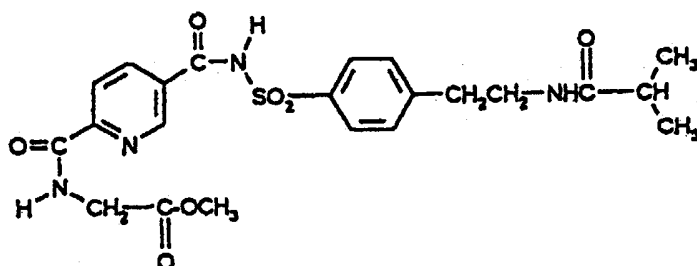
Příklad 438



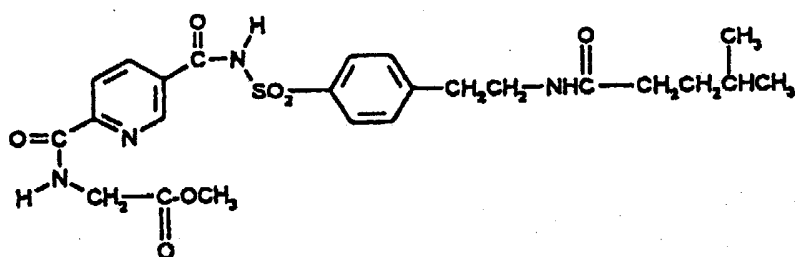
Příklad 445



Příklad 446



Příklad 447



Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce:

EP 562512 Příklad č.	Inhibiční aktivita zředění, při kterém se dosáhne 50% inhibice enzymu
2	1/25
6	1/14
202	1/62
229	1/11
433	větší než 1/2,5
435	1/11
438	1/48
445	1/38
446	1/11
447	1/12
Podle vynálezu Příklad č.	
1	1/2782

- 5 Výsledky testu ukazují, že testovaná sloučenina podle vynálezu má vyšší antifibrózní účinnost ve srovnání s antifibrózní účinností sloučenin podle EP 562512. Sloučenina podle vynálezu je asi stokrát účinnější. Takový výsledek nebyl očekávatelný z obsahu dokumentu EP 562512.

- 10 Uvedená antifibrózní účinnost může být také prokázána na modelové fibróze jater indukované tetrachlormethanem. V rámci tohoto testu se krysám podává tetrachlormethan (1 ml/kg) rozpuštěný v olivovém oleji dvakrát týdně. Testovaná látka se podává denně, popřípadě dokonce dvakrát denně, perorálně nebo intraperitoneálně ve formě roztoku ve vhodném fyziologicky přijatelném rozpouštědle. Rozsah fibrózy jater se určí histologicky a podíl kolagenu v játrech se stanoví analýzou hydroxyprolinu metodou popsanou Kivirikko-em a kol. v Anal. Biochem. 19, 249 f (1967). Aktivita fibrogenese může být stanovena radioimunologickým stanovením kolagenových fragmentů a prokolagenpeptidů v séru. Sloučeniny podle vynálezu jsou při tomto testovém modlu účinné v koncentraci 1 až 100 mg/kg.

- 20 Aktivita fibrogenese může být stanovena radioimunologickým stanovením N-koncového peptidu kolagenu typu III nebo N-, popřípadě C-koncové příčné zesítující domény kolagenu typu IV (7s-kolagen, popřípadě kolagen NC₁ typu IV) v séru.

- 25 Za tímto účelem se stanoví koncentrace hydroxyprolinu, prokolagen-III-peptidu, 7s-kolagenu a kolagenu NC typu IV v játrech

- a) neošetřených krys (kontrola),
- b) krys, kterým byl podán tetrachlormethan (CCl₄-kontrola),
- c) krys, kterým byl nejdříve podán CCl₄ a potom sloučenina podle vynálezu

- 30 (tato testovací metoda je popsána C. Rouiller-em, Experimental toxic injury of the liver v The Liver, C. Rouiller, sv. 2,5. 335 až 476, New York, Academic press, 1964).

- 35 Sloučeniny obecného vzorce I mohou být použity jako léčiva ve formě farmaceutických přípravků, ve kterých jsou tyto sloučeniny případně obsaženy v kombinaci s fyziologicky přijatelnými farmaceutickými nosiči. Tyto sloučeniny mohou být použity jako léčiva například ve formě farmaceutických přípravků, které tyto sloučeniny obsahují ve směsi s farmaceutickými organickými nebo anorganickými nosiči vhodnými pro enterální, perkutánní nebo parenterální podání, jakými jsou například voda, arabská guma, želatina, mléčný cukr, škroby, stearát hořečnatý, talek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, vazelína a podobně.

40

Uvedené sloučeniny mohou být za tímto účelem podány perorálně v dávkách od 0,1 do 25 mg/kg/den, výhodně v dávkách od 1 do 5 mg/kg/den, nebo parenterálně v dávkách od 0,01 do 5 mg/kg/den, výhodně v dávkách od 0,01 do 2,5 mg/kg/den, zejména v dávkách od 0,5 do 1,0 mg/kg/den. Toto dávkování může být v těžkých případech také zvýšeno. V mnoha případech však stačí také nižší dávky. Tyto údaje se vztahují na dospělého s tělesnou hmotností asi 75 kg.

Vynález dále zahrnuje použití sloučenin podle vynálezu při výrobě léčiv, které se používají pro léčení nebo profylaxi výše uvedených poruch látkové výměny.

Dalším předmětem vynálezu jsou léčiva, která obsahují jednu nebo několik sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I nebo/a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Tato léčiva se vyrobí o sobě známým, pro odborníka běžným způsobem. Jako léčiva se farmakologicky účinné sloučeniny podle vynálezu (=účinná látka) použijí buď jako takové nebo výhodně v kombinaci s vhodnými farmaceutickými pomocnými nebo nosičovými látkami ve formě tablet, dražé, kapslí, čípků, emulzí, suspenzí nebo roztoků, přičemž obsah účinné látky zde činí asi 95 %, výhodně 10 až 75 %.

Vhodnými pomocnými, popřípadě nosičovými látkami pro požadované formulace léčiv jsou například vedle rozpouštědel gelotvorná činidla, čípkové základy, tabletové pomocné látky, nosiče, antioxidační přísady, dispergační prostředky, emulgátory, odpěňovadla, látky korigující chuť formulace, konzervační prostředky, solubilizační prostředky a barviva.

V následující části popisu bude vynález blíže ilustrován pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Amid kyseliny N-((ethoxykarbonyl)methyl)-3-methoxy-5-((fenylsulfonyl)amino)karbonyl/-pyridin-2-karboxylové

a) 1-Oxid kyseliny 5-methoxykarbonylpyridin-2-karboxylové (viz J. Org. Chem. 25 (1960) 565)

12 g (60 mmol) dimethylesteru kyseliny pyridin-2,5-dikarboxylové se suspenduje ve 30 ml kyseliny octové, načež se k získané suspenzi přidá za míchání a při teplotě 20 °C 13 ml peroxidu vodíku (35%). Získaná směs se potom za míchání zahřeje na teplotu 100 °C (vnitřní teplota), přičemž se při 50 °C vytvoří čirý roztok. Po 90 minutovém míchání při teplotě 100 °C se směs ponechá vychladnout na teplotu 20 °C a krystalická sraženina se odsaje, promyje vodou a vysuší, přičemž se takto získá 7,5 g produktu.

Teplota tání: 160 °C (za rozkladu).

b) Dimethylester kyseliny 3-chlorpyridin-2,5-dikarboxylové

Směs 17 ml thionylchloridu, 35 ml bezvodého chloroformu a 1,5 ml N,N-dimethylformamidu se za míchání zahřeje na teplotu 60 °C, načež se k této směsi při této teplotě po částech přidá 7,5 g produktu z předcházejícího reakčního stupně. Směs se potom míchá dalších 60 minut při teplotě 60 °C, rozpouštědlo a přebytečné činidlo se po ochlazení oddestilují, ke zbytku se přidá dichlormethan, komplex N,N-dimethylformamid x HCl se odsaje a promyje dichlormethanem.

K matečnému louhu se za chlazení přidá asi 15 ml triethylaminu a 10 ml methanolu a získaná směs se míchá po dobu 30 minut. Po odpaření za vakua se zbytek rozpustí v 50 ml vody, třikrát extrahuje dichlormethanem, organická fáze se vysuší, zahustí a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené nejdříve samotným n-heptanem a potom směsí n-heptanu a ethylacetátu v objemovém poměru 3:1. Z odpovídajících frakcí eluátu se získá 5,3 g produktu, který se přivede ke krystalizaci petroletherem.

Teplota tání: 36 až 38 °C.

10 c) Kyselina 3-methoxypyridin-2,5-dikarboxylová

53 g (0,231 mol) výše uvedeného diesteru se rozpustí v 500 ml methanolu a k získanému roztoku se za míchání při teplotě 20 °C přidá 150 ml (0,81 mol) roztoku methoxidu sodného (30% v methanolu), přičemž teplota vystoupí na 30 °C. Směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 4,5 hodiny, načež se při teplotě 20 °C přidá 300 ml vody a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 35 °C. Přebytečný methanol se oddestiluje za vakua, pH vodné fáze se za chlazení nastaví polovičně koncentrovanou kyselinou solnou na hodnotu 2 a bezbarvý krystalický produkt se odsaje a vysuší. Získá se 49 g produktu.

20 Teplota tání: 185 °C (vývoj plynu, rozklad při 255 °C)

d) Methylester kyseliny 5-karboxy-3-methoxypyridin-2-karboxylové

10 g (50,7 mmol) výše uvedené kyseliny pyridinkarboxylové se suspenduje ve 150 ml bezvodého methanolu, načež se k získané suspenzi přidají 2 ml koncentrované kyseliny sírové a směs se zahřívá po dobu 3 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Polovina methanolu se potom oddestiluje za vakua, zbytek se zavede do 400 ml ledové vody, krystalický zbytek se odsaje, promyje vodou a rozpustí ve 150 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, dvakrát 80 ml dichlormethanu a pH hydrogenuhličitanové fáze se za chlazení nastaví polovičně koncentrovaným vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové na hodnotu 1, vyloučený produkt se odsaje a vysuší. Získá se 5 g bezbarvé krystalické látky.

Teplota tání: 196 až 197 °C.

35 Z dichlormethanové fáze se získá 1,7 g dimethylesteru.

Teplota tání: 53 až 55 °C (z petroletheru).

40 e) Methylester kyseliny 3-methoxy-5-((fenylsulfonyl)amino)karbonylpyridin-2-karboxylové

2,4 g (15 mmol) amidu kyseliny benzensulfonové se suspenduje v 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu, načež se k této suspenzi za míchání a při teplotě 20 °C přidá 1,85 g (16,5 mmol) terc.butoxidu draselného a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 50 až 60 °C (roztok A). Ve druhé baňce se 3,2 g (15 mmol) výše uvedené kyseliny pyridinkarboxylové rozpustí v 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu, načež se k získanému roztoku za míchání a při teplotě 20 °C přidá 2,7 g (16,5 mmol) N,N'-karbonyldiimidazolu. Směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 60 °C a získaný ochlazený roztok se potom po kapkách přidá k roztoku A. Směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 1 hodiny, načež se po ochlazení zahustí za vakua a ke zbytku se přidá 200 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. pH hydrogenuhličitanové fáze se nastaví polovičně koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 3 a tato fáze se čtyřikrát extrahuje dichlormethanem. Po vysušení se dichlormethan oddestiluje a zbytek se přivede ke krystalizaci směsí diethyletheru a ethylacetátu. Získají se 4,0 g produktu.

Teplota tání: 160 až 163 °C (od teploty 150 °C produkt počíná slinovat).

f) Kyselina 3-methoxy-5-(((fenylsulfonyl)amino)karbonyl)pyridin-2-karboxylová

- 5 4,0 g (11,4 mmol) výše uvedeného esteru se za míchání a při teplotě 20 °C vnese do 150 ml 1,5N methanolickeho roztoku hydroxidu sodného. Po krátkodobé existenci čirého roztoku se vyloučí sodná sůl. Přidá se 20 ml vody, směs se míchá po dobu 30 minut, zahustí za vakua, zbytek se rozpustí ve 100 ml vody, roztok se extrahuje dichlormethanem a pH vodné fáze se nastaví na hodnotu 1 koncentrovaným vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, načež se vyloučená
10 krystalická sraženina odsaje. Získá se 3,7 g produktu.

Teplota tání: 176 až 178 °C.

- g) Požadovaná sloučenina se získá suspendováním 3,7 g (10 mmol) výše uvedené karboxylové
15 kyseliny ve 300 ml dichlormethanu, načež se k této suspenzi za míchání přidá postupně 1,4 g (10 mmol) glycinehylester-hydrochloridu, 3,9 ml (30 mmol) N-ethylmorpholinu, 1,5 g (11 mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazolu a 4,2 g (10 mmol) N-cyklohexyl-N'-(2-morfolinoethyl)karbodiimid-methyl-p-toluensulfonátu a získaná směs se míchá po dobu 2 dnů při teplotě 20 °C. Nerozpuštěný podíl se potom odsaje a kapalný podíl se extrahuje vodou a potom 1N vodným
20 roztokem kyseliny chlorovodíkové, načež se organická fáze vysuší a zahustí a zbytek se přivede ke krystalizaci diethyletherem. Získá se 1,5 g produktu, který taje za pění od teploty 100 °C. Z vodné fáze se po okyselení kyselinou chlorovodíkovou na pH 3 a extrakci dichlormethanem, vysušení a zahuštění izoluje další 1,6 g podíl produktu.

25
Příklad 2

- Glycylamid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((4-(((2-(4-fluorfenyl)ethyl)amino)karbo-
nyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl)-3-methoxypyridin-2-karboxylové
30

Příklad 3

- Glycylamid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((4-(((2-(4-fluorfenyl)ethyl)amino)karbo-
nyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl)-3-(2-methyl-1-propyloxy)pyridin-2-karboxylové
35

Příklad 4

- 40 Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((4-(((2-(4-fluorfenyl)ethyl)amino)karbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl)-3-hydroxypyridin-2-karboxylové

Příklad 5

- 45 N-((ethoxykarbonyl)methyl)amid kyseliny 5-(((4-((cyklohexylamino)karbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl)-3-methoxypyridin-2-karboxylové

- a) Kyselina 5-(((4-((cyklohexylamino)karbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl)-3-methoxy-
50 pyridin-2-karboxylové

4,2 g (20 mmol) methylesteru kyseliny 5-karboxy-3-methoxypyridin-2-karboxylové (viz příklad 1d) se uvede v reakci analogicky jako v příkladu 1e s 5,6 g (20 mmol) 4-((cyklohexylamino)karbonyl)benzensulfonamidu a získaný produkt se potom zmýdelní. Získá se 7 g

produktu, který má teplotu tání 235 °C (slinování při teplotě 205 °C, z vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové).

- 5 b) Požadovaná sloučenina se získá analogicky jako v příkladu 1g z 1,85 g (4 mmol) výše uvedené sloučeniny. Získá se 1,3 g produktu, který má teplotu tání 225 °C (za pění, slinování při 185 °C, z diisopropyletheru).

Příklad 6

10

N-((ethoxykarbonyl)methyl)amid kyseliny 5-(((4-((cyklohexylamino)karbonyl)fenylsulfonyl)-amino)karbonyl/-3-(2-methyl-1-propyloxy)pyridin-2-karboxylové

15

a) Kyselina 3-(2-methyl-1-propyloxy)pyridin-2,5-dikarboxylová

20

Analogicky jako v příkladu 1c) se 3,5 g (146 mmol) sodíku rozpustí ve 350 ml 2-methyl-1-propanolu (iso-butylalkohol), načež se za míchání k tomuto roztoku přidá při teplotě 20 °C 13,7 g (55 mmol) dimethylesteru kyseliny 3-chlorpyridin-2,5-dikarboxylové (připraven postupem popsaným v příkladu 1b). Směs se potom míchá po dobu 90 minut při teplotě 80 °C, načež se po ochlazení zahustí za vakua a zbytek se vyjme 200 ml 1N methanolického roztoku hydroxidu sodného a míchá se po dobu 20 °C. Po 15 minutách se roztok zakalí. Přidá se voda až do okamžiku, kdy se vytvoří čirý roztok, směs se míchá po dobu jedné hodiny, zahustí za vakua, vodný roztok se okyslí vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, krystalický produkt se odsaje, promyje a vysuší, přičemž se získá 10,6 g dikarboxylové kyseliny.

25

Teplota tání: 192 °C (za rozkladu).

30

b) Methylester kyseliny 5-karboxy-3-(2-methyl-1-propyloxy)pyridin-2-karboxylové se získá analogicky jako v příkladu 1d z výše uvedené dikarboxylové kyseliny esterifikací ve směsi methanol/kyselina sírová.

Teplota tání: 158 až 160 °C (z vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové).

35

c) Methylester kyseliny 5-(((4-((cyklohexylamino)karbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl/-3-(2-methyl-1-propyloxy)pyridin-2-karboxylové se získá z 1,5 g (6 mmol) výše uvedeného produktu reakcí s N,N'-karbonyldiimidazolem a 4-((cyklohexylamino)karbonyl)benzensulfonamidem (teplota tání 268 až 269 °C, ze směsi ethanolu a vody v poměru 1:1) a terc.butoxidem draselným.

40

Teplota tání: 270 °C (z diisopropyletheru).

d) Kyselina 5-(((4-((cyklohexylamino)karbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl/-3-(2-methyl-1-propyloxy)pyridin-2-karboxylová se získá zmýdlením výše uvedeného esteru.

45

Teplota tání: vyšší než 150 °C (za pění, z vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové).

e) Požadovaná sloučenina se získá analogicky jako v příkladu 1g z 1,55 g (3,1 mmol) výše uvedené karboxylové kyseliny a 0,43 g (3,1 mmol) glycinethylester-hydrochloridu.

50

Výtěžek: 1,46 g,
teplota tání 280 °C (za vývoje plynu, slinování při 135 °C, z diethyletheru).

Příklad 7

Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((4-((cyklohexylamino)karbonyl)fenylsulfonyl)-amino)karbonyl/-3-hydroxypyridin-2-karboxylové

5

Příklad 8

Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((4-(N,N-diethylaminokarbonyl)fenylsulfonyl)-amino)karbonyl/-3-methoxypyridin-2-karboxylové

10

Příklad 9

Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((4-(N,N-diethylaminokarbonyl)fenylsulfonyl)-amino)karbonyl/-3-(2-methyl-1-propyloxy)pyridin-2-karboxylové

15

Příklad 10

Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((4-(N,N-diethylaminokarbonyl)fenylsulfonyl)-amino)karbonyl/-3-hydroxypyridin-2-karboxylové

20

Příklad 11

Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((4-(N,N-dipropylaminokarbonyl)fenylsulfonyl)-amino)karbonyl/-3-methoxypyridin-2-karboxylové

25

Příklad 12

Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((4-(4,4-dibutylaminokarbonyl)fenylsulfonyl)-amino)karbonyl/-3-methoxypyridin-2-karboxylové

30

Příklad 13

Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((4-(2-((2-chlor-5-methoxybenzoyl)amino)ethyl)-fenylsulfonyl)amino)karbonyl/-3-methoxypyridin-2-karboxylové

40

Příklad 14

Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((4-(2-((2-chlor-5-methoxybenzoyl)amino)ethyl)-fenylsulfonyl)amino)karbonyl/-3-(2-methyl-1-propyloxy)pyridin-2-karboxylové

45

Příklad 15

Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((4-(2-((2-chlor-5-methoxybenzoyl)amino)ethyl)-fenylsulfonyl)amino)karbonyl/-3-hydroxypyridin-2-karboxylové

50

Příklad 16

Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((4-n-butyloxyfenyl)sulfonyl)amino)karbonyl/-3-methoxypyridin-2-karboxylové

5

Příklad 17

Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((n-butylsulfonyl)amino)karbonyl/-3-methoxy-pyridin-2-karboxylové

10

Příklad 18

Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((4-fluorfenyl)sulfonyl)amino)karbonyl/-3-methoxy-pyridin-2-karboxylové

15

Příklad 19

Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-3-methoxy-5-(((4-propylfenyl)sulfonyl)amino)-karbonyl/pyridin-2-karboxylové

20

Příklad 20

Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-3-hydroxy-5-(((4-propylfenyl)sulfonyl)amino)-karbonyl/pyridin-2-karboxylové

25

Příklad 21

Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((n-butylsulfonyl)amino)karbonyl/-3-(3-methyl-1-butyloxy)pyridin-2-karboxylové

30

35

Příklad 22

Amid kyseliny N-ethoxykarbonylmethyl-5-(((benzylsulfonyl)amino)karbonyl/-3-methoxy-pyridin-2-karboxylové

40

Příklad 23

Amid kyseliny N-(3-pentyl)oxykarbonylmethyl-5-(((4-(N,N-diethylaminokarbonyl)fenyl-sulfonyl)amino)karbonyl/-3-methoxypyridin-2-karboxylové

45

Příklad 24

Amid kyseliny N-benzyloxykarbonylmethyl-5-(((4-((cyklohexylamino)karbonyl)fenylsulfonyl)-amino)karbonyl/-3-methoxypyridin-2-karboxylové

50

Příklad 25

5 N-((Ethoxykarbonyl)methyl)-amid kyseliny 5-(((1-decylsulfonyl)amino)karbonyl)-3-methoxy-
pyridin-2-karboxylové

a) Kyselina 5-(((1-decylsulfonyl)amino)karbonyl)-3-methoxypyridin-2-karboxylová

10 2,1 g (10 mmol) methylesteru kyseliny 5-karboxy-3-methoxypyridin-2-karboxylové (viz
příklad 1d) se analogicky jako v příkladu 1e uvede v reakci s N,N'-karbonyldiimidazolem a se
systémem amid kyseliny 1-decylsulfonové/terc.butoxid draselný a získaný methylester kyseliny
pyridin-2-karboxylové se zmýdelní 1N methanolickým roztokem hydroxidu sodného. Po
okyselení vodného roztoku za chlazení se získá 1,4 g produktu.

15 Teplota tání: 145 °C (za rozkladu).

b) 1 g (2,5 mmol) výše uvedené kyseliny pyridin-2-karboxylové se analogicky jako
v příkladu 1g kondenzuje s glycinethylester-hydrochloridem. Po zpracování se zbytek přivede ke
krystalizaci diisopropyletherem. Získá se 1,1 g požadované sloučeniny.

20 Teplota tání: 70 °C.

Příklad 26

25 N-((Ethoxykarbonyl)methyl)amid kyseliny 5-(((1-hexadecylsulfonyl)amino)karbonyl)-3-meth-
oxypyridin-2-karboxylové

30 a) Methylester kyseliny 5-(((1-hexadecylsulfonyl)amino)karbonyl)-3-methoxypyridin-2-
karboxylové se získá analogicky jako v příkladu 1e z 3,2 g (15 mmol) methylesteru kyseliny
5-karboxy-3-methoxypyridin-2-karboxylové (viz příklad 1d)/N,N'-karbonyldiimidazolu a 4,8 g
(15 mmol) amidu kyseliny 1-hexadecylsulfonové (teplota tání 98 až 100 °C, z vodného roztoku
kyseliny chlorovodíkové)/terc.butoxidu draselného.

35 Výtěžek: 6,1 g,
teplota tání: 75 až 78 °C (z vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové).

b) Kyselina 5-(((1-hexadecylsulfonyl)amino)karbonyl)-3-methoxypyridin-2-karboxylová se
získá zmýdlením výše uvedeného esteru.

40 Teplota tání: 152 °C (za rozkladu, z ethylacetátu).

c) Požadovaná sloučenina se získá analogicky jako v příkladu 1g.

45 Teplota tání: 127 až 130 °C (za pění, z diisopropyletheru).

Příklad 27

50 N-(((1-butyloxy)karbonyl)methyl)amid kyseliny 5-(((1-decylsulfonyl)amino)karbonyl)-3-
methoxypyridin-2-karboxylové

55 Požadovaná sloučenina se připraví z 0,5 g (1,25 mmol) kyseliny 5-(((1-decylsulfonyl)amino)-
karbonyl)-3-methoxypyridin-2-karboxylové (viz příklad 25a) a 0,46 g (1,5 mmol) glycin-(1-
butyl)ester-tosylátu (přípraven z glycinu, 1-butanolu, p-Tos.OH s toluenem za použití

odlučovače vody. Získá se 0,31 g produktu, majícího teplotu tání: 82 až 85 °C (ze směsi diisopropyletheru a ethylacetátu v poměru 2:1).

5 Příklad 28

N-(((1-oktyloxy)karbonyl)methyl)amid kyseliny 5-(((4-((cyklohexylamino)karbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl/-3-methoxypyridin-2-karboxylové

- 10 Požadovaná sloučenina se získá z kyseliny 5-(((4-((cyklohexylamino)karbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl/-3-methoxypyridin-2-karboxylové (viz příklad 5a) a glycin-(1-oktyl)-estertosylátu (přípraven z glycinu, 1-oktanolu a p-Tos.OH s toluenem za použití odlučovače vody) analogicky jako v příkladu 5b.

- 15 Teplota tání: 220 °C (za pění, slinování od teploty 160 °C, z diethyletheru).

Příklad 29

- 20 N-(((1-hexadecyloxy)karbonyl)methyl)amid kyseliny 3-methoxy-5-(((fenylsulfonyl)amino)karbonyl/pyridin-2-karboxylové

- Požadovaná sloučenina se získá reakcí 1,35 g (4 mmol) kyseliny 3-methoxy-5-(((fenylsulfonyl)amino)karbonyl/pyridin-2-karboxylové (viz příklad 1f) s 1,9 g (4 mmol) glycin-(1-hexadecyl)-estertosylátu provedenou analogicky jako v příkladu 1g. Získá se 1,9 g bezbarvého krystalického produktu (krystalizace z diisopropyletheru), majícího teplotu tání 133 až 135 °C.
- 25

Příklad 30

- 30 N-(((1-dodecyloxy)karbonyl)methyl)amid kyseliny 3-methoxy-5-(((fenylsulfonyl)amino)karbonyl/pyridin-2-karboxylové

- Požadovaná sloučenina se získá reakcí 1,0 g (3 mmol) kyseliny 3-methoxy-5-(((fenylsulfonyl)amino)karbonyl/pyridin-2-karboxylové (viz příklad 1f) se 1,25 g (3 mmol) glycin-1-dodecyl-estertosylátu (přípraven z 1-dodekanolu, glycinu a p-tos.OH s toluenem za použití odlučovače vody) analogicky jako v příkladu 1g). Krystalizací ze směsi diethyletheru a ethylacetátu se získá 0,90 g bezbarvého krystalického produktu.
- 35

- 40 Teplota tání: 134 až 136 °C.

Příklad 31

- 45 N-(((1-oktyloxy)karbonyl)methyl)amid kyseliny 3-methoxy-5-(((fenylsulfonyl)amino)karbonyl/pyridin-2-karboxylové

- Požadovaná sloučenina se získá reakcí 1,0 g (3 mmol) kyseliny 3-methoxy-5-(((fenylsulfonyl)amino)karbonyl/pyridin-2-karboxylové (viz příklad 1f) s 1,1 g (3 mmol) glycin-1-oktyl-estertosylátu (viz příklad 28) analogicky jako v příkladu 1g). Krystalizací ze směsi diisopropyletheru a ethylacetátu (9:1) se získá 0,46 g bezbarvého krystalického produktu.
- 50

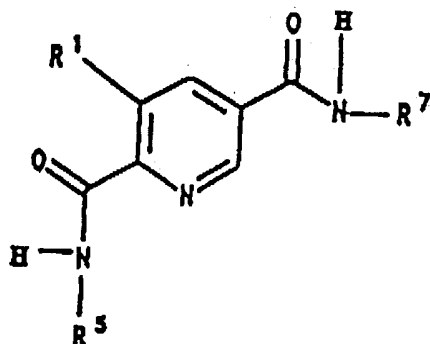
Teplota tání: 135 až 137 °C.

55

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Esteramidy sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I



(I) ,

ve kterém

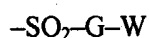
10

R^1 znamená alkoxy-skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

R^5 znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$ a

15

R^7 znamená skupinu obecného vzorce II s výjimkou $-\text{SO}_2\text{H}$



(II),

ve kterém

20

G znamená vazbu nebo alkandiylovou skupinu obsahující 1 až 16 uhlíkových atomů a

W znamená atom vodíku nebo fenylovou skupinu, která může být substituována cyklohexyl-karbamoylovou skupinou.

25

2. Esteramid sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylové kyseliny podle nároku 1, kterým je N-(((1-butyloxy)karbonyl)methyl)amid kyseliny 5-(((1-decylsulfonyl)amino)karbonyl)-3-methoxypyridin-2-karboxylové.

30

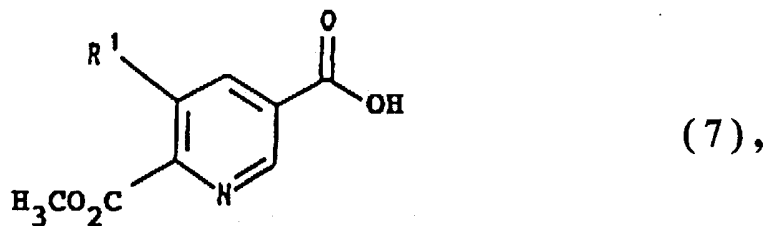
3. Esteramid sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylové kyseliny podle nároku 1, kterým je N-(((1-oktyloxy)karbonyl)methyl)amid kyseliny 5-(((4-((cyklohexylamino)karbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl)-3-methoxypyridin-2-karboxylové.

35

4. Esteramid sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylové kyseliny podle nároku 1, kterým je N-(((1-hexadecyloxy)karbonyl)methyl)amid kyseliny 3-methoxy-5-(((fenylsulfonyl)amino)karbonyl)pyridin-2-karboxylové.

40

5. Způsob přípravy esteramidů sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin podle nároků 1 až 4, **v y z n a ě n ý t í m**, že se ester kyseliny pyridin-2-karboxylové obecného vzorce 7



ve kterém R^1 má význam uvedený v nároku 1 až 4, uvede v reakci s derivátem amidu sulfonové kyseliny obecného vzorce 8



ve kterém R^7 má význam uvedený v nároku 1 až 4, a takto získaná sloučenina se uvede v reakci s aminem obecného vzorce 5



ve kterém R^5 má význam uvedený v nároku 1 až 4, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

6. Esteramidy sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 pro použití proti fibrózním onemocněním.

7. Esteramidy sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 pro použití jako fibrozosupresiva.

8. Esteramidy sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 pro použití jako inhibitory prolylhydroxylázy.

9. Léčivo, **v y z n a ě n é t í m**, že obsahuje alespoň jeden esteramid sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylové kyseliny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 a případně farmaceutický přijatelný nosič.

10. Esteramidy sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 pro použití k léčení poruch metabolismu kolagenu a kolagenoidních látek.

11. Esteramidy sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 pro použití k léčení fibrózních onemocnění.

12. Esteramidy sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 pro použití k léčení fibrózních onemocnění plic, jater a pokožky.

Konec dokumentu
