

KORRIGERTVERSJON/CORRECTED VERSION



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 179867

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 D 213/82, 213/81, 213/89, 401/12,
A 61 K 31/44

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	931056	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	23.03.93	(85) Videreføringsdag	24.03.92, DE, 4209424
(24) Løpedag	23.03.93	(30) Prioritet	14.11.92, DE, 4238506
(41) Alm. tilgj.	27.09.93		
(44) Utlegningsdato	23.09.96		

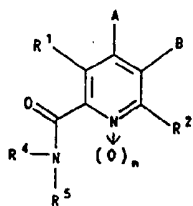
(71) Søker	Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, DE
(72) Oppfinner	Klaus Weidmann, Kronberg, DE Martin Bickel, Bad Homburg, DE Volkmar Günzler-Pukall, Marburg, DE
(74) Fullmektig	Kari O. Hanssen, Bryns Patentkontor AS, 0106 OSLO

(54) Benevnelse Sulfonamido- og sulfonamidokarbonyl-pyridin-2-karboksylyreamider og anvendelse av forbindelsene som legemidler

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Det er beskrevet sulfonamido- og sulfonamidokarbonyl-pyridin-2-karboksylyreamider med generell formel I



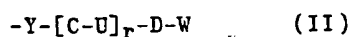
Formel I

hvor

A = R³ og B = X-NR⁶R⁷ eller
B = R³ og A = X-NR⁶R⁷

hvor X er en enkeltbinding eller -CO-, de øvrige substituentene kan ha flere betydninger, herunder blant annet følgende:

R¹, R² og R³ kan bety hydrogen; R⁶ kan bety hydrogen eller et 1 eller 2-verdig fysiologisk anvendbart kation; R⁷ betyr en rest med formel II, unntatt -SO₂H,



hvor i bestanddelene kan ha forskjellige betydninger og blant annet følgende:

Y kan bety $-SO_2-$; C kan bety en binding eller (C_1-C_4) -alkandiyl; U kan bety en binding, hydrogen eller $-O-$; r er 1, 2, 3 eller 4; D kan bety en binding, hydrogen eller (C_1-C_4) -alkandiyl; W kan bety en binding, hydrogen eller en fenylrest, hvorved minst én av variablene C eller D eller W ikke betyr en binding og hvor C, D og/eller W eventuelt kan være substituert.

Forbindelsene anvendes som legemidler, spesielt mot fibrotiske sykdommer.

Foreliggende oppfinnelse vedrører sulfonamido- og sulfonamidokarbonyl-pyridin-2-karboksylysyreamider samt deres anvendelse som legemidler mot fibrotiske sykdommer.

5 Forbindelser som inhiberer enzymene prolin- og lysinhydroksylase, bevirker en meget selektiv hemning av kollagenbiosyntesen ved påvirkning av de kollagenspesifikke hydroksyleringsreaksjonene. Under deres forløp hydroksyleres proteinbundet prolin eller lysin ved hjelp av enzymene prolin- hhv.
10 lysinhydroksylase. Dersom denne reaksjonen hindres ved hjelp av inhibitorer, så oppstår et ikke-funksjonsdyktig, underhydroksylert kollagenmolekyl som bare kan avgis fra cellene i små mengder til det ekstracellulære rommet. Det underhydroksylerte kollagenet kan dessuten ikke bygges inn i
15 kollagenmatriksen og nedbrytes meget lett proteolytisk. Som følge av disse effektene reduseres totalt mengden av det ekstracellulært lagrede kollagenet.

Inhibitorer av prolylhydroksylase er derfor egnede stoffer
20 ved behandling av sykdommer hvori avleiringen av kollagen bidrar betydelig til sykdomsbildet. Hertil hører blant annet fibroser i lunge, lever og hud (skleroderma) samt arteriosklerose.

25 Det er kjent at enzymet prolinhydroksylase hemmes effektivt ved pyridin-2,4- og -2,5-dikarboksylysyre [K. Majamaa et al., Eur. J. Biochem. 138 (1984), 239-245]. Disse forbindelsene er imidlertid i cellekulturen bare virksomme som hemmestoffer i meget høye konsentrasjoner [Tschank, G. et al., Biochem. J. 238
30 (1987), 625-633].

I DE-A 34 32 094 beskrives pyridin-2,4- og -2,5-dikarboksylysyrediester med 1-6 C-atomer i esteralkyldelen som legemiddel for inhibering av prolin- og lysinhydroksylase.
35

Denne lavalkylerte diesteren har imidlertid den ulempen at den spaltes meget raskt i organismen til syrene og ikke når

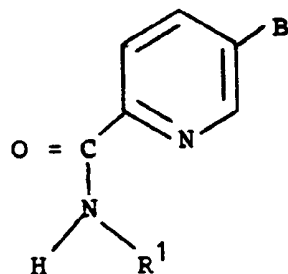
frem til virkestedet i cellen i tilstrekkelig høy konsentrasjon og er dermed mindre egnet for en eventuell administrering som legemiddel.

5 DE-A 37 03 959, DE-A 37 03 962 og DE-A 37 03 963 beskriver i generell form blandede estere/amider, høyere alkylerte diestere og diamider av pyridin-2,4- og -2,5-dikarboksytsyre som virksomt hemmer kollagenbiosyntesen i dyremodell.

10 Følgelig bestod den oppgave å finne frem til forbindelser som er sterkere antifibrotiske enn de hittil kjente forbindelsene.

Denne oppgaven løses ved tilveiebringelsen av sulfonamido- og sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboksylysyreamider med generell formel I

20



(I)

25 hvor

R^1 betyr lavere alkyl substituert med hydroksey eller lavere alkanoyl substituert med hydroksey eller lavere alkoksey,

B betyr $XR^2(R^3)_n$,

30 hvor n betyr 0 eller 1,

X betyr $-CO-$ eller en enkeltbinding,

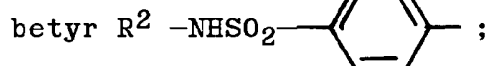
når n er lik 0:

betyr $R^2 -NHSO_2R^4$,

35 hvor R^4 betyr lavere alkyl eller fenyl, som kan være mono- eller disubstituert med like eller forskjellige substituentter valgt fra halogen, lavere alkoksey, halogen

lavere alkoksy, fenoksy, hvor fenoksy eventuelt er substituert med halogen lavere alkyl;

når n er lik 1:



R^3 betyr Y NHR⁵,

hvor Y betyr -CO-, -CH₂CH₂- eller en enkeltbinding,

10 R^5 betyr lavere alkyl som eventuelt kan være substituert med lavere alkoksy eller med fenyl, hvor fenyl kan være mono- eller disubstituert med lavere alkoksy, eller

15 R^5 betyr lavere alkanoyl som eventuelt kan være substituert med cykloheksanyl eller fenyl, hvor fenyl kan være disubstituert med like eller forskjellige substituenten valgt fra halogen eller lavere alkoksy,

samt farmasøytiske akseptable salter derav.

20 Videre vedrører oppfinnelsen anvendelsen av forbindelser med generell formel I samt deres fysiologisk godtagbare salter for fremstilling av et legemiddel mot fibrotiske sykdommer, spesielt i leveren.

25 Spesielt vedrører oppfinnelsen anvendelse av forbindelsene med formel I for fremstilling av fibrosuppressiva.

30 Oppfinnelsen vedrører videre anvendelse av forbindelsene med formel I for fremstilling av preparater for behandling av forstyrrelser i stoffskiftet av kollagen og kollagenlignende stoffer.

35 Endelig vedrører oppfinnelsen et legemiddel kjennetegnet ved at det inneholder minst en forbindelse med formel I og eventuelt en farmasøytisk godtagbar bærer.

Forbindelser med formel I, hvori X betyr en enkeltbinding, kan fremstilles ved at

5 i) pyridin-2-karboksylsyreesterderivatene med formel 3 eller pyridin-2-karboksylsyrederivatene med formel 4 omsettes med aminene med formel 5, eller

10 ii) pyridin-2-karboksylsyreamidderivatene med formel 6 omsettes med sulfonsyrederivatene med formel 2, kfr. skjema 1.

15

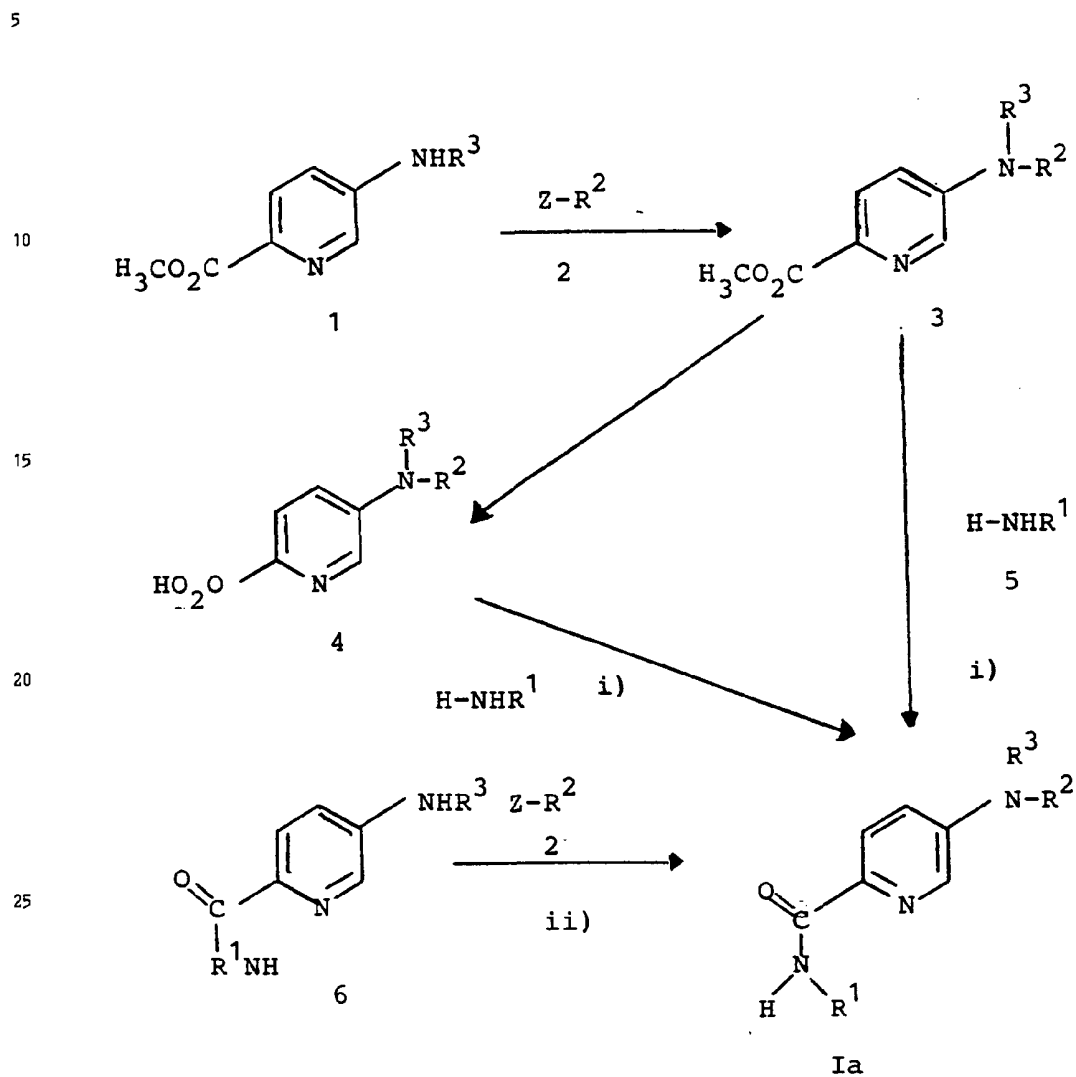
20

25

30

35

Skjema 1 tydeliggjør fremstillingen av forbindelser med formlene 1a eller 1b, hvori X betyr en enkeltbinding:



5-aminopyridin-2-karboksylder med formel 1 omsettes med sulfonsyrederivater hhv. karboksylsyrederivater med formel 2, hvori Z står for en hydroksygruppe eller en avspaltbar gruppe som kan avløses nukleofilt og spesielt betyr F, Cl, Br, J eller tosylat. Omsetningen foregår i et aprotisk organisk oppløsningsmiddel eller en oppløsningsmiddelblanding. Spesielt skal følgende oppløsningsmidler nevnes: diklormetan, tetraklormetan, butylacetat, etylacetat, toluen, tetrahydrofuran, dimetoksyetan, 1,4-dioksan, acetonitril, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoksid, nitrometan og/eller pyridin, eventuelt under tilsats av et syrebindende middel, som ammoniakk, trietylamin, tributylamin, ved en reaksjonstemperatur på 0 til 180°C, fortrinnsvis på 0 til 80°C. Dersom Z står for en hydroksygruppe, kommer de fra peptidkjemien kjente kondensasjonsfremgangsmåtene på tale.

Forbindelsene med formel Ia oppnås endelig enten ved at forbindelsene med formel 3 forsåpes til pyridin-2-karboksylysyrer 4 og disse omsettes ved fremgangsmåter som er kjente innen peptidkjemien med tilsvarende aminer 5 eller at forbindelsene med formel 3 omsettes direkte med aminene.

Fremgangsmåtebetingelsene kan i detalj tas fra de tyske patentpublikasjonene P 38 26 471.4, 38 28 140.6, 39 24 093.2, 40 01 002.3 samt fra DE-A-37 03 959, 37 03 962 og 37 03 963.

Fremstillingen av forbindelser med formel 1 beskrives av N. Finch et al., J. Med. Chem. (1978), bind 21, side 1269 og Schneider og Harris, J. Org. Chem. (1984), bind 49, side 3683.

Forbindelser med formel I hvori

X = -CO- og

Y = SO₂,

kan fremstilles ved at

i) pyridin-2-karboksylsyrederivatene hhv. de tilsvarende

esterne med formel 11, ble omsatt med aminene med formel 5, eller

5 ii) pyridin-5-karboksytsyrederivatene med formel 12 ble omsatt med sulfonamidderivatene med formel 9, eller

iii) pyridin-5-karboksytsyreamidderivatene med formel 13 ble omsatt med sulfonsyrederivatene med formel 2, kfr. skjema 2,

10 hvorved forbindelsene med formel 12 hhv. 13 i sin tur ble fremstilt fra forbindelsene med formel 7 ved kjente fremgangsmåter.

15 Skjema 2 tydeliggjør fremstillingen av forbindelser med formlene Ia hvori $X = -CO-$ og $Y = SO_2$:

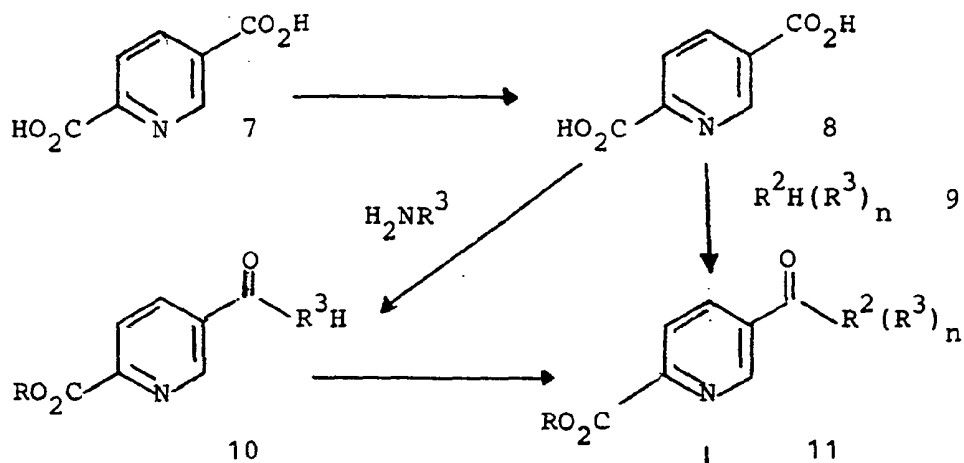
20

25

30

35

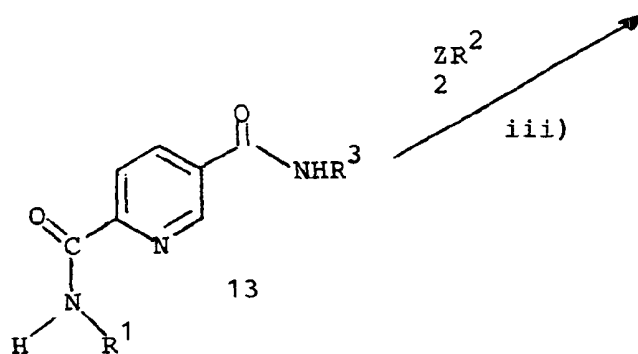
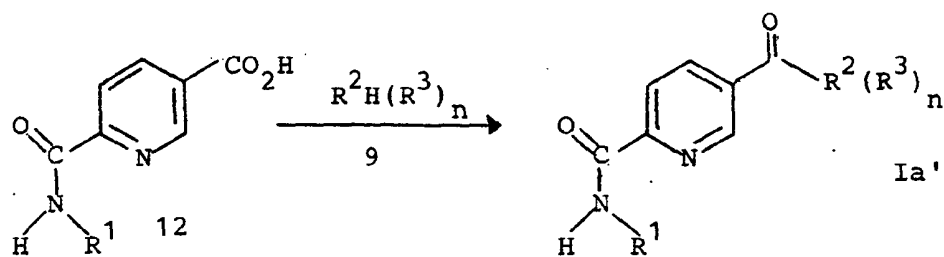
8



15

R = H,
lavere alkyl

HNHR¹ i)



35

Tilsvarende CA: bind 68, 1968, 68840 h, kan fra de tilsvarende substituerte pyridin-2,5-dikarboksylysyrene med formel 7 under forestringsbetingelser fremstilles pyridin-2-karboksylysyreester-5-karboksylylater med formel 8. Egnede betingelser er f.eks. forestringene med metanol i nærvær av svovelsyre, hvorved reaksjonstiden må velges slik at den fullstendige forestringen til diesterprodukt bare finner sted i underordnet grad, hhv. at diesterproduktene kan fraskilles som biprodukter.

Fremstillingen av forbindelser med formel 11 foregår fra forbindelsene med formel 8 og sulfonamidderivatene med formel 9 ($Y = SO_2$), hvorved det kan være hensiktsmessig å aktivere begge reaktanter med hjelpereagenser (Houben-Weyl: "Methoden der Organischen Chemie", bind IX, kapittel 19, sidene 636-637).

Som reagenser for karboksylysyreaktivering kan de for fagmannen kjente stoffene, som tionylklorid, oksalyklorid, pivaloylklorid eller klormaursyreesterderivater, finne anvendelse. Det er ikke alltid nødvendig å isolere de aktiverte derivatene av forbindelser med formel 8. For det meste er det hensiktsmessig å omsette dem etter fremstilling in situ eller som råprodukt med sulfonamidderivatene med formel 9.

Hensiktsmessig bringes forbindelsene med formel 9 først til reaksjon med en uorganisk eller organisk base, som f.eks. natrium- eller kaliumhydroksid, -karbonat, -alkoksid, -hydrid, -amid, ammoniakk, trietylamin, tributylamin, pyridin, ved -20° til $+150^\circ C$, fortrinnsvis ved $0-80^\circ C$, og denne reaksjonsblandingen omsettes med en forbindelse med formel 8 eller dens aktiverte form. Omsetningen foregår i et inert oppløsningsmiddel, som f.eks. metylenklorid, metanol, etanol, aceton, eddiksyreetyler, toluen, tetrahydrofuran, acetonitril, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetatamid, nitrometan, dimetylsulfoksid eller blandinger av disse

opløsningsmidlene. Alternativt kan esterene med formel 11 fremstilles ved hjelp av de vanlige kondensasjonsreagensene (som f.eks. N,N'-dicykloheksylkarbodiimid/4-N,N-dimetylamino-pyridin).

5

Reaksjonen av pyridin-2-karboksylysreesterne 11 med aminet HNHR¹ fører til forbindelsene med formel Ia' ifølge oppfinnelsen.

10

Alternativt kan, for fremstilling av forbindelser med formel Ia', forbindelsene 11 (R = lavere alkyl) forsåpes til pyridin-2-karboksylysrederivatene 11 (R = H) og disse deretter kobles med aminene HNHR¹ ved fremgangsmåter som er vanlige innen peptidkjemien til forbindelsene med formel Ia' ifølge oppfinnelsen.

15

For fremstilling av forbindelser med formel I, hvori NHR¹ betyr en glycyrest, ble forbindelsene med formel 3 og 11 (R = lavere alkyl) forsåpet til pyridin-2-karboksylysrederivatene med formlene 4 og 11 (R = H) og disse ble kondensert med de tilsvarende glycylderivatene. De frie glycyamidene, hvori NHR¹ betyr NHCH₂CO₂H, ble oppnådd ved forsåpning av (glycyl-ester)amidene eller ved katalytisk hydrering av glycybenzylesteren.

20

Saltdannelsen foregår fortrinnsvis i tilknytning til fremstillingen. Som saltdannere kommer fortrinnsvis N-alkylaminer, (hydroksyalkyl)aminer og (alkoksyalkyl)aminer, som f.eks. 2-etanolamin, 3-propanolamin, 2-metoksyetylamin, 2-etoksyetylamin og α,α,α -tris-(hydroksymetyl)metylamin (= trisbuffer, trometan) eller også basiske aminosyrer, som f.eks. histidin, arginin og lysin, på tale.

25

Forbindelsene med formel I ifølge oppfinnelsen har verdifulle farmakologiske egenskaper og viser spesielt antifibrotisk virksomhet.

30

Den antifibrotiske virkningen kan bestemmes i modellen med karbontetraklorid-indusert leverfibrose. For dette formålet behandles rotter med CCl_4 (1 ml/kg), oppløst i olivenolje, to ganger ukentlig. Stoffet som skal undersøkes, administreres daglig, eventuelt sågar to ganger daglig pr. os eller intraperitonealt, oppløst i et egnet, godtagbart oppløsningsmiddel. Graden av leverfibrose bestemmes histologisk og andelen kollagen i leveren analyseres ved hydroksyprolinbestemmelse, som beskrevet av Kivirikko et al. [Anal. Biochem. 19, 249 f. (1967)]. Aktiviteten av fibrogenese kan bestemmes ved radioimmunologisk bestemmelse av kollagenfragmenter og prokollagenpeptider i serum. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er virksomme i denne modellen i konsentrasjon 1-100 mg/kg.

Aktiviteten av fibrogenesen kan bestemmes ved radioimmunologisk bestemmelse av det N-terminale propeptidet av kollagen-type-II eller den N- hhv. C-terminale tverrbindingsdomenen av kollagen-type-IV (7s-kollagen hhv. type-IV-kollagen NC_1) i serum.

For dette formålet målte man hydroksyprolin-, prokollagen-III-peptid-, 7s-kollagen- og type-IV-kollagen-NC-konsentrasjonene i leveren av

- a) ubehandlede rotter (kontroll)
- b) rotter som var administrert karbontetraklorid (CCl_4 -kontroll)
- c) rotter som først ble administrert CCl_4 og deretter en forbindelse ifølge oppfinnelsen

(denne forsøksfremgangsmåten beskrives av Rouiller, C., experimental toxic injury of the liver; i The Liver, C. Rouiller, bind 2, 5. 335-476, New York, Academic Press, 1964).

Forbindelsene med formel I kan finne anvendelse som medikamenter i form av farmasøytiske preparater som inneholder disse, eventuelt sammen med godtagbare farmasøytiske bærere.

Forbindelsene kan finne anvendelse som helbredende midler, f.eks. i form av farmasøytiske preparater som inneholder disse forbindelsene, i blanding med en for den enterale, perkutane eller parenterale anvendelsen egnet farmasøytisk, organisk eller uorganisk bærer, som f.eks. vann, gummi arabicum, gelatiner, melkesukker, stivelse, magnesiumstearat, talk, vegetabiliske oljer, polyalkylenglykoler, vaseliner osv.

De kan for dette formålet anvendes oralt i doser på 0,1-25 mg/kg/dag, fortrinnsvis 1-5 mg/kg/dag eller parenteralt i doser på 0,01-5 mg/kg/dag, fortrinnsvis 0,01-2,5 mg/kg/dag, spesielt 0,5-1,0 mg/kg/dag. Doseringen kan også forhøyes i alvorlige tilfeller. I mange tilfeller er imidlertid også lavere doser tilstrekkelig. Disse angivelsene vedrører en voksen person med vekt på ca. 75 kg.

Oppfinnelsen omfatter videre anvendelsen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen ved fremstilling av legemidler som anvendes for behandling og profylakse av de ovenfor angitte stoffskifteforstyrrelsene.

En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er legemidler som inneholder én eller flere forbindelser med formel I ifølge oppfinnelsen og/eller deres fysiologisk godtagbare salter.

Legemidlene fremstilles ved for fagmannen kjente fremgangsmåter. Som legemiddel anvendes de farmakologisk virksomme forbindelsene (= virkestoffene) ifølge oppfinnelsen enten som sådanne eller fortrinnsvis i kombinasjon med egnede farmasøytiske hjelpe- eller bærerstoffer i form av tabletter, dragéer, kapsler, suppositorier, emulsjoner, suspensjoner eller oppløsninger, hvorved innholdet av virksomt stoff utgjør inntil 95 %, fordelaktig mellom 10 og 75 %.

Egnede hjelpe- hhv. bærerstoffer for de ønskede legemiddelpreparatene er eksempelvis ved siden av oppløsningsmidler, geldannere, suppositoriegrunnlag, tablethjelpestoffer og

andre bærere for virksomt stoff, også antioksidanter, dispergeringsmidler, emulgatorer, antiskummemidler, smaks-korrigerende midler, konserveringsmidler, oppløsningsformidlere eller fargestoffer.

5

De følgende eksemplene skal belyse oppfinnelsen.

Eksempel 1

5-[((4-metoksyfenylsulfonyl)amino)-karbonyl]-pyridin-2-
10 karboksylsyre-(2-hydroksyetyl)amid

a) Pyridin-2-karboksylsyremetylester-5-karboksylsyre-
klorid

14,5 g (80 mmol) pyridin-2-karboksylsyre-metylester-5-
15 karboksylsyre blandes i 200 ml vannfri toluen med 6,48 ml
tionylklorid og 2 ml vannfritt N,N-dimetylformamid. Under
omrøring oppvarmes det i 3 t til 70°C. Deretter inndamper man
i vakuum og oppløser resten i 150 ml tetrahydrofuran.

20 b) 5-(((4-metoksyfenylsulfonyl)amino)-karbonyl]pyridin-
2-karboksylsyre-metylester

Til 16,45 g (88 mmol) 4-metoksybenzensulfonsyreamid i 200 ml
tetrahydrofuran tilsettes det ved 0°C 19,75 g (176 mmol)
kalium-tert.-butylat. Etter at det er omrørt i 3 t ved
25 romtemperatur, tilsettes oppløsningen fra eksempel 1a) ved
0-5°C. Det omrøres i 3 t under oppvarming til romtemperatur,
tilsettes 300 ml etylacetat, ekstraheres to ganger med vandig
NaHCO₃-oppløsning, den vandige fasen surgjøres med kon-
sentrert vandig saltsyre, ekstraheres 3 ganger med diklor-
30 metan, tørkes, inndampes, resten krystalliseres fra metanol
og det oppnås 9,9 g fargeløst, krystallinsk produkt,
frysepunkt 197-199°C.

c) 2,1 g (6 mmol) av den ovenstående forbindelsen
35 oppløses i 10 ml etanolamin og omrøres i 5 t ved 50°C. Det
tilsettes 40 ml vann, surgjøres under isavkjøling (5-10°C)
med kons. HCl, det utfelte faststoffet frasuges og vaskes

flere ganger med vann. Det oppnås 1,96 g av forbindelsen i overskriften i form av fargeløse krystaller, frysepunkt 221-223°C.

5 Eksempel 2

5-[(4-metoksyfenylsulfonfyl)amino]-karbonyl]-pyridin-2-karboksylysyre-(glycylmetylester)amid

a) 5-[(4-metoksyfenylsulfonfyl)amino-karbonyl]-pyridin-
10 2-karboksylysyre

3,0 g (8,6 mmol) av forbindelsen fra eksempel 1b) oppløses i 100 ml metanol og blandes ved 0-5°C med 17,2 ml (17,2 mmol) 1 N NaOH. Etter at det er omrørt ved romtemperatur i 4 t, inndampes det i vakuum, resten opptas i vann og tilsettes, 15 ved 0-5°C, 17,2 ml (17,2 mmol) 1 N HCl, faststoffet frasuges, vaskes flere ganger med vann og det oppnås 2,58 g av den ovenfor nevnte forbindelsen, frysepunkt 234-236°C.

b) Til 1,81 g (5,4 mmol) av forbindelsen ovenfor i 25 ml 20 vannfri tetrahydrofuran tilsetter man ved 0°C 1,8 g (5,94 mmol) trietylamin, omrører i 20 min ved denne temperaturen, tilsetter så dråpevis 0,71 g (5,94 mmol) pivaloyl-25 klorid og omrører i 3 t ved 0°C. Deretter tilsetter man 0,75 g (5,98 mmol) glycinmetylester-hydroklorid, omrører i 3 t ved 0°C, lar deretter blandingen oppvarmes til 20°C og stå over natten. Til reaksjonsoppløsningen tilsetter man 2 N HCl og ekstraherer tre ganger med diklormetan, tørker, inndamper, 30 kromatograferer resten med etylacetat/metanol (4:1) på kiselgel, inndamper tilsvarende fraksjoner, omkrystalliserer fra diisopropyleter og oppnår 1,44 g av forbindelsen i overskriften, frysepunkt 150-152°C.

Eksempel 35-(((fenylsulfonfyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(2-hydroksyetyl)amid

- 5 a) 5-(((fenylsulfonfyl)amino)karbonyl]pyridin-2-karboksylsyremetylester

Forbindelsen fremstilles analogt eksempel 1b) fra 3,46 g (22 mmol) benzensulfonsyreamid, 2,46 g (22 mmol) kalium-tert.-butylat og 4,0 g (20 mmol) pyridin-2-karboksylsyremetylester-5-karboksylsyreklorid. Man oppnår etter omkrystallisasjon fra metanol 1,6 g produkt, frysepunkt 197-198°C.

- b) Analogt eksempel 1c) oppnås forbindelsen i overskriften fra 5-(((fenylsulfonfyl)amino)karbonyl]pyridin-2-karboksylsyre-metylester og etanolamin som fargeløst, krystallinsk stoff, frysepunkt 249-250°C.

Eksempel 4

20 5-[(4-fluorfenylsulfonfyl)amino]-pyridin-2-karboksylsyre-(2-hydroksyetyl)amid

- a) 5-[(4-fluorfenylsulfonfyl)amino]-pyridin-2-karboksylysyremetylester

3,8 g (25 mmol) 5-amino-pyridin-2-karboksylysyremetylester oppløses i 75 ml vannfri pyridin og blandes porsjonsvis med 5,8 g (30 mmol) 4-fluorbenzensulfonsyreklorid, hvorved temperaturen til reaksjonsoppløsningen stiger til 35°C. Etter 1 t inndampes det i vakuum, resten tritureres med vann, frasuges, vaskes med vann og tørkes. Man oppnår 7,3 g produkt, frysepunkt 183-185°C.

- b) 3,1 g (10 mmol) av forbindelsen ovenfor oppvarmes i 10 ml aminoetanol i 1 t ved en badtemperatur på 100°C. Deretter fortynnes reaksjonsblandingen med 100 ml vann, surgjøres under avkjøling med halvkonsentrert vandig saltsyre, utfellingen frasuges, vaskes og tørkes. For ytterligere rensing oppløses dette råproduktet i 25 ml kald

metanol og blandes inntil begynnende blakking med vann. Man oppnår 2,9 g av den fargeløse, krystallinske forbindelsen i overskriften, frysepunkt 144-146°C.

5 Eksempel 5

5-[(4-fluorfenylsulfonfyl)amino]-pyridin-2-karboksylysyre-(2-metoksyetyl)amid

0,5 g (1,61 mmol) 5-[(4-fluorfenylsulfonfyl)amino]-pyridin-2-karboksylysyremetylester [forbindelse fra eksempel 4a)]
10 utrøres i 5 ml 2-metoksyetylamin i 3 t ved 70°C. Man inndamper, oppløser resten i vann, surgjør med konsentrert HCl, frasuger, vasker faststoffet med vann og oppnår 0,53 g av forbindelsen i overskriften i form av fargeløse krystaller, frysepunkt 154°C.

15

Eksempel 6

5-[(4-fluorfenylsulfonfyl)amino]-pyridin-2-karboksylysyre-(glycylmetyl-ester)amid

20 a) 5-[(4-fluorfenylsulfonfyl)amino]-pyridin-2-karboksylysyre

1,6 g (5,16 mmol) av forbindelsen fra eksempel 4a) innføres under omrøring ved 20°C i 100 ml 1,5 N metanolisk NaOH og omrøres videre i 1 t. Deretter inndampes det i vakuum, resten
25 oppløses med 30 ml vann, surgjøres med konsentrert vandig HCl til pH 1. Man oppnår 1,5 g produkt, frysepunkt 240°C (dekomponering).

b) Til 1,5 g (5,07 mmol) av forbindelsen ovenfor i
30 100 ml vannfri tetrahydrofuran tilsettes det ved 20°C under omrøring 1,5 ml (10,7 mmol) trietylamin. Etter 30 min tilsettes det ved 0°C 0,53 ml (5,4 mmol) klormaursyreetyl-ester, det omrøres i 1 t ved 0°C, får oppvarmes til 20°C, inndampes i vakuum, resten blandes med 50 ml mettet, vandig
35 NaHCO₃-oppløsning, ekstraheres tre ganger med diklormetan, tørkes, inndampes og resten kromatograferes med etylacetat på kiselgel. Forbindelsen i overskriften oppnås etter at

tilsvarende fraksjoner er inndampet og brakt til krystallisasjon med dietyleter, 0,77 g, frysepunkt 146-148°C.

Eksempel 7

5 5-[(2,5-bis(1,1,1-trifluoretoksy)fenylsulfonfyl)amino]-pyridin-(2-hydroksyetyl)amid

a) 5-[(2,5-bis(1,1,1-trifluoretoksy)fenylsulfonfyl)amino]-pyridin-2-karboksylysyremetylester oppnås analogt eksempel 4a) fra 0,5 g (3,3 mmol) 5-aminopyridin-2-karboksylysyremetylester og 1,3 g (3,5 mmol) 2,5-bis(1,1,1-trifluoretoksy)benzensulfonsyreklorid. 1,3 g produkt krystalliserer etter behandling av inndampingsresten med vann, frysepunkt 158-160°C.

15

b) Forbindelsen i overskriften oppnås analogt eksempel 4b) fra 0,4 g (0,82 mmol) av den ovenfor nevnte forbindelsen og 5 ml aminoetanol. Etter kromatografi på kiselgel bringes inndampingsresten av tilsvarende fraksjoner til krystallisasjon med dietyleter; utbytte 0,38 g, frysepunkt 165-167°C.

20

Eksempel 8

5-[(4-n-butoksyfenylsulfonfyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylysyre-(2-hydroksyetyl)amid

25

a) 4-n-butoksybenzensulfonsyreamid

Til 10 g 4-n-butoksybenzensulfonsyreklorid tilsettes det under isavkjøling dråpevis 100 ml metanolisk ammoniakkopløsning. Etter 1/2-times omrøring ved 20°C inndampes det, blandes med vann, surgjøres til pH 1-2 og frasuges, frysepunkt 99-101°C.

30

b) 5-[(4-n-butoksyfenylsulfonfyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylysyre-metylester

35

Analogt eksempel 1b) omsettes 4,6 g (20 mmol) av den ovenstående forbindelsen, 2,5 g (22 mmol) kalium-tert.-butylat og 5,0 g (25 mmol) pyridin-2-karboksylysyremetylester-

5-karboksylysyreklorid. Utfelt kaliumsalt surgjøres i dioksan/vannblanding med 2 N HCl. Det utfelte produktet frasuges og tørkes; utbytte 1,5 g, frysepunkt 174-176°C.

- 5 c) Forbindelsen i overskriften oppnår man fra 0,2 g (0,51 mmol) av forbindelsen ovenfor og 5 ml aminoetanol ved 80°C (1 t). Man blander med vann, surgjør, frasuger, tørker og oppnår 0,19 g fargeløst, krystallinsk stoff, frysepunkt 176-178°C.

10

Eksempel 9

5-(((4-trifluormetoksyfenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylysyre-(2-hydroksyetyl)amid

15

a) 4-trifluormetoksybenzensulfonsyreamid oppnås fra det tilsvarende sulfonsyrekloridet ved reaksjon med metanolisk ammoniakopløsning. Råproduktet blandes med vann, surgjøres, frasuges og tørkes, frysepunkt 143-145°C.

20

b) 5-(((4-trifluormetoksyfenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylysyremetyler

25

Analogt eksempel 1b) omsetter man 4,8 g (20 mmol) av forbindelsen ovenfor, 2,5 g (22 mmol) kalium-tert.-butylat i dioksan og 5 g (25 mmol) pyridin-2-karboksylysyremetyler-5-karboksylysyreklorid. Etter inndamping opptas resten i vann, surgjøres, utfellingen frasuges og tørkes; 3,4 g råprodukt (frysepunkt 210-214°C), som omkrystalliseres fra 75 ml etylacetat, 1,5 g fargeløst, krystallinsk stoff, frysepunkt 221-223°C.

30

35

c) Fra 0,6 g (ca. 1,5 mmol) av forbindelsen ovenfor og 5 ml aminoetanol oppnår man etter 1 times oppvarming til 80°C, avkjøling, blanding med vann, surgjøring med halv-konsentrert HCl, ekstraksjon med etylacetat, tørking, inndamping og krystallisasjon med dietyleter, forbindelsen i overskriften, frysepunkt 202-204°C.

Eksempel 10

5-[[((2,5-bis-[1,1,1-trifluoretyloksy]fenylsulfonfyl)amino)-
karbonyl]-pyridin-2-karboksylysyre-(2-hydroksyetyl)amid

Forbindelsen i overskriften oppnås analogt eksempel 1c) fra
5 5-[[((2,5-bis-[1,1,1-trifluoretyloksy]fenylsulfonfyl)amino)-
karbonyl]-pyridin-2-karboksylysyremetyler og aminoetanol.
Man bringer til krystallisasjon med dietyleter, frysepunkt
190-192°C.

10 Ved aminolyse av esteren fra eksempel 3a) med de tilsvarende
aminene ble ifølge oppfinnelsen følgende forbindelser
oppnådd:

Eksempel 11

15 5-[[((n-bultylylsulfonfyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksyly-
syre-(2-hydroksyetyl)amid

Frysepunkt 168-169°C (fra vann)

Eksempel 12

20 5-[[((4-[3-(trifluormetyl)fenoksy]fenylsulfonfyl)amino)-
karbonyl]-pyridin-2-karboksylysyre-(2-hydroksyetyl)amid

Frysepunkt 167-168°C (fra vann)

Eksempel 13

25 5-[[((fenylsulfonfyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylysyre-
(2-metoksyetyl)amid

Frysepunkt 190-191°C (fra vann)

Eksempel 14

30 5-[[((fenylsulfonfyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylysyre-
(glycylmetyler)amid

Frysepunkt 125-126°C (fra vann)

Eksempel 15

35 5-[[((fenylsulfonfyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylysyre-
glycylamid

Frysepunkt 190-191°C (fra vann)

Eksempel 16

5-[[4-((2-fenyletyl)aminokarbonyl)fenylsulfonyl)amino]-
karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(2-hydroksyetyl)amid

5

a) 4-((2-fenyletyl)aminokarbonyl)benzen-sulfonsyreamid
20,1 g (0,1 mol) 4-karboksy-benzensulfonsyreamid ble
suspendert i 300 ml vannfri tetrahydrofuran og ved 0°C under
omrøring dråpevis blandet med 15,2 ml (0,11 mol) trietylamin.
10 Etter 30 min tilsatte man dråpevis ved 0°C 10,5 ml (0,11 mol)
klormaursyreetyleter, det ble omrørt i 1 t ved denne
temperaturen, avkjølt til -10°C og dråpevis tilsatt 12,1 g
(0,1 mol, 12,5 ml) 2-fenyletylamin i 30 ml vannfri tetra-
hydrofuran. Etter 1 t ved 0°C ble det oppvarmet til 20°C,
15 inndampet i vakuum, den faste resten ble behandlet med vann,
frasuget, utkrystallisert fra etanol og det ble oppnådd
20,4 g produkt, frysepunkt 243-245°C.

b) 5-[[4-((2-fenyletyl)aminokarbonyl)fenylsulfonyl)-
amino]karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-metyleter

20

1,8 g (10 mmol) pyridin-2,5-dikarboksylsyre-2-metyleter ble
suspendert i 300 ml vannfri acetonitril og ved 20°C under
omrøring blandet med 3,0 g (10 mmol) av den ovennevnte
forbindelsen, 2,1 g (10 mmol) N,N'-dicykloheksylkarbodiimid
25 og 1,2 g (10 mmol) 4-N,N-dimetylaminopyridin og omrørt i 20 t
ved 20°C. Deretter ble det uoppløste frafiltrert, filtratet
ble inndampet i vakuum, resten ble opptatt i 200 ml diklor-
metan, ekstrahert to ganger med mettet, vandig NaHCO₃-
oppløsning, deretter med 100 ml 2 N vandig HCl. Den krystal-
30 linske utfellingen ble deretter behandlet med varm metanol,
frasuget og tørket. Man fikk 2,2 g av esteren, frysepunkt
228-230°C.

c) Forbindelsen i overskriften ble oppnådd ved at 0,8 g
35 (1,7 mmol) av forbindelsen ovenfor ble omrørt i 10 ml 2-
aminoetanol i 1 t ved 80 til 90°C. Den overskytende 2-
aminoetanol ble avdestillert i vakuum, resten ble opptatt i

litt vann, surgjort med vandig HCl til pH 1. Det krystallinske produktet ble nok en gang behandlet med etylacetat, frasuget og tørket: 0,73 g produkt som fargeløse krystaller, frysepunkt 228-230°C.

5

Eksempel 17

5-(((4-((2-(4-metoksyfenyl)etyl)aminokarbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(2-hydroksyetyl)amid
Frysepunkt 243-244°C (fra vann)

10

Eksempel 18

5-(((4-((2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl)aminokarbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(2-hydroksyetyl)amid

15

Frysepunkt 201-203°C (etylacetat)

Eksempel 19

5-(((4-(n-butylaminokarbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(2-hydroksyetyl)amid

20

Frysepunkt 245°C

Eksempel 20

5-(((3-((2-fenyletyl)aminokarbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(2-hydroksyetyl)amid

25

Frysepunkt 189-191°C

Eksempel 21

5-(((4-((2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl)aminokarbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(2-metoksyetyl)amid

30

Frysepunkt 161-163°C (etylacetat)

35

Eksempel 22

5-[[((4-((2-fenyletyl)aminokarbonyl)fenylsulfonyl)amino)-
karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(glycylmetylester)amid-
natriumsalt

5

a) 5-[[((4-((2-fenyletyl)aminokarbonyl)fenylsulfonyl)-
amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre

10

0,7 g (1,5 mmol) av den i eksempel 112b) omtalte metylesteren ble ved 20°C under omrøring innført i 100 ml 1,5 n metanolisk NaOH. Etter at en oppløsning var dannet, ble det utfelt et krystallinsk produkt. Deretter ble det omrørt i ytterligere 30 min. Det ble inndampet i vakuum, resten ble oppløst i en blanding av vann og tetrahydrofuran, surgjort med vandig HCl til pH = 1, inndampet i vakuum og det fargeløse krystallinske produktet ble frasuget. Man fikk 0,6 g, frysepunkt 263°C (under dekomponering).

15

b) 2,3 g (5,07 mmol) av det ovenstående pyridin-2-karboksylsyrederivatet ble suspendert i 200 ml vannfri acetonitril/tetrahydrofuranblanding og etter hverandre blandet med 0,7 g (5,5 mmol) glycinmetylesterhydroklorid, 1,4 ml (11 mmol) N-etylmorfolin, 0,73 g (5,5 mmol) 1-hydroksybenzotriazol og 1,14 g (5,5 mmol) N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og omrørt i 20 t ved 20°C. Deretter ble det uopløste frafiltrert, filtratet ble inndampet i vakuum, opptatt i 200 ml diklormetan og ekstrahert to ganger med mettet, vandig NaHCO₃-oppløsning. Fra NaHCO₃-fasen krystalliserte 0,75 g produkt, frysepunkt 275-277°C. Fra den organiske fasen fikk man etter tørking, inndamping og behandling av resten med etylacetat, ytterligere 0,42 g fargeløst, krystallinsk produkt, frysepunkt 275-277°C (under skumming).

20

25

30

35

Eksempel 23

5-[[(4-((2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl)aminokarbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(glycylmetylester)amid-natriumsalt

5 Frysepunkt 190-191°C (metanol)

Eksempel 24

5-[[(4-(n-butylaminokarbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(glycylmetylester)amid

10 Frysepunkt 215-217°C (metanol)

Eksempel 25

5-[[(4-((3-etoksypropyl)aminokarbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(glycylmetylester)amid

15 Frysepunkt 171-173°C (metanol)

Eksempel 26

5-[[(3-(n-butylaminokarbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(glycylmetylester)amid

20 Frysepunkt 198-200°C (metanol)

Eksempel 27

5-[[(3-(n-butylaminokarbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-glycylamid

25 Frysepunkt 220-220°C (fra vandig saltsyre)

Eksempel 28

5-[[(4-((2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl)aminokarbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-glycylamid

30 Frysepunkt 190°C (sintring), 201-203°C (fra vandig saltsyre)

Eksempel 29

5-[[(4-(n-butylaminokarbonyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-glycylamid

35 Frysepunkt 244-247°C (dekomponering, fra vandig saltsyre)

Eksempel 30

5-[(4-((3-etoksypropyl)aminokarbonyl)fenylsulfonyl)amino)-
karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-glycylamid

Frysepunkt 190°C (fra tetrahydrofuran/vandig saltsyre)

5

Eksempel 31

5-[(4-((2-fenyletyl)aminokarbonyl)fenylsulfonyl)amino)-
karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-glycylamid

Frysepunkt 263-265°C (fra vandig saltsyre)

10

Eksempel 32

5-[(4-(2-((2-klor-5-metoksybenzoyl)amino)etyl)fenyl-
sulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(2-hydroksey-
etyl)amid

15

a) 5-[(4-(2-((2-klor-5-metoksybenzoyl)amino)etyl)fenyl-
sulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-
metylester

Det fra 4,0 g (22 mmol) pyridin-2,5-dikarboksylsyre-2-
20 metylester, som beskrevet i eksempel 1c), fremstilte pyridin-
2-karboksylsyremetylester-5-karboksylsyrekloridet ble i 50 ml
vannfri 1,4-dioksan ved 40°C tilsatt til reaksjonsblandingen
av 7,4 g (20 mmol) 2-(((2-klor-5-metoksy-benzoyl)amino)etyl)-
benzensulfonsyreamid (fremstilt av 4-(2-aminoetyl)benzen-
25 sulfonsyreamid og 2-klor-5-metoksy-benzosyre), 2,3 g
(20 mmol) kalium-tert.-butylat i 150 ml vannfri 1,4-dioksan
(for dannelse av sulfonamid-natriumsaltet var det omrørt i
15 min ved 50°C). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 90 min ved
60°C, deretter 2 t under tilbakeløp, oppløsningsmidlet ble
30 avdestillert i vakuum, resten blandet med vann, brakt til
pH 1-2 med vandig HCl og ekstrahert med diklormetan. Resten
ble behandlet med varm etylacetat, frasuget og vasket med
etylacetat. Det derved oppnådde råproduktet (2,8 g) ble
behandlet med 100 ml kaldt vann, deretter med 100 ml varmt
35 vann og det fargeløse, krystallinske produktet ble frasuget.
Man fikk 2,6 g, frysepunkt 187-190°C.

b) 0,85 g (1,6 mmol) av den ovenstående metylesteren ble omrørt i 150 ml 2-aminoetanol i 1 t ved 80-90°C. Etter avkjøling ble overskytende reagens avdestillert i vakuum, resten ble oppløst i 20-30 ml vann, brakt til pH 1 med konsentrert vandig HCl, det krystallinske produktet ble
5 frasuget, vasket med vann, behandlet med varmt etylacetat og igjen frasuget. Man fikk 0,65 g av forbindelsen i overskriften, frysepunkt 135-137°C.

10 Eksempel 33

5-(((4-(2-((3-3,4-dimetoksyfenylpropionyl)amino)etyl)fenylsulfonfyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(2-hydroksyetyl)amid

Frysepunkt 176-177°C (vann)

15 Eksempel 34

5-(((4-(2-((fenoksyacetyl)amino)etyl)fenylsulfonfyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(2-hydroksyetyl)amid

Frysepunkt 155-156°C (vann)

20 Eksempel 35

5-(((4-(2-((3-(3,4-dimetoksyfenyl)-propionyl)amino)etyl)-fenylsulfonfyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(2-metoksyetyl)amid

25 Frysepunkt 87-89°C (amorf, diisopropyleter)

Eksempel 36

5-(((4-(2-((4-metylpentanoyl)amino)etyl)fenylsulfonfyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(2-metoksyetyl)amid

30 Frysepunkt 154-157°C (vann)

Eksempel 37

5-[(4-(2-((2-klor-5-metoksybenzoyl)amino)etyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(glycylmetylester)amid

5

a) 5-[(4-(2-((2-klor-5-metoksybenzoyl)amino)etyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre

10

0,8 g (1,36 mmol) av metylesteren fra eksempel 332 a) ble forsåpet analogt eksempel 202 a) med 30 ml 1 n metanolisk NaOH. Etter inndamping i vakuum ble resten oppløst i tetrahydrofuran, surgjort med Zn-vandig HCl, inndampet, resten ble behandlet med vann og frasuget. Det ble isolert 0,75 g produkt, frysepunkt 149°C (dekomponering).

15

b) 0,7 g (1,35 mmol) av det ovenstående pyridin-2-karboksylsyrederivatet ble analogt eksempel 202 b) i 100 ml vannfri acetonitril omsatt med 0,19 g (1,5 mmol) glycinmetylerhydroklorid, 0,4 ml (3 mmol) N-etylmorfolin, 0,33 g (1,5 mmol) 1-hydroksybenzotriazol og 0,31 g (1,5 mmol) N,N'-dicykloheksylkarbodiimid. Deretter ble det uoppløste frafiltrert, filtratet ble inndampet, resten ble opptatt i 1,4-dioksan, surgjort med 2 n vandig HCl og inndampet i vakuum. Det krystallinske produktet ble frasuget, vasket og tørket. Dette råproduktet ble deretter kromatografert med diklormetan/metanol (19:1) på kiselgel. Tilsvarende fraksjoner ble inndampet og resten ble krystallisert fra varm metanol, frasuget, vasket med metanol og tørket. Man fikk 0,51 g av forbindelsen i overskriften som fargeløst krystallinsk produkt, frysepunkt 192-194°C.

20

25

30

Eksempel 38

5-[(4-(2-(n-heksanoylamino)etyl)fenylsulfonyl)amino)karbonyl]-pyridin-(glycylmetylester)amid

Frysepunkt 128-130°C (etylacetat)

35

Eksempel 39

5-[[(4-(2-((3,4-dimetoksyfenyl)propionyl)amino)etyl)fenylsulfonyl]amino]karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(glycylmetylester)amid

5 Frysepunkt 139-141°C [etter kromatografi med etylacetat/-metanol (9:1) på kiselgel]

Eksempel 40

5-[[(4-(2-((3,4-dietoksybenzoyl)amino)etyl)fenylsulfonyl)amino]karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(glycyletylester)amid

10

Frysepunkt 215-217°C (vann)

Eksempel 41

5-[[(4-(2-((cykloheksylacetyl)amino)etyl)fenylsulfonyl)amino]karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(glycylmetylester)amid

15

Frysepunkt 178-179°C (metanol/diisopropyleter)

Eksempel 42

5-[[(4-(2-((2-metylpropionyl)amino)etyl)fenylsulfonyl)amino]karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(glycylmetylester)amid

20

Frysepunkt 197-199°C [etter kromatografi med etylacetat/-metanol (9:1) på kiselgel]

Eksempel 43

5-[[(4-(2-(4-metylpentanoyl)amino)etyl)fenylsulfonyl)amino]karbonyl]-pyridin-2-karboksylsyre-(glycylmetylester)amid

25

Frysepunkt 160-162°C (etter kromatografi med etylacetat/-metanol på kiselgel)

30

Eksempel 44

5-[[(4-(2-(n-heksanoylamino)etyl)fenylsulfonyl)amino]karbonyl]-pyridin-glycylamid

Frysepunkt 115-116°C (fra tetrahydrofuran/vandig saltsyre)

35

Eksempel 45

5-(((4-(2-((3,4-dietoksybenzoyl)amino)etyl)fenylsulfonyl)-amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksytsyre-glycylamid

Frysepunkt > 230°C (fra vandig saltsyre)

5

Eksempel 46

5-(((4-(2-((cykloheksylacetyl)amino)etyl)fenylsulfonyl)-amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksytsyre-glycylamid

Frysepunkt 154-156°C (fra vandig saltsyre)

10

Eksempel 47

5-(((4-(2-(2-metylpropionyl)amino)etyl)fenylsulfonyl)amino)-karbonyl]-pyridin-2-karboksytsyre-glycylamid

Frysepunkt 269-271°C (fra vandig saltsyre)

15

Eksempel 48

5-(((4-(2-(4-metylpentanoyl)amino)etyl)fenylsulfonyl)amino)-karbonyl]-pyridin-2-karboksytsyre-glycylamid

Frysepunkt 126-128°C (fra vandig saltsyre)

20

Eksempel 49

5-(((4-((4-fenyl-n-butanoyl)amino)fenylsulfonyl)amino)-karbonyl]-pyridin-2-karboksytsyre-(2-hydroksyetyl)amid

25

a) 4-((fenyl-n-butanoyl)amino)benzensulfonsyreamid

16,5 g (0,1 mol) 4-fenylsmørsyre ble i 300 ml vannfri tetrahydrofuran ved 0°C blandet med 11,1 g (0,11 mol, 15,2 ml) trietylamin. Etter 30 min ble det ved 0°C dråpevis tilsatt 12 g (0,11 mol, 10,5 ml) klormaursyreetyler. Til denne tykke suspensjonen ble det ved -10°C dråpevis tilsatt en oppløsning av 18,1 g (0,105 mol) 4-aminobenzensulfonamid i 150 ml vannfri tetrahydrofuran. Det ble omrørt i 1 t ved 0°C, 1 t ved 25°C, inndampet i vakuum, resten ble behandlet med vandig saltsyre. Det krystallinske råproduktet ble vasket med vann og omkrystallisert fra 250 ml metanol; utbytte 18 g; frysepunkt 166-168°C.

35

b) 5-(((4-((4-fenyl-n-butanovl)amino)fenylsulfonyl)-amino)karbonyl]-pyridin-2-karboksytsyre-metylester

Analogt eksempel 112 b) ble 1,8 g (10 mmol) pyridin-2,5-dikarboksytsyre-2-metylester i 300 ml acetonitril omsatt med
5 3,2 g (10 mmol) av det ovenstående benzensulfonamidet, 2,1 g (10 mmol) N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 1,2 g (10 mmol) 4-N,N-dimetylaminopyridin. Det uoppløste ble frafiltrert, inndampet, blandet med vandig saltsyre (pH 1) og det finkrystallinske produktet ble frasuget. Dette ble oppløst i
10 N,N-dimetylformamid og blandet med vann til begynnende blakking. Det krystallinske råproduktet ble vasket med vann og tørket; 3,3 g; frysepunkt 258-264°C.

Etter kromatografi med etylacetat/metanol (3:1) på kiselgel
15 ble tilsvarende fraksjoner inndampet og omkrystallisert fra metanol. Det ble isolert 1,4 g fargeløst, krystallinsk produkt; frysepunkt 258°C (under dekomponering).

c) Forbindelsen i overskriften ble oppnådd ved at 0,3 g
20 (0,62 mmol) av den ovenstående metylesteren ble omrørt i 5 ml 2-aminoetanol i 2 t ved 80°C. Den overskytende reagensen ble avdestillert i vakuum, resten ble oppløst i litt tetrahydrofuran, surgjort med 2 n vandig HCl, inndampet i vakuum, den krystallinske fellingen ble frasuget, vasket med vann og
25 tørket. Man fikk 0,21 g av forbindelsen i overskriften; frysepunkt 278-280°C.

30

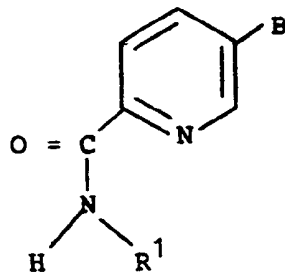
35

P a t e n t k r a v

1.

Sulfonamido- og sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboksylsyre-
 5 amider, k a r a k t e r i s e r t v e d d e n g e n e r e l l e
 formel I

10



(I)

15 . hvor

R^1 betyr lavere alkyl substituert med hydroksy eller lavere
 alkanoyl substituert med hydroksy eller lavere alkoksy,

20

B betyr $XR^2(R^3)_n$,
 hvor n betyr 0 eller 1,
 X betyr $-CO-$ eller en enkeltbinding,

når n er lik 0:

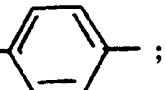
betyr $R^2 -NHSO_2R^4$,

25

hvor R^4 betyr lavere alkyl eller fenyl, som kan være mono-
 eller disubstituert med like eller forskjellige sub-
 stituenten valgt fra halogen, lavere alkoksy, halogen
 lavere alkoksy, fenoksy, hvor fenoksy eventuelt er
 substituert med halogen lavere alkyl;

30

når n er lik 1:

betyr $R^2 -NHSO_2-$  ;

R^3 betyr Y NHR^5 ,

35

hvor Y betyr $-CO-$, $-CH_2CH_2-$ eller en enkeltbinding,

R⁵ betyr lavere alkyl som eventuelt kan være substituert med lavere alkoksy eller med fenyl, hvor fenyl kan være mono- eller disubstituert med lavere alkoksy, eller

5 R⁵ betyr lavere alkanoyl som eventuelt kan være substituert med cykloheksanyl eller fenyl, hvor fenyl kan være disubstituert med like eller forskjellige substituenten valgt fra halogen eller lavere alkoksy,

samt farmasøytiske akseptable salter derav.

10

2.

Anvendelse av forbindelser ifølge krav 1 for fremstilling av preparatet for behandling av fibrotiske sykdommer.

15

3.

Anvendelse av forbindelser ifølge krav 1 for fremstilling av fibrosuppressiva.

4.

20

Anvendelse av forbindelser ifølge krav 1 for fremstilling av preparater for behandling av forstyrrelser i stoffskiftet av kollagen og kollagenlignende stoffer.

5.

25

Legemiddel, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder minst en forbindelse ifølge krav 1, og eventuelt en farmasøytisk godtagbar bærer.

30

35