



415067

F.E. 6-5-75

Int. Cl.º: C07D // A61K
-------------------------

PATENTE DE INVENCION

Que por veinte años se solicita a favor de PHARMACIA AKTIEBOLAG, de nacionalidad sueca, con domicilio en Björkgatan 30, UPPSALA (Suecia), y que ha de recaer sobre "METODO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDINA"

=====

5

Memoria Descriptiva

El registro de la Patente de Invención que se solicita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el territorio nacional y sus posesiones de un método de preparación de nuevos derivados de piridina, conforme se describe a continuación.

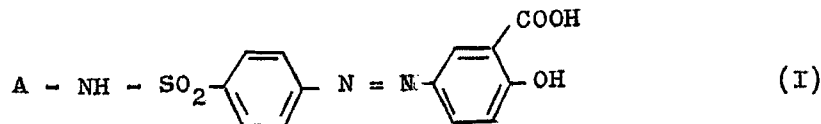
10

415067 23 MAR 1953



La presente invención se relaciona con un método de preparación de nuevos derivados de piridina dotados de actividad biológica.

5 Estos nuevos derivados son compuestos de la fórmula general I



em la que A es un grupo de la fórmula II



10 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, cada una de ellas, hidrógeno o alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior, ciano, nitro o carboxamido y R<sub>4</sub> es alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior, ciano, nitro o carboxamido, o bien A es un grupo de la fórmula III



15 en la que R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> son, cada una de ellas, hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior, ciano, nitro o carboxamido. Los nuevos compuestos pueden existir discrecionalmente en la forma de sales de los mismos fisiológicamente aceptables.

20 Los nuevos derivados de piridina se preparan, de acuerdo con una primera versión (a) de la invención, por medio de un método caracterizado en que se reacciona un compuesto de la fórmula IV

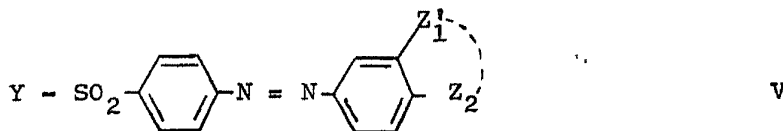


en la que A tiene el significado antes señalado, con un compues-

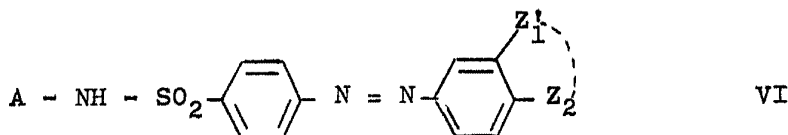


23 MAR. 1973

to de la fórmula V



5 en la que  $Z_1^I$  es un grupo capaz de convertirse en un grupo carboxilo y  $Z_2$  es un grupo hidroxilo o un grupo capaz de convertirse en un grupo hidroxilo, estando discrecionalmente enlazados entre sí  $Z_1^I$  y  $Z_2$ , e Y es halógeno, preferiblemente cloro, después de lo cual el compuesto obtenido de la fórmula VI



10 en la que A,  $Z_1^I$  y  $Z_2$  tienen el significado antes indicado, se trata para convertir el grupo  $Z_1^I$  en un grupo carboxilo y  $Z_2$  en un grupo hidroxilo, cuando  $Z_2$  sea un grupo capaz de convertirse en un grupo hidroxilo.

15 En la mayoría de los casos, la reacción del compuesto de la fórmula IV con el compuesto de la fórmula V puede efectuarse en presencia de un agente aglutinante ácido, preferiblemente una amina terciaria orgánica o un compuesto heterocíclico básico, tal como piridina, por ejemplo. El proceso de reacción puede efectuarse también en presencia de un exceso del compuesto IV, que funciona entonces como agente aglutinante ácido. La reacción se efectúa

20 preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico, por ejemplo piridina. El compuesto obtenido de la fórmula VI puede someterse a oxidación o hidrólisis, al objeto de convertir el grupo  $Z_1^I$  en un grupo carboxilo y, discrecionalmente, a hidrólisis para convertir el grupo  $Z_2$  en un grupo hidroxilo.  $Z_1^I$  es preferiblemente

25 un grupo que es inerte bajo las condiciones de reacción empleadas durante el proceso de reacción, pero que luego puede convertirse

415067



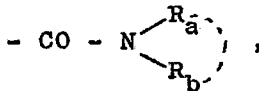
23 MAY 1973

en un grupo carboxilo. Como ejemplo de tales grupos pueden mencionarse el grupo

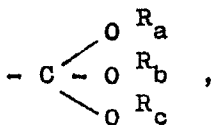


en el que R es alquilo,

5



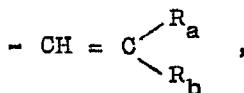
en el que  $R_a$  y  $R_b$  son hidrógenos o alquilos o conjuntamente alquilenos,



10

en el que  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  son alquilos, arilos ó -CN, los cuales pueden todos convertirse en -COOH mediante hidrolisis alcalina o ácida.

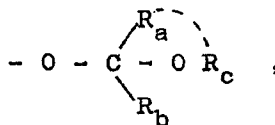
Otros ejemplos de grupos que pueden convertirse en grupos carboxilos son -CHO, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OR, el los que R es alquilo o arilo,



15

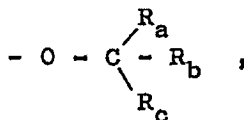
en el que  $R_a$  y  $R_b$  son alquilos o arilos, capaces de convertirse en grupos carboxilos mediante procesos de oxidación.

Seguidamente se citan ejemplos de grupos Z<sub>2</sub> capaces de convertirse en OH:



20

en el que  $R_a$  y  $R_b$  son hidrógenos, alquilos o arilos y  $R_c$  es alquilo o arilo, estando  $R_a$  y  $R_c$  discrecionalmente enlazados entre sí,



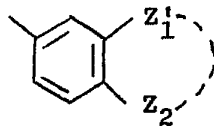
en el que  $R_a$  es hidrógeno, alquilo o arilo y  $R_b$  y  $R_c$  son alquilos

415067

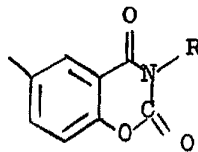


o arilos, siendo arilos  $R_b$  y  $R_c$  cuando  $R_a$  es hidrógeno; estos grupos son capaces de convertirse en grupo hidroxilo mediante hidrolisis ácida.  $Z_2$  representa preferiblemente los grupos  $-O-CO R$  ó  $-O SO_2R$ , en los que  $R$  es alquilo o arilo, siendo capaces dichos grupos de convertirse en un grupo hidroxilo mediante hidrolisis alcalina.

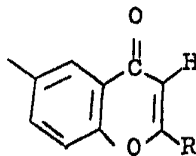
$Z_1$  y  $Z_2$  pueden estar discrecionalmente enlazados entre sí. Como ejemplo del residuo



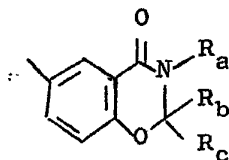
donde  $Z_1$  y  $Z_2$  están enlazados entre sí, pueden mencionarse



en que  $R$  es hidrógeno, alquilo o arilo,



en que  $R$  es hidrógeno, alquilo o arilo, y



en que  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  son hidrógenos; alquilos o arilos. Estos grupos pueden convertirse en residuos del ácido salicílico mediante hidrolisis, preferiblemente alcalina.

De acuerdo con una segunda versión (b) de la invención, los nuevos compuestos I pueden prepararse mediante un método caracte

415067

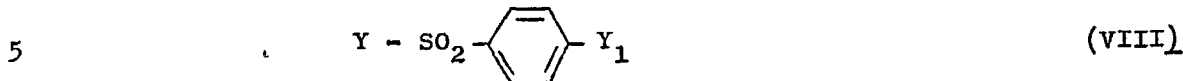


23 MAY. 1973

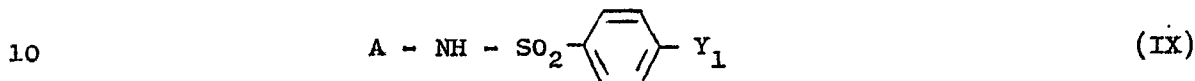
terizado en que se reacciona un compuesto de la fórmula VII



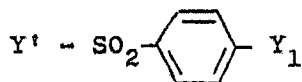
en la que A tiene el significado antes indicado y X es halógeno o amino, con un compuesto de la fórmula VIII



en la que Y es ahalógeno o amino, siendo halógeno si X es amino y amino si X es halógeno, e Y<sub>1</sub> es nitro o un grupo capaz de convertirse en un grupo amino, preferiblemente acetamido, con formación de un compuesto de la fórmula IX



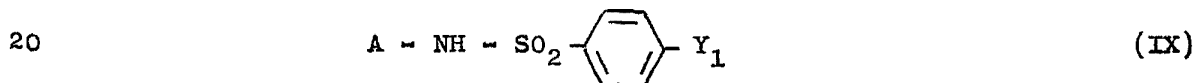
El compuesto IX puede prepararse reaccionando el compuesto IV con un compuesto de la fórmula



15 en la que Y' es halógeno, preferiblemente cloro, e Y<sub>1</sub> tiene el significado antes mencionado.

La reacción se efectúa normalmente en presencia de un agente aglutinante ácido y un disolvente, que puede ser agua o un disolvente orgánico.

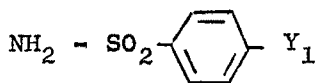
Un método alternativo de preparación del compuesto IX



se caracteriza en que el compuesto de fórmula AX', en la que X' es halógeno, se reacciona con un compuesto de fórmula

(figura en la página siguiente)

415067



en la que  $\text{Y}_1$  tiene el significado antes indicado, en presencia de un agente aglutinante ácido, preferiblemente a elevadas temperaturas.

5 El compuesto de fórmula IX se convierte discrecionalmente en el compuesto de fórmula X



en la que A tiene el significado antes mencionado e  $\text{Y}_2$  es nitroso, amino, h-idroxilamino o sulfinilimino.

10 Cuando el grupo  $\text{Y}_1$  es nitro, puede convertirse, ya sea en un grupo hidroxilamino mediante reducción suave, preferiblemente por tratamiento del mismo con polvo de zinc, sulfuro hidrógeno-sódico o sulfuro amónico en un ambiente neutro o débilmente ácido, ya sea en un grupo amino mediante reducción completa, por ejemplo

15 por reducción catalítica, reducción con hidrazina en presencia de un catalizador o reducción con un metal y un ácido inorgánico. El grupo hidroxilamino puede convertirse en un grupo nitroso mediante oxidación, por ejemplo por reacción con cloruro férrico. El grupo amino puede convertirse en el grupo sulfinil-imino mediante

20 tratamiento con cloruro de tionilo. Cuando  $\text{Y}_1$  es un grupo acetamido, dicho grupo puede convertirse en el grupo amino mediante hidrólisis ácida o preferiblemente alcalina.

El compuesto de las fórmulas IX ó X se trata luego con un compuesto de la fórmula XI

25

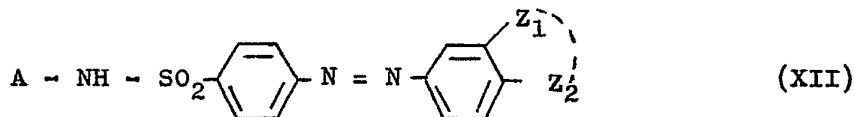


en la que  $\text{Z}_1$  es un grupo carboxilo o un grupo capaz de convertirse en un grupo carboxilo y  $\text{Z}_2$  tiene el significado antes indicado

415067 MAY.



e  $Y_3$  es nitroso, nitro, amino, hidroxilamino o sulfinil-imino, siendo  $Y_3$  amino si  $Y_2$  en el compuesto V es nitroso ó  $Y_1$  en el compuesto IX es nitro, siendo  $Y_3$  nitroso o nitro si  $Y_2$  es amino, sulfinilimino si  $Y_2$  es hidroxilamino e hidroxilamino si  $Y_2$  es sulfinilimino, para formar un compuesto de fórmula XII



en la que A,  $Z_1$  y  $Z_2$  tienen el significado antes señalado, tras lo cual el compuesto obtenido de fórmula XII, cuando  $Z_1$  es un grupo capaz de convertirse en un grupo carboxilo y/o  $Z_2$  es un grupo capaz de convertirse en un grupo hidroxilo, es tratado para convertir el grupo  $Z_1$  en el grupo carboxilo y/o  $Z_2$  en el grupo hidroxilo.

La reacción entre el compuesto IX ó X y el compuesto XI



en el que  $Y_2$  es nitroso e  $Y_3$  es amino o bien  $Y_2$  es amino e  $Y_3$  es nitroso, se efectúa preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico polar, por ejemplo ácido acético.

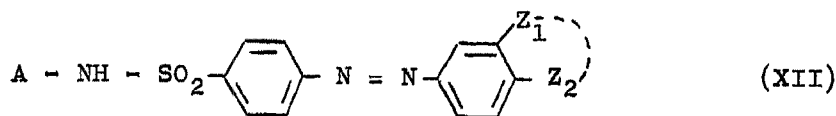
Cuando  $Y_1$  es nitro e  $Y_3$  es amino o cuando  $Y_2$  es amino e  $Y_3$  es nitro,  $Z_1$  es preferiblemente carboxilo y  $Z_2$  preferiblemente hidroxilo, efectuándose preferiblemente el proceso de reacción en una solución acuosa alcalina.

Cuando  $Y_2$  es hidroxilamino e  $Y_3$  es sulfinilimino o cuando  $Y_2$  es sulfinilimino e  $Y_3$  es hidroxilamino,  $Z_1$  es preferiblemente un grupo capaz de convertirse en un grupo carboxilo, efectuándose preferiblemente el proceso de reacción en presencia de un disolvente orgánico inerte.

415067

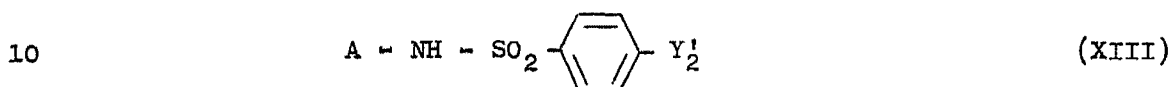


El producto obtenido de la fórmula XII

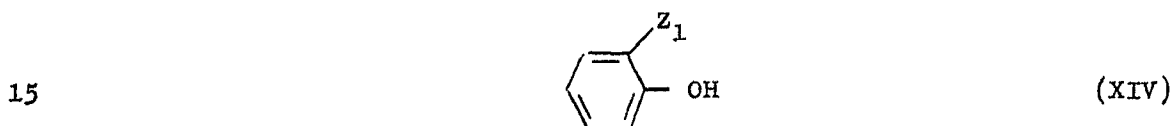


se reacciona, si fuese necesario, con un agente de oxidación o con un agente hidrolizador, para convertir los grupos Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> capaces de conversión en los grupos carboxilo e hidroxilo respectivamente, de acuerdo con lo que antecede.

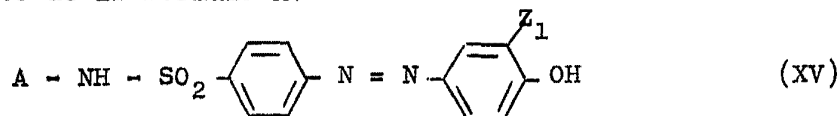
Según la tercera versión (c) de la invención, los nuevos compuestos I pueden prepararse por un método caracterizado en que se diazotiza un compuesto de la fórmula XIII



en la que A tiene el significado antes indicado e Y<sub>2</sub> es amino, preferiblemente mediante tratamiento con ácido nitroso, en un ambiente acuoso, tras lo cual la sal diazónica obtenida se reacciona con un compuesto de fórmula XIV



en la que Z<sub>1</sub> tiene el significado antes señalado, preferiblemente carboxilo, y en un ambiente acuoso alcalino, después de lo cual el compuesto de la fórmula XV



20 en la que A y Z<sub>1</sub> tienen el significado antes indicado, se trata para convertir el grupo en el grupo carboxilo cuando Z<sub>1</sub> es un grupo capaz de convertirse en un grupo carboxilo. La conversión se efectúa normalmente con un agente oxidante o hidrolizante.

415067

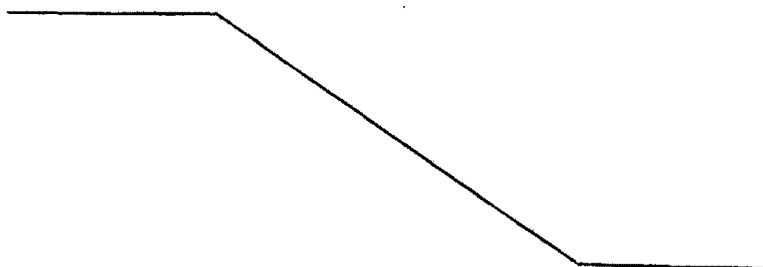


La invención abarca también aquellos casos, en las diferentes versiones antes mencionadas del método general, en los que los grupos  $Z_1$  y  $Z_2$  son convertidos, preferiblemente convertidos, en el grupo carboxilo y/o hidroxilo bajo las diferentes condiciones de reacción.

Los nuevos compuestos de la presente invención poseen valiosas propiedades biológicas y una buena aceptabilidad fisiológica.

Estos nuevos compuestos ejercen importantes efectos inmunosupresores en comparación con el conocido compuesto 2-[4-(4-hidrox*u*i-3-carboxifenilazo)-benceno sulfonamido]-piridina.

Es sabido que animales de ensayo sometidos a trasplantes de piel, en los que los tejidos trasplantados proceden de individuos de otra raza comprendida en la misma especie, rechazan tales trasplantes después de cierto período de tiempo. Este rechazo de la piel trasplantada puede ser demorado durante cierto espacio de tiempo tratando los animales con una sustancia inmunosupresora activa. La siguiente tabla ilustra el incremento del tiempo de supervivencia del trasplante en ratones tratados con diferentes sustancias, en comparación con ratones no tratados. Cada resultado es el valor medio obtenido de 10 animales tratados y 10 animales sin tratar. La letra A en la tabla significa la droga antes citada 2-[4-(4-hidrox*u*i-3-carboxi-fenilazo)-benceno sulfonamido]-piridina.

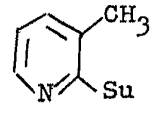
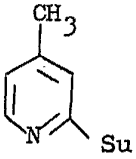
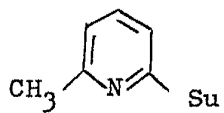
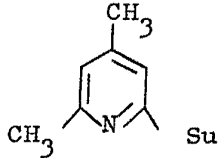
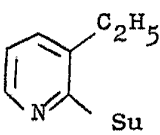
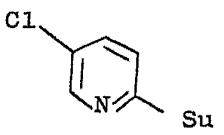
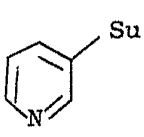


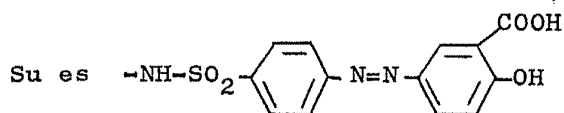
415067<sup>23</sup>



TABLA

Designación    Fórmula o nombre    Tiempo de superviven-    Significación  
 cia incrementada en    estadística  
 días

A	Salicilazosulfa- piridina	1.3	no
B		6.2	Si
C		4.0	si
D		5.1	si
E		2.3	si
F		5.9	si
G		2.9	si
H		2.4	si



41506 73



Los efectos se juzgan estadísticamente significativos si el coeficiente de confianza es superior a 0,95. Las dosis administradas comprenden 500 mg por kg de peso del cuerpo y se aplicaron diariamente durante el período de ensayo.

5

En la patente sueca nº 130.524 se informa que el compuesto 2-[4-(4-hidroxi-3-carboxi-fenilazo)-benceno sulfonamido]-piridina ejerce un efecto antibacteriano. Ninguno de los nuevos compuestos de la invención mostró actividad antibacteriana durante ninguno de los ensayos realizados.

10

Los nuevos compuestos son así agentes terapéuticos potenciales para uso en trasplantes de órganos y para el tratamiento de desórdenes autoinmunizantes.

Ejemplo 1

15

2-[4-(3-carboxi-4-hidroxi-fenilazo)-benceno-sulfonamido]-3-metil-piridina

20

a) Se mezclaron 36,4 g de cloruro de 4-(4-acetoxi-3-carbometoxi-fenilazo)-benceno-sulfonilo, 10 g de 2-amino-3-metil-piridina y 90 ml de piridina y se agitaron durante 3,5 horas. Se vació la solución sobre hielo y ácido clorhídrico. El producto cristalino fue filtrado y lavado con agua. Luego se hidrolizó con hidróxido sódico diluido y se acidificó, tras lo cual el producto fue filtrado y secado.

Punto de fusión: 253°C con descomposición.

25

b) Se mezclaron y agitaron durante 2,5 días 20 g de cloruro de 4-(4-acetoxi-3-carbometoxi-fenilazo)-benceno-sulfonilo, 11 g de 2-amino-3-metil-piridina y 100 ml de tolueno. La solución toluénica se mezcló con hidróxido sódico diluido y se calentó la mezcla para destilar azeotrópicamente el tolueno. Luego se acidificó la solución acuosa residual. El producto fue filtrado y secado.

30

415067 3 M



Punto de fusión: 252°C con descomposición.

5 c) Se disolvieron 5,25 g de 2-(4-amino-benceno-sulfonamido)-3-metil-piridina en una mezcla de 16,5 ml de agua y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se enfrió la solución a 0°C y seguidamente se añadió una solución de 1,45 g de nitrito sódico en 10 ml de agua fría, mientras se agitaba y enfriaba. Al cabo de 10 minutos, se transfirió la mezcla de reacción a un recipiente que contenía una solución fría de 3,0 g de ácido salicílico y 4,1 g de hidróxido sódico en 20 ml de agua. La mezcla obtenida fue filtrada y lo  
10 filtrado se aciduló en un ambiente frío con ácido clorhídrico. El producto obtenido fue recristalizado a partir de alcohol diluido, obteniéndose así la sustancia del epígrafe.

Ejemplo 2

15 2-[4-(3-carboxi-4-hidroxi-fenilazo)-benceno-sulfonamido]-4-metil-piridina

Se mezclaron y agitaron durante 2 horas 16 g de cloruro de 4-(4-acetoxi-3-carbometoxi-fenilazo)-benceno-sulfonilo, 4,6 g de 2-amino-4-metil-piridina y 40 ml de piridina. Luego se continuó el proceso tal como se describe en el anterior Ejemplo 1 a).

20 Punto de fusión: 270°C con descomposición.

Ejemplo 3

25 2-[4-(3-carboxi-4-hidroxi-fenilazo)-benceno sulfonamido]-5-metil-piridina

Se mezclaron y agitaron durante 2 horas 16 g de cloruro de 4-(4-acetoxi-3-carbometoxi-fenilazo)-benceno-sulfonilo, 4,6 g de 2-amino-5-metil-piridina y 35 ml de piridina. Luego se continuó el proceso de acuerdo con el anterior Ejemplo 1 a).

Punto de fusión: 252°C con descomposición.

415067

23 MAY. 1973



Ejemplo 4

2-[4-(3-carboxi-4-hidroxi-fenilazo)-benceno-sulfonamido]-6-metil-piridina

5 Se mezclaron y agitaron durante 2 horas 16 g de cloruro de 4-(4-acetoxi-3-carbometoxi-fenilazo)-benceno-sulfonilo, 4,6 g de 2-amino-6-metil-piridina y 35 ml de piridina. Luego se continuó el proceso de acuerdo con el anterior Ejemplo 1 a).

Punto de fusión: 252°C con descomposición.

Ejemplo 5

10 2-[4-(3-carboxi-4-hidroxi-fenilazo)-benceno-sulfonamido]-4,6-dimetil-piridina

15 Se mezclaron y agitaron durante 3 horas 4 g de cloruro de 4-(4-acetoxi-3-carbometoxi-fenilazo)-benceno-sulfonilo, 1,3 g de 2-amino-4,6-dimetil-piridina y 20 ml de piridina. Luego se continuó el proceso de acuerdo con el anterior Ejemplo 1 a).

Punto de fusión: 257°C con descomposición.

Ejemplo 6

2-[4-(3-carboxi-4-hidroxi-fenilazo)-benceno-sulfonamido]-5-cloropiridina

20 Se mezclaron y agitaron 16 g de cloruro de 4-(4-acetoxi-3-carbometoxi-fenilazo)-benceno-sulfonilo, 5,3 g de 2-amino-5-cloropiridina y 50 ml de piridina. Luego se continuó el proceso de acuerdo con el anterior Ejemplo 1 a).

Punto de fusión: 257-259°C con descomposición.

25

Ejemplo 7

2-[4-(3-carboxi-4-hidroxi-fenilazo)-benceno-sulfonamido]-3-etil-piridina

Se mezclaron y agitaron durante 3 horas 16 g de cloruro de 4-(4-acetoxi-3-carbometoxi-fenilazo)-benceno-sulfonilo, 5 g de

415.009  
415067

23 MAY



2-amino-3-etil-piridina y 50 ml de piridina. Luego se continuó el proceso de acuerdo con el anterior Ejemplo 1 a).

Punto de fusión: 233-235°C con descomposición.

Ejemplo 8

5 2-[4-(3-carboxi-4-hidroxi-fenilazo)-benceno-sulfonamido]-3-etoxi-piridina

Se mezclaron y agitaron durante 3 horas 20 g de cloruro de 4-(4-acetoxi-3-carbometoxi-fenilazo)-benceno-sulfonilo, 8 g de 2-amino-3-etoxi-piridina y 100 ml de piridina. Luego se continuó el proceso de acuerdo con el Ejemplo 1 a) anterior.

10

El punto de fusión fue de 214-216°C con descomposición.

Ejemplo 9

2-[4-(3-carboxi-4-hidroxi-fenilazo)-benceno-sulfonamido]-3-cloro-piridina

15

Se mezclaron y agitaron durante 4 horas 50 g de cloruro de 4-(4-acetoxi-3-carbometoxi-fenilazo)-benceno-sulfonilo, 17 g de 2-amino-3-cloro-piridina y 150 ml de piridina. Luego se continuó el proceso de acuerdo con el anterior Ejemplo 1 a).

Punto de fusión: 240-242°C, con descomposición.

Ejemplo 10

20

3-[4-(3-carboxi-4-hidroxi-fenilazo)-benceno-sulfonamido]-2,6-dimetil-piridina

25

Se disolvieron 16,8 g de 3-(4-amino-bencenosulfonamido)-2,6-dimetil-piridina en una mezcla de 50 ml de agua y 15 ml de ácido clorhídrico concentrado, enfriándose a 0°C. Se añadió con enfriamiento una solución de 4,3 g de nitrito sódico en 25 ml de agua. Al cabo de 15 minutos, se transfirió la mezcla de reacción a un recipiente que contenía 8,9 g de ácido salicílico y 12,2 g de hidróxido sódico en 60 ml de agua. La solución clara obtenida

415067



fue acidificada. Después de filtrar el producto cristalino y de recristalizarlo a partir de alcohol diáfido, se obtuvo la sustancia del epígrafe con un punto de descomposición de 270°C.

Ejemplo 11

5 3-[4-(3-carboxi-4-hidroxi-fenilazo)-benceno-sulfonamido]-2-cloro-  
piridina

Se mezclaron y agitaron durante 3 horas 16 g de cloruro de 4-(4-acetoxi-3-carbometoxi-fenilazo)-benceno-sulfonilo, 5,3 g de 3-amino-2-cloro-piridina y 50 ml de piridina. Luego se continuó el proceso de acuerdo con el anterior Ejemplo 1 a).

Punto de fusión: 237°C con descomposición.

Ejemplo 12

5-bromo-2-[4-(4-hidroxi-3-carboxi-fenilazo)-benceno-sulfonamido]-  
-6-metil-piridina

15 Se mezclaron y agitaron durante 3 horas 9,4 g de 2-amino-5-bromo-6-metil-piridina, 19,9 g de cloruro de 4-(4-acetoxi-3-carbometoxi-fenilazo)-benceno-sulfonilo y 50 ml de piridina. Luego se continuó el proceso de acuerdo con el anterior Ejemplo 1 a).

20 Punto de fusión: 253°C con descomposición, después de su recristalización a partir de una mezcla de dimetilformamida y etanol.

Ejemplo 13

3-[4-(3-carboxi-4-hidroxi-fenilazo)-benceno-sulfonamido]-piridina

25 Se mezclaron y agitaron durante 6 horas 12 g de cloruro de 4-(4-acetoxi-3-carbometoxi-fenilazo)-benceno-sulfonilo, 3 g de 3-aminopiridina y 60 ml de piridina. Luego se continuó el proceso de acuerdo con el anterior Ejemplo 1 a).

Punto de fusión: 262°C con descomposición.

415067



Ejemplo 14

3-[4-(4-hidroxi-3-carboxi-fenilazo)-benceno-sulfonamido]-6-metoxi-piridina

Se mezclaron 36,8 g de cloruro de 4-(4-acetoxi-3-carbome-  
5 toxi-fenilazo)-benceno-sulfonilo, 11,5 g de 3-amino-6-metoxi-piri-  
dina y 75 ml de piridina, mientras se agitaba durante 2 horas.  
Luego se continuó el proceso de acuerdo con el anterior Ejemplo 1  
a).

Punto de fusión: 228-230°C con descomposición.

10

Ejemplo 15

2-[4-(4-hidroxi-3-carboxi-fenilazo)-benceno-sulfonamido]-5-metil-piridina

Se mezclaron y agitaron durante 3 horas a temperatura  
ambiente 3,3 g de cloruro de p-nitrobenceno-sulfonilo, 3,3 g de  
15 2-amino-5-metil-piridina y 25 ml de piridina seca. Se vertió la  
solución sobre hielo y ácido clorhídrico, se filtró, se lavó con  
agua y luego se secó el producto.

Se mezclan y calientan a 50°C, 2,9<sup>g</sup> del producto obtenido,  
69 ml de etanol, 3,5 g de cloruro amónico y 17,5 ml de agua. Se  
añaden 2,8 g de polvo de zinc con fuerte agitación a esta tempera-  
20 tura. Después de la adición, se agita la mezcla durante 5 minutos  
a 50°C. Se filtra y se lavan los residuos de zinc con etanol. Se  
enfria la solución a 0°C y se añade una solución de 8,3 g de  
Cl<sub>3</sub>Fe 6H<sub>2</sub>O, 55 ml de agua y 14 ml de etanol, después de lo cual  
25 se agita la mezcla a 0°C durante 90 minutos. El producto es fil-  
trado, lavado con agua y secado.

Se mezclan y calientan a 80°C durante 2 horas el producto  
obtenido (2,6 g), 1,7 g de metiléster del ácido 5-aminosalicílico  
y 70 ml de ácido acético. Se añade agua y se enfria la mezcla a  
30 10°C. El producto cristalizado es filtrado y lavado con agua, des-

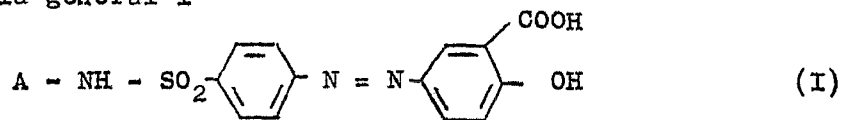


pués de lo cual se dispersa en acetona. Se hidroliza la sustancia con NaOH 1 N durante 30 minutos a 90°C. Se trata la solución con carbón vegetal y luego se acidifica. Se enfría la mezcla y se filtra y lava con agua el producto, que es recristalizado a partir de dimetilformamida y ácido acético. Punto de fusión: 252-254°C.

NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de PHARMACIA AKTIEBOLAG, con domicilio en Björkgatan 30, UPPSALA (Suecia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones.

10 1ª.- Método de preparación de nuevos derivados de piridina (4-(3-carboxi-4-hidroxi-fenilazo)-benceno-sulfonamido-piridinas) de la fórmula general I



en la que A es un grupo de la fórmula II

15



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, cada una de ellas, hidrógeno o alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior, ciano, nitro o carboxamido y R<sub>4</sub> es alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior, ciano, nitro o carboxamido, o bien A es un grupo de la fórmula III

20



en la que R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> son, cada una de ellas, hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior, ciano, nitro o carboxamido, o sus sales fisiológicamente aceptables, caracterizado en que:

41506723 MAY

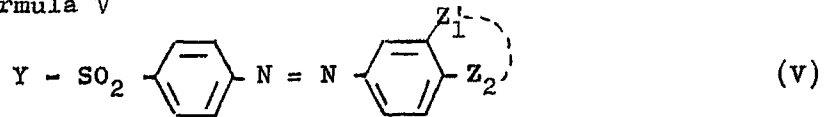


a) se reacciona un compuesto de la fórmula IV



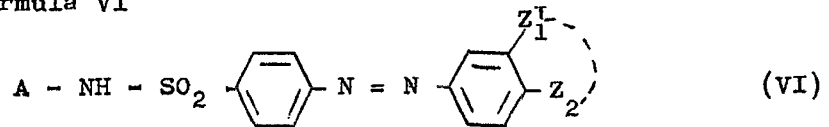
en la que A tiene la significación antes indicada, con un compuesto de la fórmula V

5



en la que Z<sub>1</sub><sup>i</sup> es un grupo capaz de convertirse en un grupo carboxilo y Z<sub>2</sub> es un grupo hidroxilo o un grupo capaz de convertirse en tal grupo hidroxilo, estando discrecionalmente enlazados entre sí Z<sub>1</sub><sup>i</sup> y Z<sub>2</sub>, e Y es halógeno, después de lo cual el compuesto obtenido de la fórmula VI

10



en la que A, Z<sub>1</sub><sup>i</sup> y Z<sub>2</sub> tienen el significado antes indicado, se hidroliza u oxida para convertir el grupo Z<sub>1</sub><sup>i</sup> en un grupo carboxilo y Z<sub>2</sub> en un grupo hidroxilo cuando Z<sub>2</sub> sea un grupo capaz de convertirse en dicho grupo hidroxilo, o

15

b) en que se reacciona un compuesto de la fórmula VII



en la que A tiene el significado antes señalado y X es halógeno o amino, con un compuesto de la fórmula VIII

20



en la que Y es halógeno o amino, siendo halógeno si X es amino y amino si X es halógeno, e Y<sub>1</sub> es nítro o un grupo capaz de convertirse en un grupo amino, después de lo cual el compuesto resultante de la fórmula IX

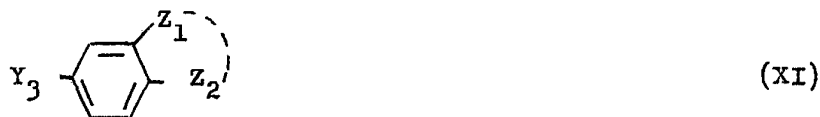




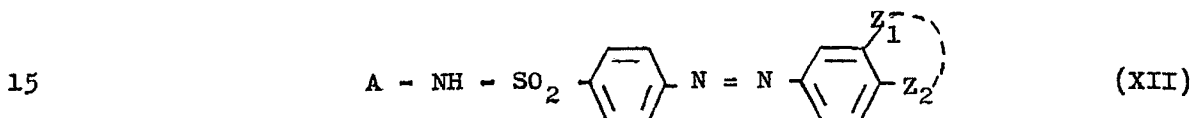
es discrecionalmente convertido en un compuesto de la fórmula X



5 en la que  $Y_2$  es nitroso, amino, hidroxilamino o sulfinilimino, después de lo cual se reacciona el compuesto IX ó X con un compuesto de fórmula XI



10 en la que  $Z_1$  es un grupo carboxilo o un grupo capaz de convertirse en un grupo carboxilo y  $Z_2$  tiene el significado antes señalado e  $Y_3$  es nitroso, nitro, amino, hidroxilamino o sulfinilimino, siendo  $Y_3$  amino si  $Y_2$  es nitroso ó  $Y_1$  es nitro, siendo  $Y_3$  nitro o nitroso si  $Y_2$  es amino, siendo  $Y_3$  sulfinilimino si  $Y_2$  es hidroxilamino y siendo  $Y_3$  hidroxilamino si  $Y_2$  es sulfinilimino, para obtener un compuesto de la fórmula XIII



20 en la que A,  $Z_1$  y  $Z_2$  tienen la significación antes indicada, tras lo cual el resultante compuesto de fórmula XII, si  $Z_1$  es un grupo capaz de convertirse en un grupo carboxilo y/o  $Z_2$  es un grupo capaz de convertirse en un grupo hidroxilo, se oxida o hidroliza para convertir el grupo  $Z_1$  en el grupo carboxilo y/o el grupo  $Z_2$  en el grupo hidroxilo, o

c) en que se diazotiza un compuesto de la fórmula XIII

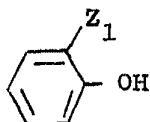


415067

23 MAY

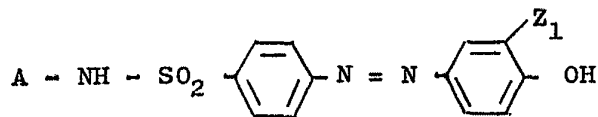


en la que  $Y_2'$  es amino y A tiene el significado antes indicado, y la sal diazónica obtenida se reacciona con un compuesto de la fórmula XIV



(XIV)

5 en la que  $Z_1$  tiene el significado antes indicado, para formar un compuesto de la fórmula XV



(XV)

10 en la que A y  $Z_1$  tienen el significado antes expuesto, después de lo cual el compuesto obtenido de fórmula XV se hidroliza u oxida para convertir el grupo en el grupo carboxilo cuando  $Z_1$  es un grupo capaz de convertirse en dicho grupo carboxilo, y en que el compuesto obtenido de fórmula I es discrecionalmente recuperado en forma de su sal terapéuticamente aceptable.

15 2ª.- "METODO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDINA"

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de veintiuna hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 23 de Mayo de 1.973

P.A. de PHARMACIA AKTIEBOLAG

Victor Gil Vega