



ESPAÑA



19	ES	11	429319	10	AI
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			16-8-74		

PATENTE DE INVENCION

50	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		39018/73	17-8-73		Gran Bretaña

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
----	---------------------	----	-----------------------------	----	-----------------------------------

54	TITULO DE LA INVENCION
"UN METODO PARA PREPARAR UN NUEVO DERIVADO DE 2-FENILAMINOPIRIDINA"	

71	SOLICITANTE (S)
A. CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
rue de l'Etuve, 60, B-1000 Bruselas, Bélgica	

72	INVENTOR (ES)
Jacques E. Delarge, Leópolo N. Thunus, Charles L. Lapiere y André H. Georges.	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	

961517



- 6 F

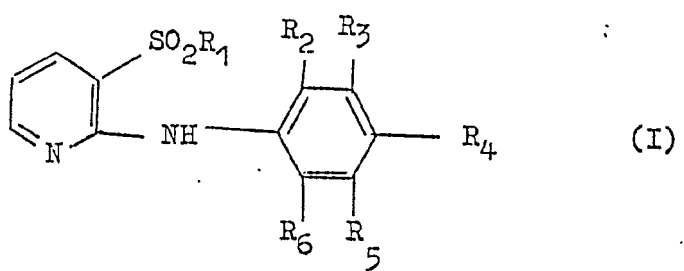
COTD//A61K

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados de 2-fenilaminopiridina.

5

Los nuevos derivados de 2-fenilaminopiridina conforme a esta invención, pueden ser representados mediante la fórmula general siguiente:

10



15

en la que  $R_1$  representa un radical amino o acilamino,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  representan hidrógeno o un grupo cloro, nitro, alcoholo o trifluorometilo, y sus sales obtenidas por reacción con una base orgánica o inorgánica.

20

En la presente Memoria Descriptiva, la expresión "acilo" se entiende significa "acilo de  $C_2 - C_5$ ".

25

Son compuestos preferidos de fórmula I aquéllos en que  $R_1$  representa un radical amino o un radical acilamino que contiene de 2 a 5 átomos de carbono,

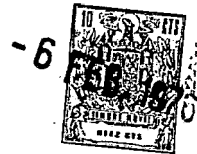


R<sub>2</sub> representa hidrógeno o un grupo cloro o metilo, R<sub>3</sub> representa hidrógeno o un grupo cloro, trifluorometilo o nitro, R<sub>4</sub> representa hidrógeno o un grupo cloro o nitro y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan hidrógeno o un grupo cloro, y sus sales obtenidas por acción de una base inorgánica alcalina o alcalino térrea, o una base aminada orgánica.

Entre los nuevos derivados de 2-fenilaminopiridina conforme a esta invención, pueden ser citados los siguientes, a título de ejemplo:

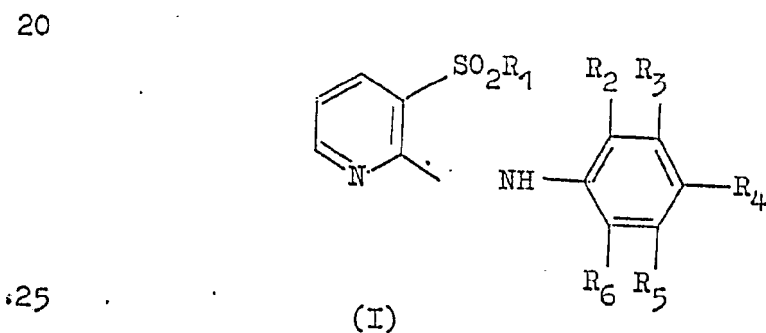
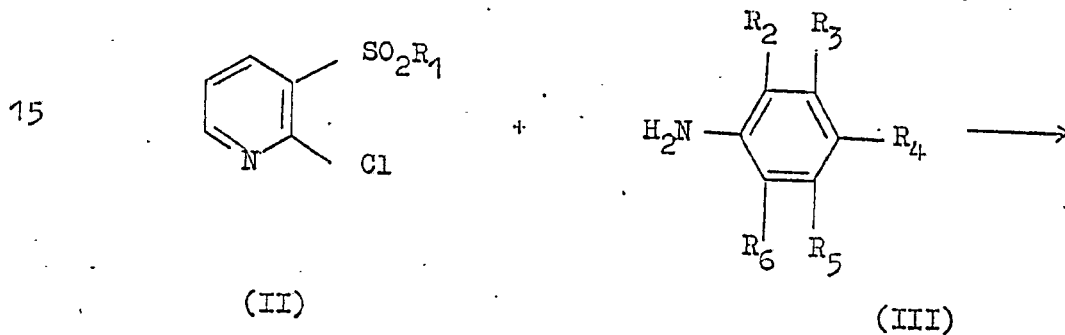
- 2-(2'-cloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina,
- 2-(3'-cloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina,
- 2-(2'-metil-3'-cloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina,
- 2-(2'-metil-3'-cloro)fenilamino-3-propionilsulfonamidopiridina,
- 2-(3',4'-dicloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina,
- 2-(2',3'-dicloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina,
- 2-(4'-nitro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina,
- 2-(2'-cloro)fenilamino-3-propionilsulfonamidopiridina,
- 2-(3'-cloro)fenilamino-3-propionilsulfonamidopiridina,
- 2-(3'-trifluorometil-4'-cloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina,
- 2-(3'-trifluorometil-4'-cloro)fenilamino-3-acetilsulfonamidopiridina,
- 2-(3'-trifluorometil-4'-cloro)fenilamino-3-propionilsul

5-9-74.



- fonamidopiridina,  
2-(2',6'-dicloro)fenilamino-3-propionilsulfonamidopiri-  
dina,  
2-(3,4-dicloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina,  
5 2-(3',5'-dicloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina.

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser  
preparados  
por condensación de 2-cloropiridin-3-sulfonamidas o  
10 2-cloropiridin-3-N-acilsulfonamidas (II) con aminas  
aromáticas sustituidas (III), en presencia de polvo de  
cobre, mediante calentamiento a temperaturas de 150-200°C:



sus sales pudiendo ser formadas por reacción con una  
base orgánica o inorgánica.



En las fórmulas anteriormente indicadas,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  tienen los significados anteriormente indicados.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I poseen propiedades antiinflamatorias valiosas que son mejores que las de compuestos antiinflamatorios conocidos tales como el ácido acetil salicílico, la fenilbutazona, el ácido flufenámico y el ácido niflúmico.

Así pues, los compuestos  
2-(2'-cloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina (fórmula I,  $R_1 = \text{NH}_2$ ,  $R_2 = \text{Cl}$ ,  $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$ );

2-(2'-cloro)fenilamino-3-propionilsulfonamidopiridina (fórmula I,  $R_1 = \text{NHCOC}_2\text{H}_5$ ,  $R_2 = \text{Cl}$ ,  $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$ );

2-(2'-metil-3'-cloro)fenilamino-3-propionilsulfonamidopiridina (fórmula I,  $R_1 = \text{NHCOC}_2\text{H}_5$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{Cl}$ ,  $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$ );

2-(3'-trifluorometil-4'-cloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina ( $R_1 = \text{NH}_2$ ,  $R_3 = \text{CF}_3$ ,  $R_4 = \text{Cl}$ ,  $R_2 = R_5 = R_6 = \text{H}$ );

2-(3'-trifluorometil-4'-cloro)fenilamino-3-acetilsulfonamidopiridina ( $R_1 = \text{NHCOC}_2\text{H}_5$ ,  $R_3 = \text{CF}_3$ ,  $R_4 = \text{Cl}$ ,  $R_2 = R_5 = R_6 = \text{H}$ );

-6 FEB 1966

2-(3'-trifluorometil-4'-cloro)fenilamino-  
-3-propionilsulfonamidopiridina ( $R_1 = \text{NHCOC}_2\text{H}_5$ ,  $R_3 = \text{CF}_3$ ,  
 $R_4 = \text{Cl}$ ,  $R_2 = R_5 = R_6 = \text{H}$ );

5 2-(2',3'-diclorofenilamino-3-sulfonamido-  
piridina ( $R_1 = \text{NH}_2$ ,  $R_2 = R_3 = \text{Cl}$ ,  $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$ );

2-(2',6'-dicloro)fenilamino-3-propionil-  
sulfonamidopiridina ( $R_1 = \text{NHCOC}_2\text{H}_5$ ,  $R_2 = R_6 = \text{Cl}$ ,  $R_3 =$   
 $R_4 = R_5 = \text{H}$ );

10 2-(3',4'-dicloro)fenilamino-3-sulfonamido  
piridina ( $R_1 = \text{NH}_2$ ,  $R_3 = R_4 = \text{Cl}$ ,  $R_2 = R_5 = R_6 = \text{H}$ );

2-(3',5'-diclorofenilamino-3-sulfonamido  
piridina ( $R_1 = \text{NH}_2$ ,  $R_3 = R_5 = \text{Cl}$ ,  $R_2 = R_4 = R_6 = \text{H}$ );  
tienen propiedades antiinflamatorias y por consiguiente  
pueden ser usados en composiciones farmacéuticas .

15

Los ejemplos siguientes ilustran la inven  
ción.

EJEMPLO 1

20 Preparación de 2-(3'-cloro)fenilamino-3-sulfonamidopi-  
ridina.

Se calienta 0,1 moles de 2-cloro-3-sulfo-  
namidopiridina, con 0,2 a 0,3 moles de metacloroanilina,  
a 150°C aproximadamente, en presencia de polvo de co-  
bre. Tiene lugar una reacción exotérmica violenta. La  
25 temperatura se mantiene durante un cuarto de hora más



5 a 150°C aproximadamente. La mezcla de reacción se toma después con una solución de hidróxido sódico. El exceso de metacloroanilina se elimina mediante extracción con éter. La solución alcalina que queda se decolora con carbono activo y su pH se ajusta a 7. Precipita el producto deseado. Después de cristalización en alcohol diluido el producto toma la forma de escamas blancas que funden a 148°C.

EJEMPLO 2

10 Preparación de 2-(2'-metil-3'-cloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina.

15 Se utiliza el método del Ejemplo 1, con excepción de que la mezcla de reacción se calienta a 180-200°C aproximadamente, usando esta vez ortometilmetacloroanilina. Se obtiene un producto microcristalino, blanco, que funde a 171-172°C.

EJEMPLO 3

20 Preparación de 2-(3',4'-dicloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina.

Se utiliza el método del Ejemplo 1, calentando no obstante a una temperatura comprendida entre 150 y 200°C, y usando 3,4-dicloroanilina. Se obtiene un producto microcristalino que funde a 190-192°C.

EJEMPLO 4

25 Preparación de 2-(4'-nitro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina.

30 Se utiliza el método del Ejemplo 1, calentando, no obstante, a una temperatura comprendida entre 150-200°C aproximadamente y usando paranitroanilina. Se obtienen escamas amarillas que funden a 244°C.

EJEMPLO 5

-6 F



Preparación de 2-(3'-cloro)fenilamino-3-acetilsulfonamidopiridina.

Se mezclan íntimamente 0,01 moles de 2-cloro-3-acetilsulfonamidopiridina (punto de fusión 188 - 190°C), 0,01 moles de 3-cloroanilina y 50 mg de polvo de cobre. La mezcla se calienta cuidadosamente hasta que la temperatura se eleva espontáneamente y después se enfría inmediatamente. La masa se toma con acetona diluida, se filtra para separar el cobre y el filtrado se evapora a sequedad en vacío. El residuo se agota con una solución alcohólica acuosa (4:1) de NaHCO<sub>3</sub> (5%, 50 ml aproximadamente). El medio de reacción se acidifica con ácido acético y se deja cristalizar. Puede usarse asimismo un diluyente apropiado tal como tolueno o propilenglicol para moderar la reacción.

EJEMPLO 6

Preparación de 2-(3',4'-dicloro)fenilamino-3-acetilsulfonamidopiridina

Se utiliza exactamente el método del Ejemplo 8, usando 3,4-dicloroanilina en lugar de la 3-cloroanilina. Punto de fusión 179°C.

EJEMPLOS 7 - 36

Usando los métodos anteriormente descritos, se preparan los compuestos que figuran en la Tabla 1 siguiente. Con excepción de los nitro derivados que son amarillos, todos los compuestos enumerados son sustancias blancas, cristalinas, ligeramente solubles en agua, más solubles en alcohol y todavía más

- 6 FEB



solubles en soluciones alcalinas y ácidas concentradas.

TABLA 1

Compuesto del Ejemplo	Nombre del Compuesto	Punto de fusión °C
5	7 2(2'-cloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina	157
	8 2(2'-cloro)fenilamino-3-acetilsulfonamidopiridina	156
10	9 2(2'-cloro)fenilamino-3-propionilsulfonamidopiridina	127
	10 2(3'-cloro)fenilamino-3-acetilsulfonamidopiridina	145
	11 2(4'-cloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina	177
15	12 2(4'-cloro)fenilamino-3-acetilsulfonamidopiridina	179
	13 2(4'-cloro)fenilamino-3-propionilsulfonamidopiridina	156
20	14 2(2'-metil-3'-cloro)fenilamino-3-acetilsulfonamidopiridina	167
	15 2(2'-metil-3'-cloro)fenilamino-3-propionilsulfonamidopiridina	143
	16 2(3'-trifluorometil-4'-cloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina	172
25	17 2(3'-trifluorometil-4'-cloro)fenilamino-3-acetilsulfonamidopiridina	196

- 6 FEB 1976




TABLA 1 (Continuación)

Compuesto del Ejemplo	Nombre del Compuesto	Punto de fusión °C
5	18 2(3'-trifluorometil-4'-cloro)fenilamino-3-propionilsulfonamidopiridina	186
	19 2(2',3'-dicloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina	185
	20 2(2',3'-dicloro)fenilamino-3-acetilsulfonamidopiridina	166
10	21 2(2',3'-dicloro)fenilamino-3-propionilsulfonamidopiridina	168
	22 2(2',4'-dicloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina	202
15	23 2(2',5'-dicloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina	211
	24 2(2',6'-dicloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina	195-6
	25 2(2',6'-dicloro)fenilamino-3-acetilsulfonamidopiridina	189
20	26 2(2',6'-dicloro)fenilamino-3-propionilsulfonamidopiridina	193
	27 2(3',4'-dicloro)fenilamino-3-acetilsulfonamidopiridina	179
25	28 2(3',4'-dicloro)fenilamino-3-propionilsulfonamidopiridina	154



TABLA 1 (Continuación)

Compuesto del Ejemplo	Nombre del Compuesto	Punto de fusión °C
5	29 2(3',5'-dicloro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina	215
	30 2(3',5'-dicloro)fenilamino-3-acetilsulfonamidopiridina	207
	31 2(3',5'-dicloro)fenilamino-3-propionilsulfonamidopiridina	181
10	32 2(3'-nitro)fenilamino-3-sulfonamidopiridina	208
	33 2(3'-nitro)fenilamino-3-acetilsulfonamidopiridina	200
15	34 2(3'-nitro)fenilamino-3-propionilsulfonamidopiridina	174
	35 2(4'-nitro)fenilamino-3-acetilsulfonamidopiridina	245
	36 2(4'-nitro)fenilamino-3-propionilsulfonamidopiridina	242
20	<u>EJEMPLO 37</u>	

Ensayos farmacológicos para determinar las propiedades antiinflamatorias

1a) Edema inducido en pata de rata.

Los compuestos a ensayar se administran al estado de soluciones o suspensiones recién prepara-



das, por vía oral, una hora antes de inyectar las patas de ratas con carragenina, que es un agente inflamatorio conocido.

5 El agente inflamatorio (carragenina) o bien en solución o en suspensión se inyecta después en el tejido plantar de la pata trasera derecha de cada rata, permaneciendo sin tratar la pata izquierda, que sirve de testigo. Cada animal recibe, por ejemplo, 10 0,05 ml de una solución acuosa que contiene 1% en peso de carragenina y 0,9% de cloruro sódico.

4 horas después de la inyección del agente inflamatorio, se determina la importancia de la inflamación mediante pletismografía, y se expresa como tanto por ciento del volumen de la pata testigo.

15 El efecto antiinflamatorio, expresado como tanto por ciento de inhibición, se obtiene por comparación entre ratas tratadas con el compuesto antiinflamatorio y un grupo testigo de ratas.

20 2a) Artritis inducida en ratas por coadyuvante de Freund.

El coadyuvante de Freund (suspensión de Mycobacterium butyricum en aceite de parafina) se inyecta (por ejemplo 0,1 ml) en el tejido plantar de la pata trasera derecha de cada rata.

25 El tratamiento antiinflamatorio (adminis



tración oral) comienza el mismo día y se continúa hasta el día vigésimoprimerero.

5 Dentro de 7 días, la pata tratada se inflama (artritis primaria). Después de los siete primeros días, las patas sin tratar se inflaman también (artritis secundaria).

10 Todos los días se determina el volumen de las patas inflamadas mediante pletismografía y los resultados se expresan como tantos por ciento de inhibición con respecto a animales testigo.

En la tabla 2 que figura a continuación, se indican los resultados de ensayos llevados a cabo con cierto número de compuestos de fórmula I.

15 El ensayo de coadyuvante de Freund se llevó a cabo sobre aquellos compuestos que mostraron una actividad suficiente después del ensayo de la carragenina. El compuesto antiinflamatorio se administró a una dosis de 100 mg/kg por vía oral a ratas.

TABLA 2

Actividad expresada como % de inhibición

Compuesto del Ejemplo	Referencia (JDL)	Carragenina	Coadyuvante de Freund Artritis primaria	Artritis secundaria
1	265	29,6		
2	266	21,6		
3	267	49,6	33,9	74,6
4	268	20,0		
10	293	25,0		
11	294	39,0		
12	295	36,0		
13	296	40,8		
14	297	29,6		
15	298	48,0	42,28	75,69
16	299	60,8	26,2	55,9
17	300	49,6	30,3	36,0
18	301	47,4	28,7	50,0
19	302	51,2	47,2	83,9



TABLA 2 (Continuación)

Compuesto del Ejemplo	Referencia (JDL)	Actividad expresada como % de inhibición		
		Carragenina	Artritis primaria	Coadyuvante de Freund Artritis secundaria
27	303	24,8		
29	305	50,4	34,52	68,83
30	306	27,2		
31	307	21,6		
20	308	28,4		
21	309	36,0		
35	312	23,2		
22	314	41,6		
32	322	39,2		
33	323	25,6		
34	324	32,8		
7	325	76,8	40,06	61,94
9	327	48,8	48,54	72,99
26	329	49,6	33,15	77,57
Fenilbutazona		41,0		

1 15 1



TABLA 2 (Continuación)

Compuesto del Ejemplo	Actividad expresada como % de inhibición		
	Referencia (JDL)	Carragenina	Coadyuvante de Freund Artritis primaria Artritis secundaria
Acido acetilsalicílico		0	
Acido flufenámico		34,0	
Acido niflúmico		32,0	



-6 FEB 1973

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 17 de Agosto de 1973, bajo el Nº 39018/73 (Provisional), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

10

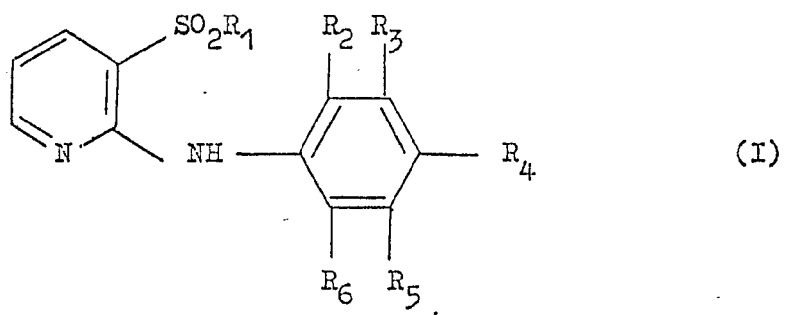
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de 2-fenilaminopiridina de fórmula:

20

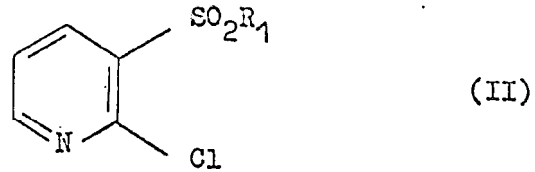


25

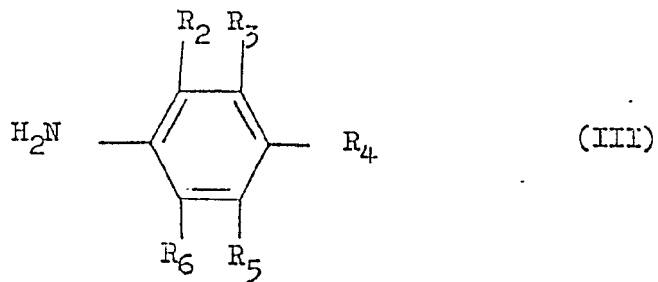
en la que R<sub>1</sub> representa un radical amino o un radical acilamino, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan cada uno hidrógeno o un grupo cloro, nitro, alcoholo o trifluorometilo, que comprende hacer reaccionar una 2-cloro-

6 FEB 1954

piridin-3-sulfonamida o una 2-cloropiridin-3-N-  
acilsulfonamida de fórmula :



en la que  $R_1$  tiene los significados anteriormente indicados  
con una amina aromática sustituida de fórmula:



15 en la que  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen los significados  
ante dados,

en presencia de polvo de cobre, mediante calentamiento  
a temperaturas de 150-200°C, y siempre y cuando es  
posible y deseable formar una sal por reaccion con  
una base inorganica u organica.

20

25  $2^a$ .- Un procedimiento segun la reivindicacion  
 $1^a$ , en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula  
la II seleccionado del grupo que consta de 2-cloropiri-  
din-3-sulfonamida, 2-cloropiridin-3-acetilsulfonamida y  
2-cloropiridin-3-propionilsulfonamida, con una amina  
aromática sustituida de fórmula III, en la que  $R_2$  repre-  
senta hidrógeno, un grupo metilo o cloro,  $R_3$  representa



hidrógeno o un grupo trifluorometilo o cloro o nitro,  
R<sub>4</sub> representa hidrógeno o un grupo cloro o nitro, R<sub>5</sub> y  
R<sub>6</sub> representa hidrógeno o un grupo cloro o nitro, R<sub>5</sub> y  
R<sub>6</sub> representan cada uno hidrógeno o un grupo cloro, y,  
5 siempre y cuando es posible y deseable, se forma una  
sal por reacción con una base inorgánica alcalino térrea  
o una base aminada orgánica.

3<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación  
10 1<sup>a</sup>, en el que se hace reaccionar 2-cloropiridin-3-sul-  
fonamida con un compuesto de fórmula III en la que R<sub>2</sub>  
representa hidrógeno o un grupo cloro, R<sub>3</sub> representa hi-  
drógeno o un grupo trifluorometilo o cloro, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> re-  
presentan hidrógeno, y R<sub>5</sub> representa hidrógeno o un gru-  
15 po cloro.

4<sup>a</sup>.- Un procedimiento para preparar un  
nuevo derivado de 2-fenilaminopiridina, tal y como se  
ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines  
que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de diez y nueve hojas  
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 7 FEB. 1976

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.