



ES	11	NUMERO	A 1
	21	453-327	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		15 NOV. 1976	

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	73	PAIS
	31	NUMERO			
		16836/74	17 Abril 1974		Gran Bretaña

42	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
					436.581

64	TITULO DE LA INVENCION
	"Método de obtención de derivados de piridina"

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, Charles L. Lapière y André H. Georges

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	M. Curell Suñol

3712/24644 DB/DPL  
EX-BE-II

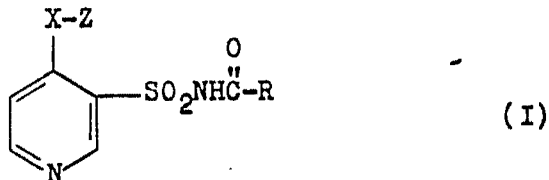
P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de A. CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME, de nacionalidad belga, domiciliada en rue de l'Etuve 60 - B 1000 Bruselas, Bélgica, por "Método de obtención de derivados de piridina", con prioridad de la solicitud británica 16836/74 de fecha 17 Abril 1974. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

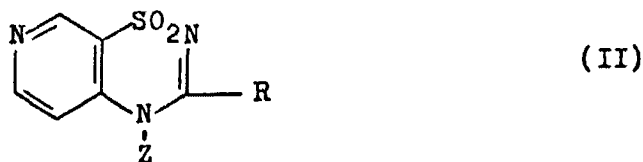
Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piridina, de la fórmula general: - - - - -



5. en la cual X representa un grupo amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, oxi o tío, R representa un grupo fenilo que puede ser substituido o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y Z representa un grupo fenilo, siendo

posiblemente substituido por uno o más substituyentes seleccionados entre alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi, halo, trifluorometilo, nitro, con la condición de que cuando X representa un grupo amino R puede representar solamente un grupo fenilo, posiblemente substituido. - - - - -

Cuando, en los compuestos de la fórmula I, X representa un grupo amino, esta invención se refiere también a los productos de ciclización espontánea de la fórmula: -

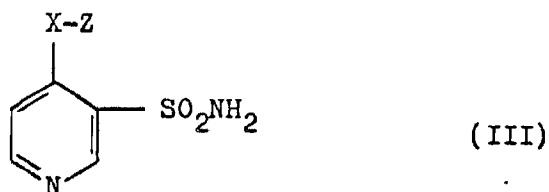


en la cual R tiene los significados dados precedentemente, siendo obtenidos dichos productos de ciclización espontáneamente junto con los compuestos de la fórmula I. - - - - -

Esta invención también se refiere a los N-óxidos de los compuestos de la fórmula I en los cuales el átomo de oxígeno está unido al átomo de nitrógeno de la piridina, y a las sales de adición básicas y ácidas de dichos compuestos de las fórmulas I y II. - - - - -

Esta invención se refiere más particularmente a un procedimiento para preparar los compuestos de las fórmulas I y II. - - - - -

El procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula siguiente: - - - - -



5. o un N-óxido de dicho compuesto con un anhídrido de un ácido alcano carboxílico o benzoico, posiblemente substituido de la fórmula - - - - -



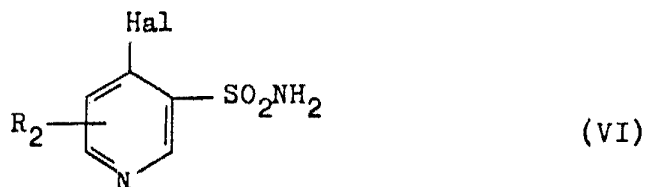
o con un cloruro de un ácido alcano-carboxílico o benzoico posiblemente substituido de la fórmula: - - - - -



10. Cuando se desea obtener una sal de adición básica o ácida de dichos compuestos de fórmulas I y II se trata el compuesto obtenido con una base o un ácido. - - - - -

15. Cuando se desea obtener los N-óxidos de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), se aplican los procedimientos precedentes, excepto en que se usan los N-óxidos correspondientes de los derivados de piridina iniciales, o se trata el compuesto de la fórmula (I) o (II) con ácido meta-cloroperoxibenzoico. - - - - -

Los compuestos de la fórmula (III), que se usan como material de partida en el procedimiento de acuerdo con esta invención, se pueden preparar por reacción de un 4-halogenopiridin-3-sulfonamida de fórmula - - - - -



5. con un fenolato o tiofenolato, o con una anilina posiblemente substituida, como se describe en otras solicitudes de patente del mismo solicitante. - - - - -

10. Se ha comprobado que los compuestos de las fórmulas (I) y (II) tienen propiedades antiinflamatorias y antirreumáticas. - - - - -

Los resultados de los ensayos realizados con compuestos preparados de acuerdo con esta invención se dan en la siguiente tabla. - - - - -

TABLA I

<u>Compuesto</u> <u>Número de código</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>Propiedades farmacológicas</u> <u>% inhibición de edema agudo</u>
C 2129	1b	23,2
J.D.L. 346	1a	53,6
362	2	37,6
358	3	57,3
681	4	65
682	5	59
683	7	60
684	6	40
680	27	57


Se ha también comprobado que los compuestos de las fórmulas (I) y (II) tienen propiedades antirreumáticas interesantes. - - - - -

5. Por consiguiente, esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo por lo menos un compuesto de la fórmula I ó II o un N-óxido de un compuesto de éstos o una sal de adición básica o ácida del mismo, junto con un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable. - - - - -

10. Los compuestos preparados de acuerdo con el procedimiento de esta invención se pueden administrar en forma de grageas, tabletas, cápsulas y supositorios a dosis diarias de 50 a 300 mg de compuesto activo. - - - - -

15. La preparación de los compuestos de las fórmulas (I) y (II) es ilustrada con los ejemplos siguientes. - - -

EJEMPLO 1

20. Preparación de 3-benzilsulfonamido-4-(3'-trifluorometil)-fenilaminopiridina y 3-fenil-4-metatrifluorometil-fenil-4H-piridino(4,3-e)-1,2,4-tiadiazin-1,1-dióxido (fórmulas (I) y (II)): Z = trifluorometil-fenilo; R =  y X = NH.

0,01 mol de 3-sulfonamido-4-(3-trifluorometil)-fenilaminopiridina, 0,030 mol de cloruro de benzoflo y 20 ml de piridina anhidra se dejan en contacto mútuo durante 24

- horas. La mezcla resultante es vertida en NaOH (10%). Se obtiene un precipitado del segundo producto del título ciclizado (p.f. 290°C) y una solución. Cuando es neutralizada mediante ácido acético, la solución da un precipitado del primer compuesto del título, impuro. Dicho precipitado se agita con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> para extraer la reducida cantidad de ácido benzoico contenida en el mismo. Luego es tratado con una solución de agua-alcohol de NaHCO<sub>3</sub>, disuelto. La solución resultante es filtrada y neutralizada por medio de ácido acético. Se precipita el primer compuesto del título deseado (p.f. 249°C). Por tratamiento con un agente deshidratante, como el anhídrido acético, se convierte el primer compuesto del título en el segundo compuesto del título. - - - - - ; - - - - -
- 5.
- 10.

15. EJEMPLO 2

Preparación de 3-acetilsulfonamido-4-(3-cloro)-tiofenoxipi  
ridina (fórmula (I): Z = clorofenil; R = CH<sub>3</sub> y X = S)

- Se pone en contacto 3-sulfonamido-4-(3'-cloro)-  
tiofenoxipiridina (5 g) con piridina (25 ml) y anhídrido  
acético (25 ml) durante 3 horas. La mezcla reaccionada es  
vertida en un exceso de NaOH al 10%, filtrada si es neces-  
ario y acidificada por medio de ácido acético. El producto  
es separado, purificado por disolución en 200 ml de NaHCO<sub>3</sub>  
al 5% en una mezcla de agua y alcohol (3:1) y nuevamente  
precipitada por medio de ácido acético. Producto blanco;
- 20.
- 25.

punto de fusión 229-230°C. - - - - -

EJEMPLO 3

Preparación de 3-propionilsulfonamido-4-(N-metilanilino)-piridina (fórmula (I) : Z = fenilo; R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> y X = N-CH<sub>3</sub>).

5. La mezcla siguiente: - - - - -

- 0,01 mol de 3-sulfonamido-4-(N-metilanilino)-piridina
- 10 ml de cloruro de propionilo o anhídrido
- 10 ml de piridina

se hace reaccionar durante 12 horas. - - - - -

10. La mezcla reaccionada es volcada en un exceso de NaOH al 10%, filtrada cuando sea necesario y acidificada por medio de ácido acético, lo que da un precipitado. El precipitado es disuelto en 100 ml de bicarbonato de sodio al 5% en una mezcla de agua y alcohol (3:1). La mezcla así
15. obtenida es filtrada y el filtrado es acidificado para dar el producto deseado como un producto blanco amarillento; punto de fusión 247°C. - - - - -

EJEMPLO 4

20. Preparación de 3-p.clorobenzoilsulfonamido-4-(3',5'-dicloro)-fenilaminopiridina y 3-p.clorofenil-4-(3',5'dicloro)fenil-4H-piridino  $\left[ \begin{array}{c} 4 \\ \text{---} \\ 3 \end{array} \right] \text{-} 1,2,4\text{-tiadiazin-1-1-dióxido}$ . (fórmulas I y II: Z = 3',5'-diclorofenilo; R = p.clorofenilo y

X = NH).

5. Se hace reaccionar 3-sulfonamido-4-(3',5'-dicloro)fenilaminopiridina con el cloruro del ácido p.clorobenzoico de acuerdo con el método del ejemplo 1. Se obtiene un precipitado del segundo producto del título ciclizado (rendimiento: 20% - p.f. 284-6°C) y un precipitado del primer compuesto de título deseado (rendimiento: 50% - p.f. 300°C).

EJEMPLO 5

10. Preparación de 3-p.clorobenzoilsulfonamido-4-(3'-etil)fenilaminopiridina (fórmula (I): Z = 3'-etilfenil; R = p.clorofenil y X = NH)

15. Se hace reaccionar 3-sulfonamido-4-(3'-etil)-fenilaminopiridina con el cloruro del ácido p.clorobenzoico de acuerdo con el método del ejemplo 1. Se obtiene principalmente el producto deseado (rendimiento: 80%, p.f. 265-7°C) y algún tanto de producto ciclizado. (p.f. 227-9). Por calefacción del producto del título con anhídrido de ácido acético se obtiene el producto ciclizado. - - - - -

EJEMPLO 6

20. Preparación de 3-o.clorofenil-4-(3'-metoxi)-fenil-4H-piridino- $\overline{4,3-e}$ -1,2,4-tiadiazin-1,1 dióxido (fórmula (II) : Z = 3-metoxifenil; R = o.clorofenil y X = -NH).

De la manera descrita en el ejemplo 5 usando 3-sul

- fonamido-4-(3'-metoxi)fenilaminopiridina y el cloruro del ácido ortoclorobenzoico se obtiene principalmente el producto ciclizado del título (rendimiento 65%; p.f. 227-9°C) y algún tanto de 3-o.clorobenzoil-4-(3'-metoxi)fenilaminopiridina (p.f. 181-3°C). - - - - -
- 5.

EJEMPLO 7

Preparación de 3-m.nitrobenzoil-sulfonamido-4-(3'-cloro)fenilaminopiridina (fórmula I; Z = 3-clorofenil; R = m.nitrofenil y X = -NH).

10. De la manera descrita en el ejemplo 5 se obtiene el producto deseado p.f. 280°C. - - - - -

EJEMPLOS 8 a 27

15. Aplicando los métodos del ejemplo 2 usando los compuestos de partida adecuados, se preparan los compuestos enumerados en la tabla siguiente. Si no se especifica de otro modo, todos estos productos son cristales de color blanco, apenas solubles en agua, más solubles en alcohol y acetona, solubles en ácidos inorgánicos concentrados. - - -

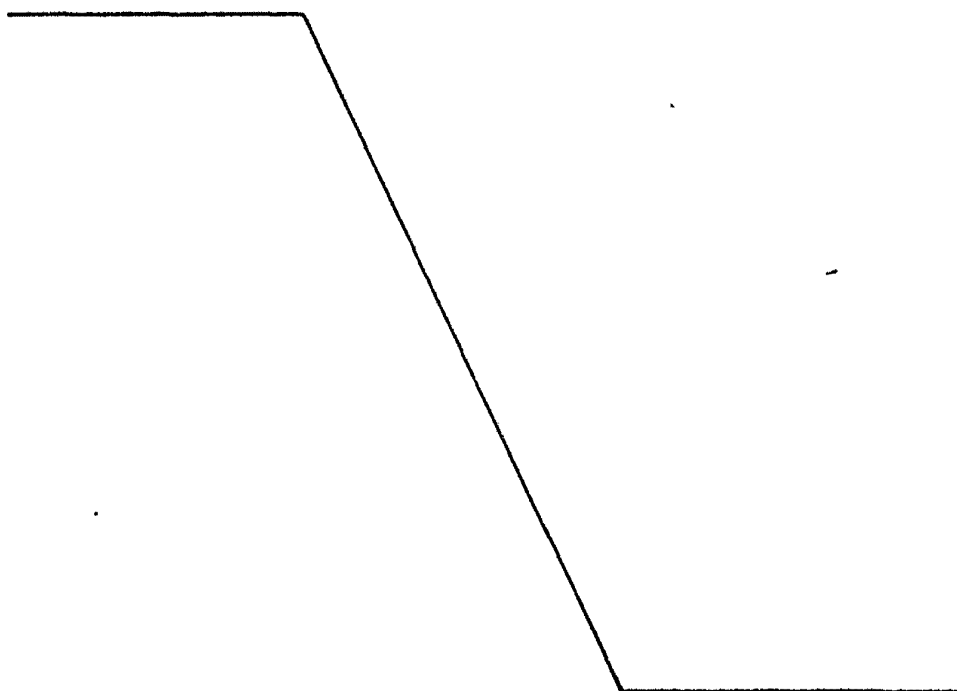
<u>Compuesto del ejemplo</u>	<u>No. de código</u>	<u>Nombre y punto de fusión del compuesto</u>
8	531	3-p.clorobenzoilsulfonamido-4-m.trifluorometiltiofenoxipiridina (fórmula I : Z = m.trifluorometilfenilo R = p.clorofenilo y X = S) p.f.: 203-205°C



- 17 586 3-acetilsulfonamido-4-(3',5'-dicloro) tiofenoxipiridina (fórmula I: Z = 3,5-diclorofenilo R = metilo y X = S) p.f.: 225-227°C
- 18 587 3-p.clorobenzoilsulfonamido-4-(3',5'-dicloro)tiofenoxipiridina (fórmula I: Z = 3,5-diclorofenilo R = p.clorofenilo y X = S) p.f.: 268-270°C
- 19 592 3-p.clorobenzoilsulfonamido-4-(2',6'-dicloro)tiofenoxipiridina (fórmula I: Z = 2,6-diclorofenilo R = p.clorofenilo y X = S) p.f.: 250-252°C
- 20 593 3-propionilsulfonamido-4-(2',6'-dicloro)tiofenoxipiridina (fórmula I: Z = 2,6-diclorofenilo R = etilo y X = S) p.f.: 224-226°C
- 21 602 3-acetilsulfonamido-4-(2,6-dicloro-3-metil)tiofenoxipiridina (fórmula I: Z = 2,6-dicloro-3-metilfenilo R = etilo y X = S) p.f.: 238-240°C
- 22 603 3-propionilsulfonamido-4-(2,6-dicloro-3-metil)tiofenoxipiridina (fórmula I: Z = 2,6-dicloro-3-metilfenilo, R = etilo y X = S) p.f. 243-245°C
- 23 614 3-acetilsulfonamido-4-(3'-metil)tiofenoxipiridina (fórmula I: Z = 3-metilfenilo R = metilo y X = S) p.f.: 198-200°C
- 24 615 3-propionilsulfonamido-4-(3'-metil)tiofenoxipiridina (fórmula I: Z = 3-metilfenilo; R = etilo y X = S) p.f.: 206-209°C

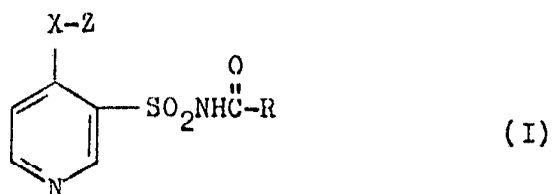
- |    |     |   |
|----|-----|---|
| 25 | 672 | 3-acetilsulfonamido-4-(4'-metil)-tiofenoxipiridina (fórmula I: Z = 4-metilfenilo; R = metilo y X = S) p.f.: 247-248°C                           |
| 26 | 673 | 3-propionilsulfonamido-4-(4'-metil)-tiofenoxipiridina (fórmula I: Z = 4-metilfenilo; R = etilo y X = S) p.f.: 214-215°C                         |
| 27 | 680 | 3-(paraclorobenzoil)sulfonamido-4-(paraclorofenil)-aminopiridina (fórmula I: Z = paraclorofenilo; R = paraclorofenilo y X = NH) p.f.: 296-297°C |

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

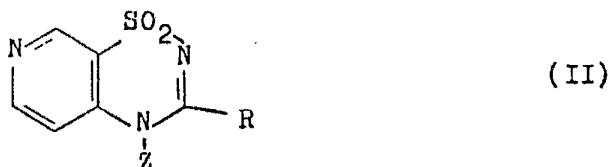


REIVINDICACIONES

1.- Método de obtención de derivados de piridina, particularmente para preparar un compuesto de la siguiente fórmula general: - - - - -

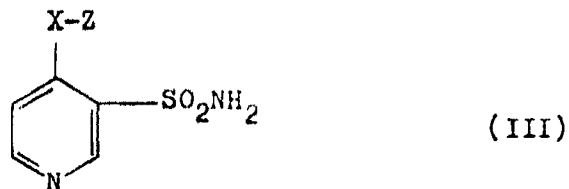


5. en la cual X representa un grupo amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, oxi o tío, R representa un grupo fenilo que puede ser sustituido o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y Z representa un grupo fenilo que puede ser sustituido por uno o más substituyentes seleccionados entre los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi, halo, trifluorometilo y los nitro, con la condición de que cuando X representa un grupo amino R puede representar solamente un grupo fenilo, posiblemente sustituido, así como su producto de ciclización espontánea de fórmula - - - -
- 10.



15. cuando X representa un grupo amino, así como sus N-óxidos y/o sus sales de adición básica o ácida, caracterizado por

comprender hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula: - - - - -



o un N-óxido de dicho compuesto de la fórmula III con un anhídrido de un ácido alcano carboxílico o benzoico posible mente substituido de la fórmula: - - - - -

5.



o con un cloruro de un ácido alcano carboxílico o benzoico posiblemente substituido de la fórmula: - - - - -



en la cual R tiene los significados dados precedentemente, siendo tratado el compuesto de fórmula I o II así obtenido con ácido metacloroperoxibenzoico si se desea obtener un N-óxido y/o con un ácido o una base si se desea obtener una sal de adición. - - - - -

2.- "METODO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE PIRIDI-  
NA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de quince hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 15 NOV. 1976

P.A. M. CURELL SUÑOL

