



ESPAÑA

| | | |
|-------|--------------------------|--------|
| 10 ES | 11 NUMERO | 10 A1 |
| | 21 | |
| | 22 FECHA DE PRESENTACION | |
| | | 9-1-79 |

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

| | | |
|------------------------|----------|--------------|
| 30 PRIORIDADES: | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 31 NUMERO | | |
| 03918/78 (provisional) | 31-1-78 | Gran Bretaña |

| | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D | |

| |
|--|
| 54 TITULO DE LA INVENCION |
| "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE SULFONAMIDO-PIRIDINA". |

| | |
|--------------------------------|------------------------|
| 71 SOLICITANTE (S) | (4058/25394 GL/DPL) |
| A. CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME | |

| |
|--|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| rue de l'Etuve 60, B-100 Bruselas, Bélgica |

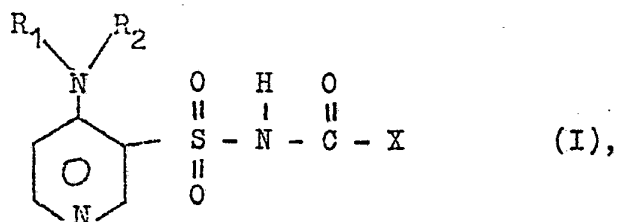
| |
|--|
| 72 INVENTOR (ES) |
| Charles LAPIERE, Jacques DELARGE, Léopold THUNUS, André GEORGES, René DE RIDDER y Arlette GHYS |

| |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
| |

| | |
|---------------------------------|--------------|
| 74 REPRESENTANTE | (P.- 70.712) |
| DON ALBERTO DE ELZABUPO MARQUEZ | |

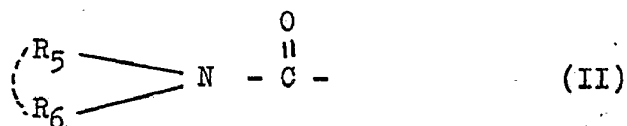
1 Este invento se refiere a la preparación de derivados de sulfonamido-piridina.

El invento se refiere más en particular a la preparación de nuevos derivados de sulfonamido-piridina de la fórmula general siguiente:

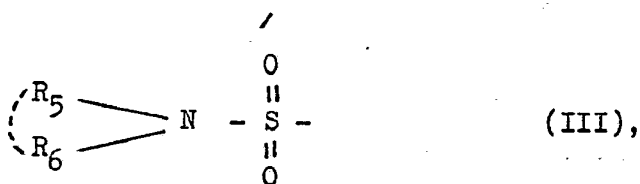


en la que

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol o cicloalcohol de cadena lineal o ramificada, un grupo carbamoilo de la fórmula



o un grupo sulfonamido de la fórmula



en los que R_5 y R_6 representan un radical alcohol o forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico saturado;

R_2 representa un grupo alcohol de cadena lineal o ramificada, un grupo halogenoalcohol, cicloalcohol, alqueno, alquino, hidroxialcohol o alcoxialcohol, un radical fenilo o fenilalcohol posiblemente sustituido, un grupo difenilmetilo, isobornilo, furfurilo o tetrahidrofurfurilo o

- 1 un radical dialcoholaminoalcoholo inferior o heterocíclico saturado o no saturado;
 o R_1 y R_2 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico nitrogenado saturado
 5 y posiblemente sustituido; y
 X representa un radical alcoxi o un grupo de la fórmula



- 10 en la que
 R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de cadena lineal o ramificada o alquenilo; y
 R_4 representa un radical alcoholo de cadena lineal o ramificada, un grupo alquenilo, alquinilo o hidroxialcoholo,
 15 un grupo difenilmetilo, isobornilo, furfurilo, tetrahydrofurfurilo o fenilalcoholo o un radical heterocíclico nitrogenado saturado o no saturado y posiblemente sustituido, que contiene posiblemente otro heteroátomo además del nitrógeno;
 20 o R_3 y R_4 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical heterocíclico nitrogenado saturado y posiblemente sustituido, que contiene posiblemente un segundo heteroátomo que puede ser idéntico o diferente del nitrógeno; con la condición de que R_1 es diferente de hidrógeno o un alcoholo de C_1-C_4 , cuando R_2 representa un radical fenilo posiblemente sustituido o un grupo furfurilo
 25 o alcoholo de C_1-C_4 y X representa un grupo $N \begin{array}{l} \diagup R_3 \\ \diagdown R_4 \end{array}$, en el que R_3 representa hidrógeno y R_4 un radical alcoholo de C_1-C_4 o alquenilo de C_2-C_3 ,

30

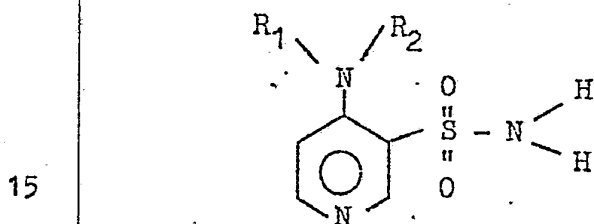
2019

1 así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente
aceptables.

De acuerdo con el invento, estos nuevos compues-
tos de fórmula I se preparan como sigue:

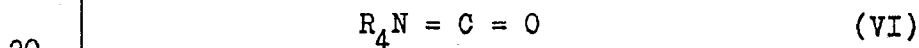
5 Cuando se desea obtener un compuesto de fórmula
(I) en la que R_1 y R_2 son como se han definido generalmen-
te y en la que X representa un grupo $-N \begin{matrix} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$ en el que

10 R_3 es un átomo de hidrógeno y R_4 es como se ha definido
antes, comprendiendo este procedimiento hacer reaccionar
un compuesto de la fórmula siguiente:



(V)

en la que R_1 y R_2 son como se han definido antes,
con un isocianato de la fórmula



en la que R_4 es como se ha definido antes.

25 De acuerdo con una primera realización de este
procedimiento la piridinsulfonamida de fórmula V se hace
reaccionar con el isocianato de fórmula VI, en presencia
de trietilamina.

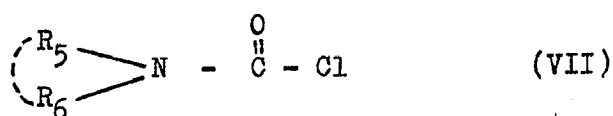
De acuerdo con una segunda realización de este
primer procedimiento la piridinsulfonamida de fórmula V
se emplea en la forma de su sal de sodio y se hace reaccio-
nar directamente con isocianato, sin emplear trietilamina.

30

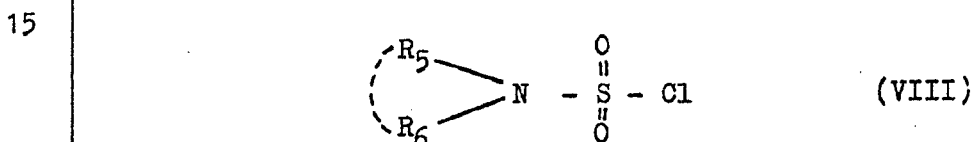
Quando se desea obtener más particularmente un

1 compuesto de fórmula I, en la que R_1 es específicamente un grupo carbamoilo o sulfonamido mientras que R_2 es como se ha definido antes y X representa un grupo $-N \begin{array}{l} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{array}$ en

5 el que R_3 es un átomo de hidrógeno y R_4 es generalmente como se ha definido antes, se puede comenzar a partir de una piridinsulfonamida de fórmula V en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 es como se ha definido antes, haciendo reaccionar primero dicho compuesto de fórmula V con
10 un cloruro de carbamoilo de fórmula:



o con un cloruro de sulfonamido de fórmula

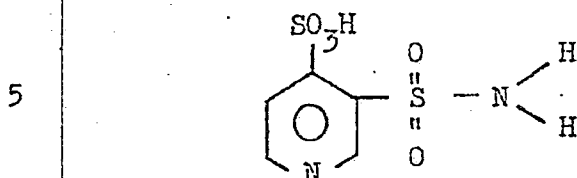


15 en la que R_5 y R_6 son cada uno como se ha definido antes, y haciendo reaccionar después el compuesto obtenido de fórmula V en la que R_1 representa un grupo dialcoholcarbamoilo o dialcoholisulfamoilo y R_2 es como se ha definido antes, con un isocianato de fórmula VI en la que R_4 es como se ha
20 definido antes.

25 Cuando se desea obtener más particularmente un compuesto de fórmula I en la que R_1 es específicamente hidrógeno y R_2 es específicamente un radical heterocíclico nitrogenado saturado, mientras que X representa un grupo

30 $N \begin{array}{l} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{array}$ en el que R_3 es un átomo de hidrógeno y R_4 es

1 como se ha definido generalmente antes, puede comenzarse a
partir de ácido 3-sulfonamidopiridin-4-sulfónico, de fórmula

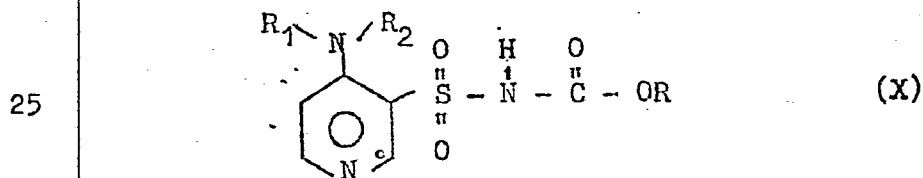


(IX),

10 haciendo reaccionar primero dicho compuesto de fórmula IX,
con una amina heterocíclica saturada en N-amino, tal como
1-amino-piperidina, y hacer reaccionar luego el compuesto
obtenido de fórmula V en la que R_1 representa hidrógeno y
 R_2 representa un radical heterocíclico nitrogenado satura-
do, con un isocianato de fórmula VI, en la que R_4 es como
15 se ha definido antes.

Quando se desea obtener un compuesto de fórmula
I en la que R_1 y R_2 son como se han definido generalmente
y en la que X representa un grupo $\begin{matrix} & R_3 \\ & \diagdown \\ -N & \\ & \diagup \\ & R_4 \end{matrix}$ en el que R_3

20 y R_4 son como se han definido generalmente, este procedi-
miento comprende hacer reaccionar un compuesto de carbama-
to de sulfonilo de la fórmula general siguiente:



en la que R_1 y R_2 son como se han definido antes, y R re-
presenta un radical alcoholilo, siendo dicho compuesto por
30 si mismo un compuesto de fórmula I en la que X representa

1 un grupo alcoxi,
con una amina de fórmula

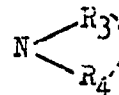


5

De acuerdo con las realizaciones preferidas de este procedimiento del invento, la piridina-sulfonilcarbamato de fórmula X se hace reaccionar con un exceso de la amina de fórmula XI en presencia de un disolvente orgánico, tal como preferiblemente tolueno o cloroformo, y también moleculares de 4 Å, bien a la temperatura de reflujo del disolvente o a una temperatura mayor en un autoclave.

Cuando se desea obtener un compuesto de fórmula I, en la que R₁ es específicamente un grupo carbamilo o un grupo sulfonamido, mientras que R₂ es como se ha definido generalmente antes, y X representa un grupo

15

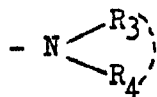


en el que R₃ y R₄ son como se han definido generalmente antes, este procedimiento comprende hacer reaccionar la sal de sodio de una piridina-sulfonilurea de fórmula I, en la que R₁ es hidrógeno y R₂, R₃ y R₄ son como se han definido antes, con un cloruro de carbamilo de fórmula VII o con un cloruro de sulfonamido de fórmula VIII.

20

Cuando se desea obtener un compuesto de fórmula I en la que R₁ es específicamente hidrógeno, R₂ es como se ha definido generalmente antes y X representa un grupo

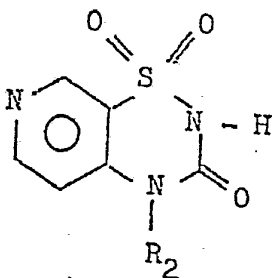
25



en el que R₃ y R₄ son como se han definido generalmente antes, este procedimiento comprende hacer reac-

30

1 cionar un derivado de 3-oxo-3,4-dihidro-1,2,4-pirido[4,3-b]-
 5 -tiadiazin-1,1-dióxido de fórmula

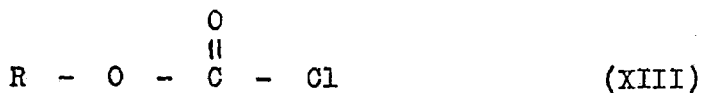


(XII)

10 en la que R_2 es como se ha definido antes, con un exceso
 de amina de fórmula XI, en la que R_3 y R_4 son como se han
 definido antes.

15 Este procedimiento se lleva a cabo preferiblemente
 en presencia de un disolvente orgánico, tal como adecuada-
 mente tolueno, a la temperatura de reflujo del medio de
 reacción.

20 Cuando se desea obtener un compuesto de fórmula
 I, en la que R_1 y R_2 son como se han definido generalmente
 antes y en la que X representa un radical alcoxi, este pro-
 cedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fór-
 mula general V en la que R_1 y R_2 son como se han definido
 antes, con un cloroformiato de alcohol de la fórmula si-
 guiente:



25

en la que R representa un radical alcoholo.

30 El invento se refiere también además, en parti-
 cular, a la preparación de derivados de sulfonamido-piridi-
 na de fórmula I, que satisfacen la condición que se ha
 definido antes, es decir, los derivados de sulfonamido-pi-

1 -ridina de fórmula I, en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo de C_1-C_4 ;
 R_2 representa un radical fenilo posiblemente sustituido, o un grupo furfurilo o alcoholo de C_1-C_4 ;

5 X representa un grupo de fórmula IV,
con lo que R_3 representa hidrógeno y R_4 representa un radical alcoholo de C_1-C_4 o alquenilo de C_2-C_3 ;

con la condición de que:

1) R_2 puede representar también además un radical piridilo; y

2) R_4 puede representar también un radical cicloalcoholo o fenilo posiblemente sustituido,

así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables,

15 en un procedimiento que implica la reacción de un carbamato de sulfonilo con una amina, en presencia de tamices moleculares de 4 Å.

De acuerdo con el invento, estos compuestos de fórmula I se preparan haciendo reaccionar un compuesto de carbamato de sulfonilo de fórmula X,
20 en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo de C_1-C_4 ;

R_2 representa un radical fenilo posiblemente sustituido, o un radical furfurilo, alcoholo de C_1-C_4 o piridilo; y

25 R representa un radical alcoholo;
con una amina de fórmula XI, en la que

R_3 representa hidrógeno y

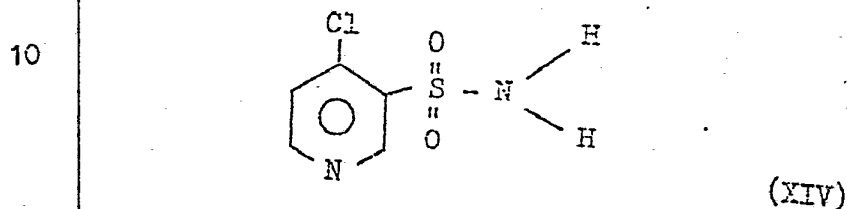
R_4 representa un grupo alcoholo de C_1-C_4 , alquenilo de C_2-C_3 o cicloalcoholo o un radical fenilo posible-

30

2019

1 mente sustituido, en presencia de un disolvente orgánico
tal como preferiblemente tolueno o cloroformo y tamices mo-
leculares de 4 Å, bien a la temperatura de reflujo del di-
solvente o a una temperatura mayor en un autoclave.

5 Las 4-amino-3-sulfonamido-piridinas de fórmula
V, empleadas como materiales de partida en el procedimien-
to de este invento, pueden prepararse a partir de 3-sulfonami-
do-4-cloropiridina que tiene la fórmula:



por los siguientes métodos:

15

Primer método

Se hace reaccionar 3-sulfonamido-4-cloropiridina
con un exceso de una amina de fórmula

20



25

en la que R_1 y R_2 son como se han definido antes, en pre-
sencia de un disolvente adecuado, tal como etanol, isopro-
panol o propilenglicol, a la temperatura de reflujo de la
mezcla de reacción.

Este método puede también realizarse adecuadamen-
te en un autoclave a 140°C, empleando etanol como disolven-
te.

30

Segundo método

1 Se hacen reaccionar 3-sulfonamido-4-cloropiridina y un exceso de una amina de fórmula XV, en la que R₁ y R₂ son como se han definido antes, calentando una mezcla de ambos reaccionantes hasta su punto de fusión.

5 Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I tienen interesantes propiedades diuréticas. Estas propiedades han sido determinadas empleando el procedimiento de ensayo siguiente.

10 Se seleccionaron al azar lotes de tres ratas que pesaban 150-200 g, sometiendo cada lote al mismo tratamiento. El compuesto a ensayar se administró por alimentación forzada gástrica en una dosis de 50 mg/kg en forma de una solución o una suspensión en agua que contenía 0,45% de metilcelulosa (que es una sustancia mucilaginoso inerte); los animales testigos recibieron solamente el vehículo acuoso como un placebo.

15 Al mismo tiempo, todos los animales recibieron 25 ml/kg de solución salina fisiológica por inyección subcutánea.

20 Las ratas se alojaron luego en jaulas metabólicas, conteniendo cada una tres animales que eran sometidos al mismo tratamiento. Se recogieron las orinas durante un período de 4 horas. El aumento del volumen de orina en los animales tratados comparado con el de los animales testigo se empleó para cuantificar la acción diurética, expresándose la diuresis en ml/kg de peso corporal. Los resultados de los ensayos realizados con un gran número de compuestos de acuerdo con el invento se dan en la Tabla siguiente.

30

2019

1

Tabla 1Resultados farmacológicos

| 5 | <u>Compuesto del ejemplo Nº</u> | <u>Compuesto de número de código</u> | <u>Diuresis ml/kg/4h</u> |
|----|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| | 41 | C 2947 | 112 |
| | 4 | C 2810 | 87 |
| | 20 | L 861 | 109 |
| | 36 | L 959 | 86 |
| 10 | 76 | C 2785 | 86 |
| | 77 | C 2862 | 94 |
| | 3 | C 2838 | 104 |
| | 48 | C 2855 | 95 |
| | 27 | L 882 | 89 |
| 15 | 10 | C 2744 | 96 |
| | 55 | C 2770 | 88 |
| | 56 | C 2776 | 87 |
| | 5 | L 730 | 98 |
| | 26 | L 934 | 85 |
| 20 | 68 | C 2963 | 111 |
| | 69 | C 2970 | 123 |
| | 79 | C 2973 | 128 |
| | 71 | C 2721 | 92 |
| | 72 | C 2982 | 111 |
| 25 | 73 | C 2983 | 111 |
| | 39 | L 957 | 87 |
| | 22 | L 888 | 98 |
| | 38 | L 961 | 86 |
| | 31 | L 918 | 89 |

30

Además este invento se refiere también a composi

1 ciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo
al menos un compuesto de fórmula I, o una de sus sales de
adición con ácido clorhídrico o nítrico, o con hidróxido
de sodio o potasio, junto con un vehículo o excipiente far-
5 macéuticamente aceptable.

Los compuestos de este invento pueden administrarse
se en forma de grageas, tabletas, cápsulas, supositorios e
inyecciones en dosis diarias de 5 a 50 mg de compuesto ac-
tivo.

10 Los ejemplos siguientes ilustran la preparación
de los compuestos de fórmula I.

Ejemplo 1

Preparación de 3-isopropilcarbamoilsulfonamido-4-
15 -(3-metilbencil)amino-piridina. (Fórmula I: $R_1 = H$; $R_2 =$
 $= 3\text{-metilbencilo}$; $R_3 = H$, $R_4 = \text{isopropilo}$). -C 2996-

A. Preparación de 3-sulfonamido-4-(3-metil-bencil)-
amino-piridina.

20 Una mezcla de 0,01 mol de 3-sulfonamido-4-cloro-
piridina, 0,02 mol de 3-metilbencilamina y 50 ml de etanol
anhidro se calentaron a la temperatura de reflujo durante
9 horas. Después de la destilación del etanol se recogió
el residuo en un exceso de NaOH diluido y el exceso de ami-
na se extrajo por medio de éter.

25 La solución acuosa se decoloró luego con carbón
vegetal y se filtró, y el filtrado se neutralizó con ácido
acético. El producto precipitado se separó y purificó por
cristalización en una mezcla de agua y acetona.

30 El producto cristalizó en forma de cristales de
color beige que tenían un punto de fusión de 184-186°C.

1 B. Preparación de 3-isopropilcarbamoilsulfonamido-4-(3-metilbencil)amino-piridina (primer procedimiento de acuerdo con el invento).

5 Se hicieron reaccionar 0,01 mol de 3-sulfonamido-4-(3-metilbencil)-amino-piridina con 0,015 moles de isopropilisocianato, en presencia de 0,02 moles de trietilamina y 20 ml de diclorometano, a la temperatura ambiente durante 20 horas.

10 Después de evaporación bajo vacío, se recogió el residuo en un exceso de Na_2CO_3 diluido, se separó por filtración y se acidificó por medio de ácido acético.

Después de precipitación del producto se filtró y se lavó varias veces con agua fría de hielo.

15 El producto que se muestra en forma de un polvo blanco, tiene un punto de fusión de 147-149°C.

También se realizó la misma reacción en ausencia de un disolvente calentando en un baño de agua caliente.

Ejemplo 2

20 Preparación de nitrato de 3-isopropilcarbamoilsulfonamido-4-pentilamino-piridina. (Fórmula I: $R_1 = \text{H}$; $R_2 = -(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$; $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{isopropilo}$). (Primer procedimiento de acuerdo con el invento). -L 880-

25 Se hicieron reaccionar 0,01 mol de la sal de sodio de 3-sulfonamido-4-pentilaminopiridina bajo agitación con 0,015 moles de isopropilisocianato, en una mezcla de agua y acetona en una relación de 3:2, hasta la desaparición del olor picante del isocianato. La solución o suspensión hidroacética se trató luego con un exceso de ácido nítrico concentrado. El precipitado se separó por filtra-

30

1 ción y se lavó con agua fría de hielo y se recristalizó
en agua que contenía unas cuantas gotas de HNO_3 . El produc-
to cristalizado tiene un punto de fusión de 156-158°C.

5 Ejemplo 3

Preparación de 3-(N-butil-N-metil)carbamoylsulfo-
namido-4-(3-metilfenil)amino-piridina (fórmula I: $R_1 = \text{hi-}$
 drógeno ; $R_2 = 3\text{-metilfenilo}$; $R_3 = \text{metilo}$; $R_4 = \text{butilo}$).
(Segundo procedimiento de acuerdo con el invento). C 2838 .

10 Se hicieron reaccionar 0,005 moles del carbamato
de etilo de 3-aminosulfonil-4-(3-metilfenil)amino-piridina
durante unas cuantas horas con 0,025 moles de N-metil-N-bu-
tilemina, en presencia de tamices moleculares de 4 Å y de
30 ml de tolueno anhidro; después de destilación del tolueno
15 no se recogió el residuo con un exceso de NaOH diluido y el
exceso de amina se extrajo con éter.

La solución acuosa se acidificó por medio de áci-
do clorhídrico diluido. Después de su precipitación, el pro-
ducto obtenido se purificó por medio de bicarbonato de so-
20 dio y se volvió a precipitar por medio del ácido.

El producto obtenido tiene un punto de fusión de
134-136°C.

Ejemplo 4

25 Preparación de 3-(N-isopropil-N-bencil)carbamoyl-
-sulfonamido-4-(3-metilfenil)amino-piridina (fórmula I:
 $R_1 = \text{H}$; $R_2 = 3\text{-metilfenilo}$; $R_3 = \text{isopropilo}$; $R_4 = \text{bencilo}$).
(Segundo procedimiento de acuerdo con el invento). - C 2810 -

Una mezcla de 0,005 moles del carbamato de etilo
30 de 3-aminosulfonil-4-(3-metilfenil)amino-piridina, 0,025 mo-

1 -les de isopropilbencilamina y tolueno anhidro (o cloroformo anhidro) se calentó durante 20 horas a 100°C en un autoclave en presencia de tamices moleculares de 4 Å.

5 Se aisló y purificó el compuesto de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo 3. El producto precipitado tiene un punto de fusión de 140-142°C.

Ejemplo 5

10 Preparación de 3-etilcarbamoilsulfonamido-4- \square N-(3-clorofenil)-N-(dietilcarbamoil) \square amino-piridina. (Fórmula I: R₁ = dietilcarbamoilo; R₂ = 3-clorofenilo; R₃ = hidrógeno; R₄ = etilo). - L 730 -

15 A. Preparación de 3-sulfonamido-4- \square N-(3-clorofenil)-N-(dietilcarbamoil) \square amino-piridina (el mismo método que en el tercer procedimiento de acuerdo con el invento).

20 Se calentaron 0,01 mol de 3-sulfonamido-4-(3-clorofenil)amino-piridina con 0,03 moles de cloruro de dietilcarbamoilo en presencia de 5 ml de trietilamina, hasta que se obtuvo una suspensión espesa, que se mantuvo en este estado durante 10 minutos. La suspensión se recogió luego con 50 ml de una mezcla de alcohol-agua en una relación 1:3, y se alcalinizó francamente con amoníaco. El producto se dejó cristalizar, se filtró y lavó con amoníaco diluido y a
25 continuación con agua.

El producto así obtenido se purificó por cristalización en alcohol diluido; tiene un punto de fusión de 143-144°C.

30 B. Preparación de 3-etilcarbamoilsulfonamido-4- \square N-(3-clorofenil)-N-(dietilcarbamoil) \square amino-piridina.

1 (Primer procedimiento de acuerdo con el invento).

Se hizo reaccionar 3-sulfonamido-4- \int N-(3-cloro-
fenil)-N-(dietilcarbamoil) \int amino-piridina con 2 a 3 veces
la cantidad teóricamente necesitada de etilisocianato, en
5 presencia de un exceso de trietilamina, calentando la mez-
cla en un baño de agua caliente.

Cuando los productos de reacción se habían licua-
do completamente, la mezcla se recogió en alcohol con el
fin de disolverlo y se añadió luego a un exceso de agua. Se
añadieron unos cuantos ml de amoníaco y carbón absorbente
10 a la mezcla que se agitó durante algunos minutos, y a con-
tinuación se filtró. El filtrado se neutralizó a un pH de
5-6.

El precipitado se recuperó y lavó con agua. Tiene
15 un punto de fusión de 168-169°C.

Ejemplo 6

Preparación de 3-isopropilcarbamoilsulfonamido-4-
- \int N-(3-trifluorometilfenil)-N-(dietilcarbamoil) \int amino-pi-
20 ridina. (Fórmula I: R₁ = dietilcarbamoilo; R₂ = m, trifluoro
metilfenilo; R₃ = hidrógeno; R₄ = isopropilo) - L 740 -

Se preparó este compuesto empleando el método des-
crito en el Ejemplo 5, empleando 3-sulfonamido-4-(3-trifluoro
metilfenil)amino-piridina en lugar de 3-sulfonamido-4-(3-clo
25 rofenil)amino-piridina e isopropilisocianato en lugar de
etilisocianato.

El producto purificado obtenido tiene un punto de
fusión de 148-150°C.

Ejemplo 7

30 Preparación de 3-isopropilcarbamoilsulfonamido-4-

1 $\text{N-(3-metilfenil)-N-(diethylcarbamoil) 7-amino-piridina}$.
 (Fórmula I: $R_1 = \text{diethylcarbamoilo}$); $R_2 = \text{3-metilfenilo}$; $R_3 = \text{hidrógeno}$; $R_4 = \text{isopropilo}$). (Tercer procedimiento de acuerdo con el invento). - C 2932 -

5 Se hicieron reaccionar 0,01 mol de la sal de sodio de 3-isopropilcarbamoilsulfonamido-4-(3-metilfenil)amino-piridina durante 48 horas a temperatura ambiente con 0,01 mol de cloruro de dietilcarbamoilo en dimetilformamida. La mezcla de reacción se vertió luego sobre hielo y se
 10 filtró el precipitado así obtenido. El producto que se purificó por cristalización en isopropanol, tiene un punto de fusión de 157-158°C.

Ejemplo 8

15 Preparación de 3-isopropilcarbamoilsulfonamido-4-
 $\text{N-(3-metilfenil)-N-(1-piperidinsulfonil) 7-amino-piridina}$.
 (Fórmula I: $R_1 = \text{piperidinsulfonilo}$; $R_2 = \text{3-metilfenilo}$; $R_3 = \text{hidrógeno}$, $R_4 = \text{isopropilo}$). - C 2975 -

20 Se preparó este compuesto empleando el método descrito en el Ejemplo 7, empleando para ello cloruro de 1-piperidinsulfonilo en lugar de cloruro de dietilaminocarbamoilo. El producto obtenido tiene un punto de descomposición de 108°C.

Ejemplo 9

25 Preparación de 3-isopropilcarbamoilsulfonamido-4-
 $\text{-(1-piperidino)amino-piridina}$. (Fórmula I: $R_1 = \text{hidrógeno}$; $R_2 = \text{1-piperidino}$; $R_3 = \text{hidrógeno}$; $R_4 = \text{isopropilo}$). - L 944 -.

30 A. Preparación de 3-sulfonamido-4-(1-piperidino)-amino-piridina.

1 Se calentaron 0,02 moles de ácido 3-sulfonamido-
-piridina-4-sulfónico durante 2 horas con 0,06 moles de
1-aminopiperidina y 6 ml de agua, a la temperatura de refluj
jo. La mezcla de reacción se diluyó luego y se dejó crista-
5 lizar con enfriamiento.

El precipitado se separó por filtración, se lavó
con agua y se secó. Tiene un punto de fusión de 225-227°C.

B. Preparación de 3-isopropilcarbamoilsulfonami-
do-4-(1-piperidino)amino-piridina (Primer procedimiento de
10 acuerdo con el invento).

Se calentaron 0,01 mol de 3-sulfonamido-4-(1-pi-
peridino)amino-piridina durante 5 horas a la temperatura de
reflujo por medio de un baño de agua caliente hirviendo con
tres veces la cantidad teórica de isopropilisocianato y un
15 exceso de trietilamina.

El líquido siruposo obtenido se recogió con sosa
diluida y algo de alcohol hasta la disolución completa.

A continuación se acidificó la mezcla a un pH de
3-4 y se filtró el precipitado así obtenido, se lavó con un
20 poco de agua y se purificó por medio de bicarbonato de so-
dio y se volvió a precipitar con ácido.

El precipitado se separó por filtración, se lavó
con agua y se secó. Tiene un punto de fusión de 240-241°C.

25 Ejemplo 10

Preparación de 3-(N-tetrametilen)carbamoilsulfo-
namido-4-(3-metilfenil)amino-piridina. (Fórmula I: R₁ = hi-
drógeno; R₂ = 3-metilfenilo; R₃ y R₄ forman juntos
-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂). - C 2744 -.

30 A. Por el cuarto procedimiento de acuerdo con el

1 invento:

Se calentó una mezcla de 0,005 moles de 3-oxo-4-(3-metilfenil)-3,4-dihidro-1,2,4-pirido[4,3-e]-tiadiazin-1,1-dióxido, 0,025 moles de pirrolidina y tolueno durante
5 45 horas a la temperatura de reflujo.

Después de destilación del tolueno, el residuo se recogió en agua y la mezcla se acidificó por medio de ácido clorhídrico diluido. Después de su precipitación el producto obtenido se purificó por medio de bicarbonato de sodio y se volvió a precipitar con ácido. El producto así
10 obtenido tiene un punto de fusión de 158-160°C.

B. Por el segundo procedimiento de acuerdo con el invento:

Se obtuvo también el mismo producto haciendo reaccionar el carbamato de etilo de 3-aminosulfonil-4-(3-metilfenil)amino-piridina con pirrolidina en presencia de tamices moleculares, empleando el método descrito en el
15 Ejemplo 3.

20 Ejemplo 11

Preparación de 3-(N-furfuril)carbamoilsulfonamido-4-(3-metilfenil)amino-piridina. (Fórmula I: R₁ = hidrógeno; R₂ = 3-metilfenilo; R₃ = hidrógeno; R₄ = furfurilo).
- C 2754 -

25 A. Por el cuarto procedimiento de acuerdo con el invento:

Se preparó este compuesto haciendo reaccionar 3-oxo-4-(3-metilfenil)-3,4-dihidro-1,2,4-pirido[4,3-e]-tiadiazin-1,1-dióxido con furfurilamina, empleando con ello
30 el método general descrito en el Ejemplo 10A.

1 El producto obtenido tiene un punto de fusión de 157-158°C.

B. Por el segundo procedimiento de acuerdo con el invento:

5 También se preparó este mismo compuesto haciendo reaccionar el etilcarbamato de 3-aminosulfonil-4-(3-metil-fenil)amino-piridina con furfurilamina en presencia de tamices moleculares, empleando el método general descrito en el Ejemplo 3.

10

Ejemplo 12

Preparación del etilcarbamato de 3-aminosulfonil-4-(N-bencil-N-etil)amino-piridina. (Fórmula I: $R_1 = \text{etilo}$; $R_2 = \text{bencilo}$; $X = \text{OC}_2\text{H}_5$). - C 2938 -

15

A. Preparación de 3-sulfonamido-4-(N-bencil-N-etil)amino-piridina.

20

Una mezcla de 0,01 mol de 3-sulfonamido-4-cloropiridina y 0,02 moles de N-etil-N-bencilamina se calentó gradualmente a 125°C durante 15 minutos. Después de enfriar el residuo se recogió en un exceso de NaOH diluido, se extrajo el exceso de amina con éter, se decoloró la solución acuosa con carbón y se filtró. El filtrado se neutralizó luego con ácido acético. El producto precipitado se recuperó y purificó por cristalización en benceno. Tiene un punto de fusión de 150-152°C.

25

B. Preparación del etilcarbamato de 3-aminosulfonil-4-(N-bencil-N-etil)amino-piridina. (Quinto método de acuerdo con el invento).

30

0,01 mol de 3-sulfonamido-4-(N-bencil-N-etil)amino-piridina, en forma de su sal de sodio, se hizo reaccio-

1 nar durante 8 horas a temperatura ambiente con 0,011 moles
de cloroformiato de etilo en 20 ml de tetrahidrofurano anhi-
dro. Después de destilación de tetrahidrofurano, se purifi-
có el producto obtenido por cristalización en una mezcla de
5 etanol/agua. El producto purificado tiene un punto de des-
composición de 199°C.

Ejemplos 13 a 23

Los compuestos siguientes, recogidos en la Tabla
10 II siguiente, se prepararon empleando el método descrito
en el Ejemplo 1 anterior.

15

20

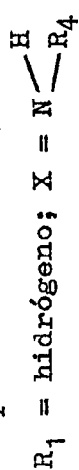
25

30

2019 30 25 20 15 10 5 1

TABLA II

Compuesto de fórmula I :


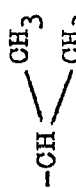
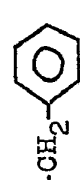
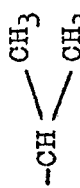


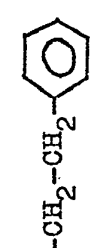

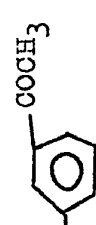




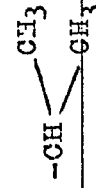


Nº de código del compuesto

Ejemplo nº


Punto de fusión (°C)

R₂ R₄

| | | | | |
|----|--------|--|---|---------|
| 13 | C 2995 |  |  | 140-142 |
| 14 | C 2864 |  |  | 146-148 |
| 15 | C 2929 |  |  | 135 |
| 16 | C 2905 |  |  | 133-135 |
| 17 | C 2933 |  |  | 100-103 |
| 18 | C 2921 |  |  | 168-170 |
| 19 | C 2914 |  |  | 88-90 |

30 25 20 15 10 5 1

TABLA II (continuación)

| Ejemplo nº | Nº de código del compuesto | R ₂ | R ₄ | Punto de fusión (°C) |
|------------|----------------------------|---|---|----------------------|
| 20 | L 861 |  | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ -\text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | 185-187 |
| 21 | L 886 | $-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ -\text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | 139-141 |
| 22 | L 930 | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ -\text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | 182-184 |
| 23 | L 933 | $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ -\text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | 128-130 |

Compuesto de fórmula I :

R₁ = hidrógeno; X = N $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{array}$

1

Ejemplos 24 a 39

Los compuestos siguientes recogidos en la Tabla III a continuación, se prepararon empleando el método descrito en el Ejemplo 2 anterior:

5

10

15

20

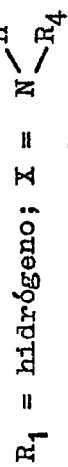
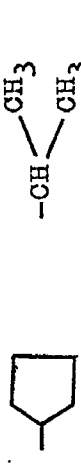
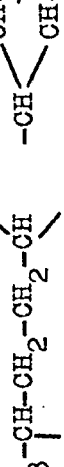
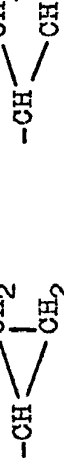
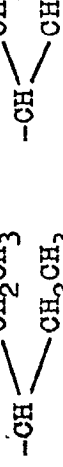
25

30

2019

TABLA III

Compuesto de fórmula I:

Punto de fusión
(°C)182-184
nitrato163-165
nitrato156-157
nitrato174-176
nitrato113-115
nitratoEjemplo nº
Nº de código
del compuesto

L 882

L 884

L 890

L 915

L 918

24

25

26

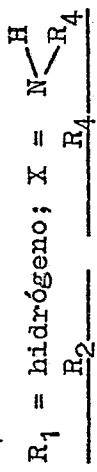
27

28

2019 30 25 20 15 10 5 1

TABLA III (continuación)




Compuesto de fórmula I:



Punto de fusión
(°C)

Nº de código del
compuesto

Ejemplo nº

| | | | | |
|----|-------|---|--|---------------------|
| 29 | L 931 | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ | $-\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$ | 160-162 nitrato |
| 30 | L 932 | $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ | $-\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$ | 153-155 nittrato |
| 31 | L 936 | $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ | $-\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$ | 158-160 nittrato |
| 32 | L 941 |  | $-\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$ | 161-162 nittrato |
| 33 | L 959 |  | $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ | 180-182 nittrato |
| 34 | L 960 |  | $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ | 186-188 nittrato |

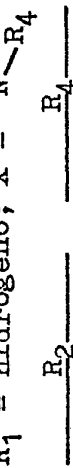
2019 30 25 20 15 10 5 1

TABLA III (continuación)

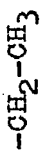
Compuesto de fórmula I:



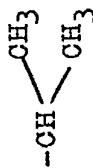
Punto de fusión
(°C)



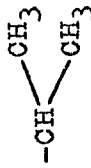
155-157
nitrato



160-161
nitrato



163-165
nitrato



110-112
nitrato



161-163



Nº de código del
compuesto

L 961



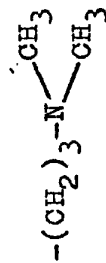
L 957



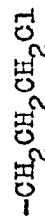
L 888



L 919



L 934



Ejemplo nº

35

36

37

38

39

1

Ejemplos 40 a 75

Los compuestos siguientes, recogidos en la Tabla IV siguiente se prepararon empleando el método descrito en el Ejemplo 3 anterior.

5

10

15

20

25

30

TABLA IV

Compuesto de fórmula I

| Ejemplo nº | Nº de código del compuesto | R_1 | R_2 | R_3 | R_4 | Punto de fusión (°C) |
|------------|----------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|-------|-------|----------------------|
| 40 | C 2927 | H | -C ₄ H ₉ | | | 170-172 |
| 41 | C 2947 | H | | | | 166-169 |
| 42 | C 2930 | C ₂ H ₅ | -C ₄ H ₉ | | | 187-189 |
| 43 | C 2974 | C ₆ H ₁₁ | CH ₂ -CH=CH ₂ | | | 195-197 |
| 44 | C 2925 | C ₄ H ₉ | C ₄ H ₉ | | | 208-210 |
| 45 | C 2939 | H | CH ₃ -CH-CH ₂ - | | | 196-198 |
| 46 | C 2942 | C ₂ H ₅ | -CH ₂ - | | | 148-150 |

2019

30

25

20

15

10

5

1

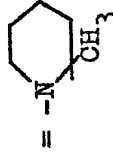
TABLA IV (continuación)

Compuesto de fórmula I :

Ejemplo nº

Nº de código del compuesto

Punto de fusión (°C)



47

C 3008

181-183

$R_1 = H$

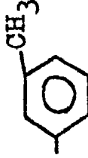


$R_3 = C_2H_5$

$R_4 = C_4H_9$

133-135

$R_1 = H$

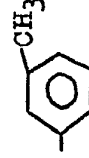


$R_3 = C_2H_5$

$R_4 = CH_2-CH_2OH$

137-139

$R_1 = H$

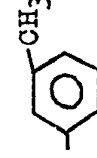


$R_3 = H$

$R_4 = -CH \begin{matrix} C_2H_5 \\ / \\ C_2H_5 \end{matrix}$

125-127

$R_1 = H$

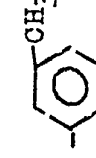


$R_3 = H$

$R_4 = -CH \begin{matrix} C_6H_5 \\ / \\ C_6H_5 \end{matrix}$

193-194

$R_1 = H$



$R_3 = -CH_2-CH=CH_2$

$R_4 = -CH_2-CH=CH_2$

136-140

2019 30 25 20 15 10 5 1

TABLA IV (continuación)

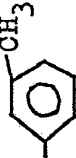
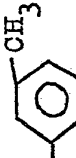

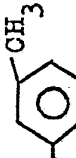


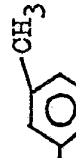
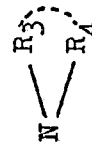

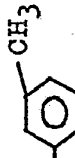
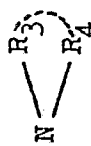



Compuesto de fórmula I :



Punto de fusión (°C)

Ejemplo nº

Nº de código del compuesto

| | | | | | | |
|----|--------|--------------------|--|--|---|---------|
| 53 | C 2788 | R ₁ = H | R ₂ =  | R ₃ = H | R ₄ = -CH ₂ -C≡CH | 175-176 |
| 54 | C 2834 | R ₁ = H | R ₂ =  | R ₃ = CH ₃ | R ₄ = -CH ₂ -  | 158-160 |
| 55 | C 2770 | R ₁ = H | R ₂ =  |  | = -N  | 149-151 |
| 56 | C 2776 | R ₁ = H | R ₂ =  |  | = -N  | 155-158 |
| 57 | C 2777 | R ₁ = H | R ₂ =  |  | = -N  | 123-125 |
| 58 | C 2782 | R ₁ = H | R ₂ =  | R ₃ = H | R ₄ = -N  | 141-143 |

2019

30

25

20

15

10

5

1

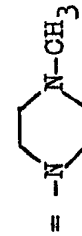
TABLA IV (continuación)

Compuesto de fórmula I :



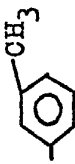
Nº de código del compuesto

Punto de fusión (°C)



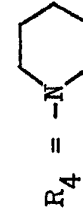
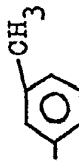
C 2784

161-163



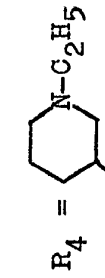
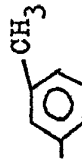
R₃ = H

163-165



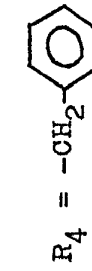
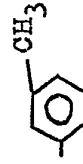
R₃ = H

120-122



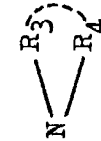
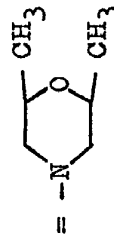
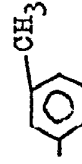
R₃ = H

176-178



R₃ = C₂H₅

156-158



C 2843

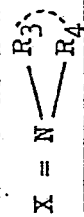
162-164

2019

30 25 20 15 10 5 1

TABLA IV (continuación)



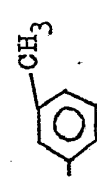

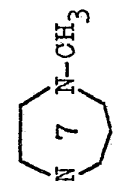
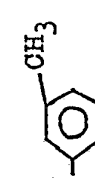

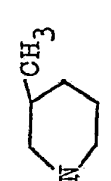


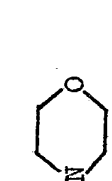
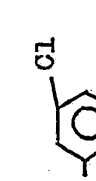



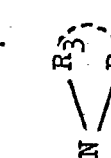

Compuesto de fórmula I :



Punto de fusión (°C)

Nº de código del compuesto

Ejemplo nº

| | | | | | | |
|----|--------|--------------------|--|--|--|----------------------|
| 65 | C 2857 | R ₁ = H | R ₂ =  | R ₃ = H | R ₄ =  | 165-168 |
| 66 | C 2833 | R ₁ = H | R ₂ =  |  |  | 181 diclorhidrato |
| 67 | C 2979 | R ₁ = H | R ₂ =  |  |  | 129-131 |
| 68 | C 2963 | R ₁ = H | R ₂ =  |  |  | 165-167 |
| 69 | C 2970 | R ₁ = H | R ₂ =  |  |  | 150-152 |
| 70 | C 2732 | R ₁ = H | R ₂ =  |  |  | 160-162 |

2019

30 25 20 15 10 5 1

TABLA IV (continuación)


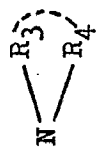

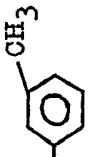
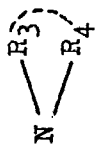
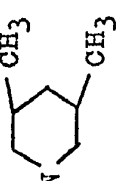


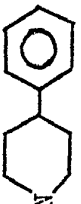
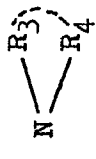


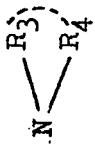

Compuesto de fórmula I :



Punto de fusión (°C)

Nº de código del compuesto

Ejemplo nº

| | | | | | | |
|----|--------|----------------------------------|--|---|---|---------|
| 71 | C 2721 | R ₁ = H | R ₂ =  |  |  | 142-144 |
| 72 | C 2982 | R ₁ = H | R ₂ =  |  |  | 158-159 |
| 73 | C 2983 | R ₁ = H | R ₂ =  |  |  | 130-132 |
| 74 | C 2998 | R ₁ = CH ₃ | R ₂ = -CH ₂ -C≡CH |  |  | 184-186 |
| 75 | C 2999 | R ₁ = H | R ₂ =  |  |  | 148-151 |

Ejemplos 76 a 83

Los compuestos siguientes recogidos en la Tabla V siguiente se prepararon empleando el método descrito en el Ejemplo 4 anterior.


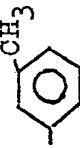
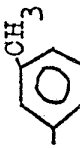
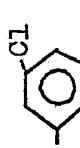
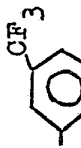

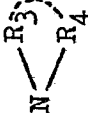
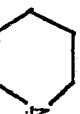
| Ejemplo nº | Nº de código del compuesto | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Punto de fusión (°C) |
|------------|----------------------------|-------------------------------|---|---|--|----------------------|
| 76 | C 2785 | H |  | CH ₃ | CH ₃ | 165-166 |
| 77 | C 2862 | H |  | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 144-146 |
| 78 | C 2869 | H |  | C ₄ H ₉ | C ₄ H ₉ | 131-133 |
| 79 | C 2973 | H |  | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 141-143 |
| 80 | C 2896 | H |  | C ₄ H ₉ | C ₄ H ₉ | 124-126 |
| 81 | C 2942 | C ₂ H ₅ |  |  |  | 148-150 |

TABLA V

Compuesto de fórmula I:



1
5
10
15
20
25
30

TABLA V (continuación)

Compuesto de fórmula I :



Punto de fusión (°C)

Nº de código del compuesto

Ejemplo nº

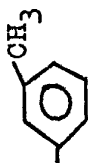
R₁

R₂

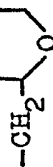
R₃

R₄

H

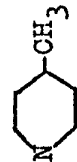


H



162-163

H



149-151

Ejemplos 84 a 94

Los compuestos siguientes recogidos en la Tabla VI a continuación, se prepararon empleando el método descrito en el Ejemplo 12 anterior.

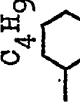
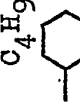

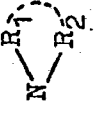
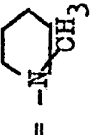

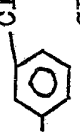
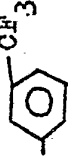
| Ejemplo nº | Nº de código del compuesto | Compuesto de fórmula I : | | Punto de fusión (°C) |
|------------|----------------------------|---|--|----------------------|
| | | R ₁ | R ₂ | |
| 84 | C 2919 | H |  | 143-145 |
| 85 | C 2924 | H |  | 184-185 |
| 86 | C 2926 | C ₂ H ₅ | C ₄ H ₉ | 204-206 |
| 87 | C 2967 | C ₆ H ₁₁ | CH ₂ -CH=CH ₂ | 186-188 |
| 88 | C 2920 | C ₄ H ₉ | C ₄ H ₉ | 194-196 |
| 89 | C 2934 | H | CH ₃ -CH-CH ₂ -  | 153 (desc) |
| 90 | C 2941 |  |  | 184-186 |
| 91 | C 2667 | H |  | 148-150 |
| 92 | C 2960 | H |  | 155-157 |
| 93 | C 2673 | H |  | 147-149 |
| 94 | C 2953 | CH ₃ | CH ₂ -C≡CH | 204-206 |

TABLA VI

Ejemplo 95

Preparación de 3-butilcarbamoylsulfonamido-4-(3-clorofenil)amino-piridina (fórmula I: $R_2 = 1\text{-clorofenilo}$; $X = \text{-NHC}_4\text{H}_9$; $R_1 = \text{H}$).

Este producto se obtiene haciendo reaccionar primero, en acetona, una mezcla de cloroformiato de etilo (0,06 mol), 3-sulfonamido-4-(3-clorofenil)amino-piridina (0,05 moles) y carbonato de potasio (8,5 g), calentando a reflujo con agitación durante 2 horas. La acetona se separa por destilación y el residuo se vierte en un exceso de agua que se acidifica por medio de ácido clorhídrico. El producto que aparece se extrae con éter, el éter se seca y a continuación se destila dando un residuo que se disuelve en tolueno anhidro (10 ml), al que se añaden butil-amina (0,02 moles) y tamices moleculares de 4 Å; la mezcla resultante se calienta luego a reflujo durante 15 horas, se diluye con 100 ml de agua y se acidifica por medio de ácido acético. Después de precipitación, la mezcla se trata con una solución al 5% de bicarbonato de sodio en una mezcla (3:1) de agua y alcohol durante 1 hora, a continuación se filtra y acidifica, con lo cual precipita el producto deseado. El producto está en forma de cristales blancos, p. de f. 139-140°C.

Ejemplos 96 a 160

Los compuestos siguientes recogidos en la Tabla VII a continuación se prepararon empleando los métodos descritos en los Ejemplos 3, 4 y 95 anteriores.

| Ejemplo nº | Nº de código del compuesto | Compuesto de fórmula (I) | | Punto de fusión (°C) | |
|------------|----------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|---------|
| | | R ₁ = H | R ₂ = -COX | | |
| 1 | 96 | JDL 355 | 3-trifluorometilfenilo | propilcarbamilo | 166-168 |
| 5 | 97 | JDL 364 | 3-trifluorometilfenilo | ciclohexilcarbamilo | 126-128 |
| | 98 | JDL 368 | 3-trifluorometilfenilo | fenilcarbamilo | 180-182 |
| | 99 | JDL - | 3-clorofenilo | alilcarbamilo | 161-163 |
| 10 | 100 | JDL 482 | isopropilo | isopropilcarbamilo | 193 |
| | 101 | JDL 492 | metilfurilo | metilcarbamilo | 208-209 |
| | 102 | JDL 383 | fenilo * | propilcarbamilo | 105-107 |
| | 103 | JDL 378 | trifluorometilfenilo | metilcarbamilo | 189-191 |
| 15 | 104 | JDL 386 | trifluorometilfenilo | etilcarbamilo | 164-165 |
| | 105 | JDL 414 | trifluorometilfenilo | isopropilcarbamilo | 177 |
| | 106 | JDL 356 | trifluorometilfenilo | butilcarbamilo | 150-152 |
| 20 | 107 | JDL 367 | trifluorometilfenilo | t-butilcarbamilo | 166-170 |
| | 108 | JDL 357 | trifluorometilfenilo | para-clorofenilcarbamilo | 208-210 |
| | 109 | JDL 509 | trifluorometilfenilo | etilcarbamilo | 163 |
| 25 | 110 | JDL 402 | 2-clorofenilo | metilcarbamilo | 192 |
| | 111 | JDL 403 | 2-clorofenilo | etilcarbamilo | 176-178 |
| | 112 | JDL 404 | 2-clorofenilo | propilcarbamilo | 151-152 |
| | 113 | JDL 421 | 2-clorofenilo | isopropilcarbamilo | 144 |
| | 114 | JDL 422 | 2-clorofenilo | t-butilcarbamilo | 116 |

30

* R₁ = CH₃

| Ejemplo nº | Nº de código del compuesto | Compuesto de fórmula (I) | | Punto de fusión (°C) | |
|------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------|
| | | R ₂ = | R ₁ = H -COX | | |
| 1 | 115 | JDL 427 | 2-clorofenilo | butilcarbami- lo | 185 |
| 5 | 116 | JDL 428 | 2-clorofenilo | ciclohexilcar- bamilo | 137 |
| | 117 | JDL 379 | 3-clorofenilo | metilcarbami- lo | 174-176 |
| | 118 | JDL 387 | 3-clorofenilo | etilcarbamillo | 163-165 |
| | 119 | JDL 375 | 3-clorofenilo | propilcarba- milo | 176 |
| 10 | 120 | JDL 413 | 3-clorofenilo | isopropilcar- bamilo | 179 |
| | 121 | JDL 388 | 3-clorofenilo | t-butilcarba- milo | 172-173 |
| | 122 | JDL 389 | 3-clorofenilo | ciclohexilcar- bamilo | 125 |
| 15 | 123 | JDL 390 | 3-clorofenilo | fenilcarbamillo | 214 |
| | 124 | JDL 391 | 3-clorofenilo | paraclorofenil- carbamillo | 213-215 |
| | 125 | JDL 415 | 4-clorofenilo | metilcarbamillo | 180 |
| | 126 | JDL 416 | 4-clorofenilo | etilcarbamillo | 201 |
| 20 | 127 | JDL 417 | 4-clorofenilo | propilcarbamillo | 163-170 |
| | 128 | JDL 423 | 4-clorofenilo | isopropilcar- bamilo | 143 |
| | 129 | JDL 424 | 4-clorofenilo | butilcarbami- lo | 170-172 |
| | 130 | JDL 425 | 4-clorofenilo | t-butilcarba- milo | 118 |
| 25 | 131 | JDL 426 | 4-clorofenilo | ciclohexilcar- bamilo | 178 |
| | 132 | JDL 496 | 3-bromofenilo | metilcarbamillo | 187 |
| | 133 | JDL 467 | 3-bromofenilo | etilcarbamillo | 165-167 |
| | 134 | JDL 468 | 3-bromofenilo | isopropilcar- bamilo | 157-159 |
| 30 | 135 | JDL 495 | 3-fluorofenilo | metilcarbamillo | 170-172 |

| Ejemplo nº | Nº de código del compuesto | Compuesto de fórmula (I) | | Punto de fusión (°C) | |
|------------|----------------------------|--|-------------------------------------|----------------------|--------------------|
| | | R ₁ = H R ₂ = | -COX | | |
| 1 | 136 | JDL 465 | 3-fluorofenilo | etilcarbamilo | 158-160 |
| 5 | 137 | JDL 466 | 3-fluorofenilo | isopropilcarbamilo | 163-165 |
| | 138 | JDL 475 | 3,4-diclorofenilo | etilcarbamilo | 166-168 |
| | 139 | JDL 476 | 3,4-diclorofenilo | isopropilcarbamilo | 123-125 |
| | 140 | JDL 473 | 3,4-diclorofenilo | etilcarbamilo | 165-167 |
| | 10 | 141 | JDL 474 | 3,4-diclorofenilo | isopropilcarbamilo |
| | 142 | JDL 504 | 3-nitrofenilo | metilcarbamilo | 173 |
| | 143 | JDL 505 | 3-nitrofenilo | isopropilcarbamilo | 166 |
| | 144 | JDL 493 | 3-metoxifenilo | metilcarbamilo | 177 |
| 15 | 145 | JDL 469 | 3-metoxifenilo | etilcarbamilo | 99-101 |
| | 146 | JDL 470 | 3-metoxifenilo | isopropilcarbamilo | 144-146 |
| | 147 | JDL 494 | 3-metilfenilo | metilcarbamilo | 174 |
| | 148 | JDL 463 | 3-metilfenilo | etilcarbamilo | 151-153 |
| 20 | 149 | JDL 464 | 3-metilfenilo | isopropilcarbamilo | 163-164 |
| | 150 | JDL 511 | 3-etilfenilo | etilcarbamilo | 165 |
| | 151 | JDL 512 | 3-etilfenilo | isopropilcarbamilo | 145 |
| | 152 | JDL 488 | 3-trifluorometilclorofenilo | etilcarbamilo | 172 |
| 25 | 153 | JDL 487 | 3-trifluorometilclorofenilo | isopropilcarbamilo | 178 |
| | 154 | JDL 486 | 3-trifluorometilmetil-4-clorofenilo | butilcarbamilo | 128 |
| | 155 | JDL 471 | metilfurilo | etilcarbamilo | 183-184 |
| 30 | 156 | JDL 472 | metilfurilo | isopropilcarbamilo | 147-148 |

| Ejemplo nº | Nº de código del compuesto | Compuesto de fórmula (I) | | Punto de fusión (°C) |
|------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------|
| | | $R_1 = H$ $R_2 =$ | $-COX$ | |
| 157 | JDL 485 | metilfurilo | butilcarbami <u>l</u> o | 159 |
| 158 | JDL 506 | 3-piridilo | metilcarbami <u>l</u> o | 249 |
| 159 | JDL 483 | etilo * | isopropilcarbami <u>l</u> o | 102 |
| 160 | JDL 491 | isopropilo | butilcarbami <u>l</u> o | 161 |

10 * $R_1 = C_2H_5$

15

20

25

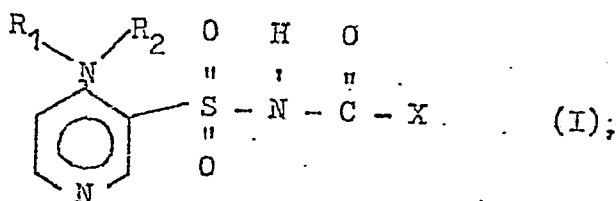
30

2019

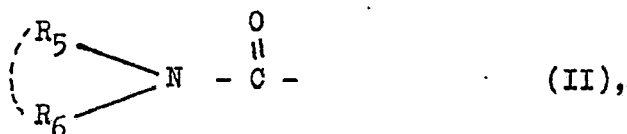
- REIVINDICACIONES -

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:

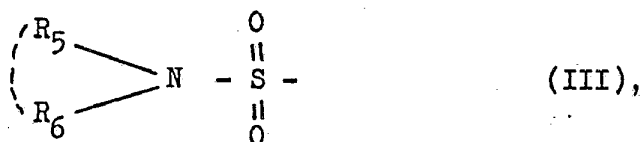
1ª.- Procedimiento para preparar derivados de sulfonamido-piridina de la fórmula general siguiente:



en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol o cicloalcohol de cadena lineal o ramificada, un grupo carbamilo de la fórmula

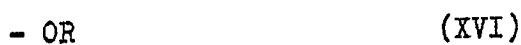


o un grupo sulfonamido de la fórmula

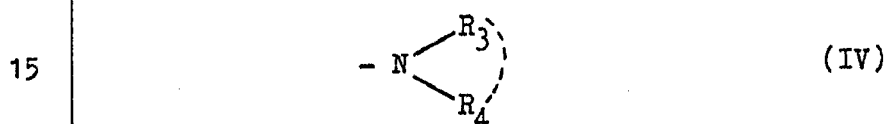


en la que R_5 y R_6 representan un radical alcohol o forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico saturado; R_2 representa un grupo alcohol

1 de cadena lineal o ramificada, un grupo halogenoalcoholo,
 cicloalcoholo, alqueno, alquino, hidroxialcoholo o al-
 coxialcoholo, un radical fenilo o fenilalcoholo posiblemente
 5 te sustituido, un grupo difenilmetilo, isobornilo, furfuri-
 lo o tetrahydrofurfurilo o un radical dialcoholaminoalcoholo
 inferior o un radical heterocíclico saturado o no saturado;
 o R_1 y R_2 forman junto con el átomo de nitrógeno al
 que están unidos un radical heterocíclico nitrogenado saturado
 10 y posiblemente sustituido; y X representa un radical
 alcoxi de la fórmula



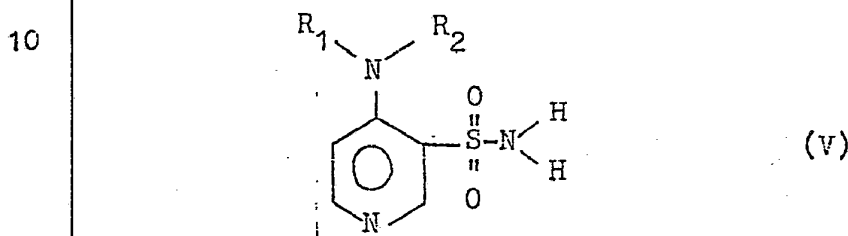
o un grupo de la fórmula:



en la que R representa un radical alcoholo; R_3 representa
 un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de cadena lineal
 o ramificada o alqueno; y R_4 representa un radical alcoholo
 20 de cadena lineal o ramificada, un grupo alqueno, al-
 quino o hidroxialcoholo, un grupo difenilmetilo, isobornilo,
 furfurilo, tetrahydrofurfurilo o fenilalcoholo o un
 radical heterocíclico nitrogenado saturado o no saturado y
 posiblemente sustituido que contiene posiblemente otro he-
 25 teroátomo además del nitrógeno; o R_3 y R_4 forman junto con
 el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical hetero-
 cíclico nitrogenado saturado y posiblemente sustituido,
 que contiene posiblemente un segundo heteroátomo que puede
 ser idéntico o diferente de nitrógeno; con la condición de
 30 que R_1 es diferente de hidrógeno o un alcoholo de C_1-C_4 ,

1 cuando R_2 representa un radical fenilo posiblemente sustituido o un grupo furfurilo o alcoholo de C_1-C_4 , y X representa un grupo $N \begin{matrix} \diagup R_3 \\ \diagdown R_4 \end{matrix}$, en el que R_3 representa hidrógeno

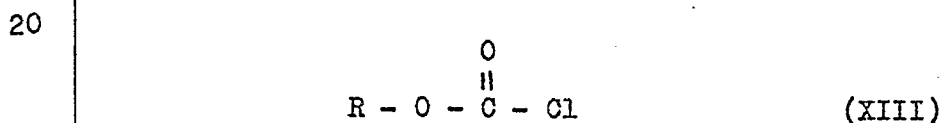
5 no y R_4 un radical alcoholo de C_1-C_4 o alquenilo de C_2-C_3 , así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula



15 (en la que R_1 y R_2 son como se han definido antes) con un isocianato de fórmula

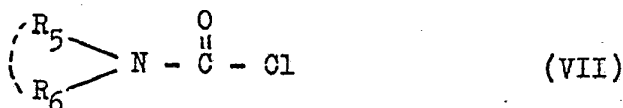


o con un cloroformiato de alcoholo de fórmula



(en la que R_4 y R son como se han definido antes) con lo cual los compuestos así obtenidos de fórmula (I), en los que R_1 representa hidrógeno y X representa un grupo de la fórmula (IV) como se ha definido antes, pueden hacerse reaccionar además, en la forma de su sal de sodio, con un cloruro de carbamilo de fórmula

25



1 (en la que R_5 y R_6 son como se han definido antes) o un
 cloruro de sulfonamido de fórmula

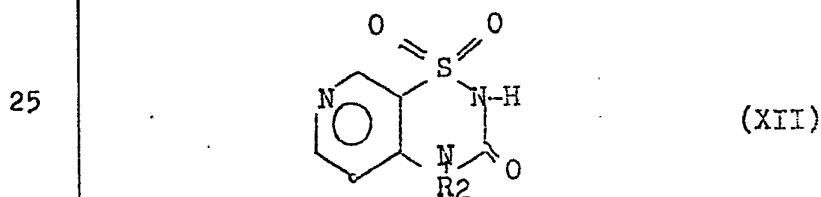


5 (en la que R_5 y R_6 son como se han definido antes), y con
 lo cual los compuestos así obtenidos de fórmula (I), en
 los que X representa un radical de la fórmula (XVI) como
 se ha definido antes, pueden hacerse reaccionar además con
 10 una amina de la fórmula



15 haciéndose reaccionar posiblemente los compuestos obteni-
 dos de fórmula (I) con ácidos farmacéuticamente aceptables
 formando sus sales de adición de ácidos.

2^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el que un compuesto de fórmula (I) en la que
 R_1 representa hidrógeno y X representa un radical de la
 20 fórmula (XVI) como se ha definido de la reivindicación 1^a,
 se hace reaccionar con una amina de la fórmula (XI), en for-
 ma de su producto de ciclización de fórmula



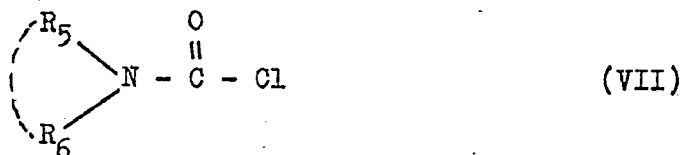
25 (en la que R_2 es como se ha definido en la reivindicación
 1^a), de modo que se obtiene un compuesto de fórmula (I) en
 la que R_1 es hidrógeno y X es un grupo de fórmula (IV) co-
 30

1 no se ha definido en la reivindicación 1ª.

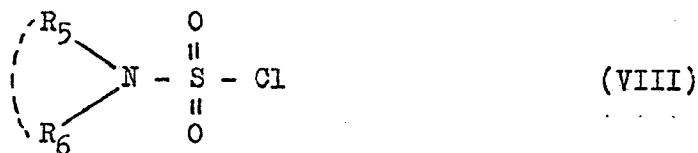
3ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con un isocianato de fórmula (VI), en presencia
5 de trietilamina.

4ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el compuesto de fórmula (V) se emplea en forma de su sal de sodio y se hace reaccionar directamente con un isocianato de fórmula (VI).

10 5ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª, 3ª y 4ª, en el que un compuesto de fórmula (V) en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno y R₂ es como se ha definido en la reivindicación 1ª, se hace reaccionar primero con un cloruro de carbamoilo de fórmula
15



20 o con un cloruro de sulfonamido de fórmula



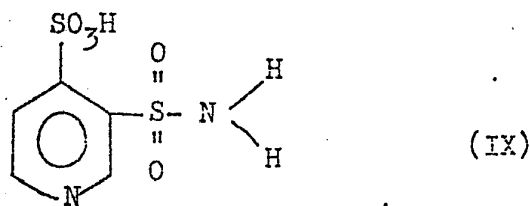
25 en la que R₅ y R₆ son cada uno como se ha definido en la reivindicación 1ª, después de lo cual el compuesto obtenido de fórmula (V) en la que R₁ representa un grupo dialcohilcarbamoilo o un grupo dialcohilsulfamoilo y R₂ es como se ha definido antes, se hace reaccionar con un isocianato
30 de fórmula (VI), de modo que se obtiene un compuesto de

1 fórmula (I) en la que R_1 es específicamente un grupo car-
bamoilo o sulfonamido mientras que R_2 es como se ha defi-
nido, y X representa un grupo $-N \begin{array}{l} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{array}$ en donde R_3 es

5 un átomo de hidrógeno y R_4 es generalmente como se ha de-
finido en la reivindicación 1ª.

6ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera
de las reivindicaciones 1ª, 3ª y 4ª, en la que un compues-
to de fórmula

10



15 se hace primero reaccionar con una N-amino-(amina hetero-
cíclica saturada), después de lo cual el compuesto obteni-
do de fórmula (V) en la que R_1 representa hidrógeno y R_2
representa un radical heterocíclico nitrogenado saturado
se hace reaccionar con un isocianato de fórmula (VI), de
20 modo que se obtiene un compuesto de fórmula (I), en la que
 R_1 es específicamente hidrógeno y R_2 es específicamente un
radical heterocíclico nitrogenado saturado, mientras que
X representa un grupo $N \begin{array}{l} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{array}$, en donde R_3 es un átomo

25 de hidrógeno y R_4 es como se ha definido generalmente en
la reivindicación 1ª.

7ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindica-
ción 1ª, en el que un compuesto de fórmula (V), en la que
 R_1 y R_2 pueden tener los significados definidos en la rei-
vindicación 1ª, se hace reaccionar con un alcoholclorofo-

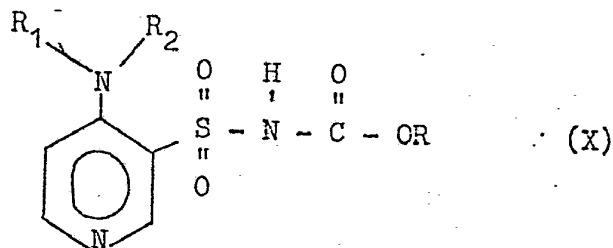
30

2019

1 miato de la fórmula (XIII) de modo que se obtiene un compuesto de carbamato sulfonilo de la fórmula general (I), en la que X representa un radical alcoxi de fórmula (XVI).

5 8ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que un compuesto de fórmula (V) en la que R₁ y R₂ son como se han definido en la reivindicación 1ª, se hace primero reaccionar con un alcoholcloroformiato de fórmula (XIII), después de lo cual el compuesto intermedio obtenido de la fórmula general

10



15

en la que R₁ y R₂ son como se ha definido y R representa un radical alcoholilo, se hace reaccionar con una amina de fórmula (XI), de modo que se obtenga un compuesto de fórmula (I) en la que X representa un grupo de fórmula (IV).

20

9ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 8ª, en el que el compuesto de fórmula (I) en la que X representa un radical de fórmula (XVI), es decir el compuesto intermedio de fórmula (X) se hace reaccionar con un exceso de la amina de fórmula (XI), en presencia de un disolvente orgánico y tamices moleculares de 4 Å.

25

10ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9ª, en el que el disolvente orgánico es tolueno o cloroformo.

30

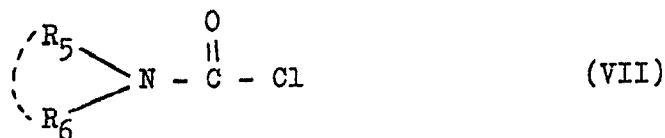
11ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera

1 ra de las reivindicaciones 9ª y 10ª, en el que la reacción se realiza a la temperatura de reflujo del disolvente.

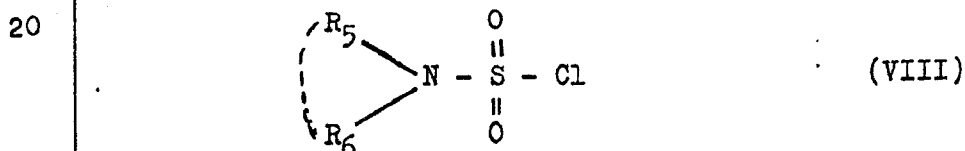
5 12ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9ª y 10ª, en el que la reacción se realiza en un autoclave.

10 13ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª, 3ª, 4ª y 6ª, en el que un compuesto de fórmula (V), en la que R₁ representa hidrógeno y R₂ es como se ha definido en la reivindicación 1ª, se hace reaccionar primero con un isocianato de fórmula (VI) después de lo cual la piridina-sulfonilurea obtenida de fórmula (I), en la que R₁ representa hidrógeno, R₂ es como se ha definido y X representa un grupo de fórmula (IV) se hace reaccionar en forma de su sal de sodio, con un cloruro de carbamoilo de fórmula

15



o con un cloruro de sulfonamido de fórmula



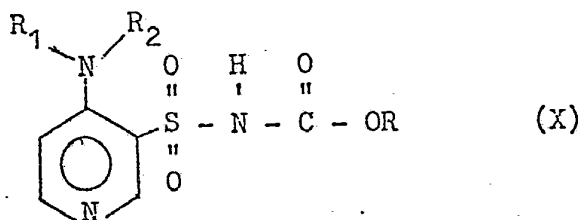
25 en la que R₅ y R₆ son cada uno como se han definido en la reivindicación 1ª, de modo que se obtiene un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ representa un grupo de fórmula (II) ó (III) y R₂ y X son como se ha definido antes.

30 14ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico, a la temperatura de reflujo del medio de reacción.

15^a.- Procedimiento de acuerdo con el procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 9^a anteriores, para preparar derivados de sulfonamido-piridina de fórmula (I) que satisfacen la condición que se ha definido en la reivindicación 1^a, es decir los derivados de sulfonamido-piridina de fórmula (I), en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo de C₁-C₄; R₂ representa un radical fenilo posiblemente sustituido, o un grupo furfurilo o alcohilo de C₁-C₄; X representa un grupo de fórmula

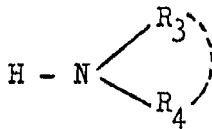


en la que R₃ representa hidrógeno y R₄ representa un radical alcohilo de C₁-C₄ o alqueno de C₂-C₃; con las condiciones de que: 1) R₂ puede también representar un radical piridilo; y 2) R₄ puede representar también además, un radical cicloalcohilo o fenilo posiblemente sustituido, así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un compuesto de carbamato de sulfonilo de fórmula



en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo de C₁-C₄; R₂ representa un radical fenilo posiblemente sustituido, o un radical furfurilo, alcohilo de C₁-C₄ o piridilo; y R representa un radical alcohilo, con una amina de fórmula

1



(XI)

5 en la que R_3 representa hidrógeno y R_4 representa un grupo alcohol de C_1-C_4 , alqueno de C_2-C_3 o cicloalcohol o un radical fenilo posiblemente sustituido, en presencia de un disolvente orgánico y de tamices moleculares de 4 Å, siendo posible hacer reaccionar los compuestos obtenidos con ácidos farmacéuticamente aceptables para formar sus sales de adición de ácido.

10

16ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15ª, en el que el disolvente orgánico es tolueno o cloroformo.

15

17ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15ª, en el que la reacción se realiza a la temperatura de reflujo del disolvente.

18ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15ª, en el que la reacción se lleva a cabo en un autoclave.

20

19ª.- Procedimiento para preparar derivados de sulfonamido-piridina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

25

Esta Memoria consta de cincuenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 09.ENE.1979

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poderes

DNM 30

2019