

D 50.356 OEI  
Not. corrective

Brevet N° **80856**  
du **30 janvier 1979**  
Titre délivré : **le 8 AOUT 1980**



GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Monsieur le Ministre  
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes  
Service de la Propriété Industrielle  
LUXEMBOURG

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société dite: **A. CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME, rue de l'Etuve 60, à 1000 BRUXELLES, Belgique, représentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire** (1) (2)

dépose ce **trente janvier 1900 soixante-dix-neuf** (3)  
à **15** heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg:  
1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:  
**"Nouveaux dérivés de la pyridine, leur préparation et leur utilisation".** (4)

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):  
**voir au verso** (5)

2. La délégation de pouvoir, datée de **BRUXELLES** le **19 janvier 1979**  
3. la description en langue **française** de l'invention en deux exemplaires;  
4. **//** planches de dessin, en deux exemplaires;  
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,  
le **30 janvier 1979**

(6) revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de  
brevet déposée(s) en (7) **Grande-Bretagne**  
le **31 janvier 1978** (No. **03918**) (8)

au nom de **la déposante** (9)  
élu domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg  
**35, bld. Royal** (10)

s'occupe la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à **18** mois.

Le **1 mandataire**

### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du:

**30 janvier 1979**

à **15** heures

Pr. le Ministre  
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,  
p. d.

A 65007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu «représenté par...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) nom et adresse — (6) brevet, certificat d'aérodrome, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) dépasant originale — (10) adresse — (11) à 18 ou 36 mois.

- 1.- Charles LAPIERE, Driekruisenstraat 75, à 3700 TONGEREN, Belgique
- 2.- Jacques DELARGE, Haie des Chênes 7, à 4052 DOLEMBREUX, Belgique
- 3.- Léopold THUNUS, rue Saint Léonard 227, à 4000 LIEGE, Belgique
- 4.- André GEORGES, rue du Petit Ry 97, à 1340 OTTIGNIES, Belgique
- 5.- René DE RIDDER, Avenue Lambeau 31, à 1200 BRUXELLES, Belgique
- 6.- Arlette GHYS, Avenue Maréchal Joffre 107, à 1190 BRUXELLES, Belgique

# Déclaration du Titulaire

du brevet d'invention No 80.856 du 30 janvier 1979  
au nom de: A. CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME

pour: "Nouveaux dérivés de la pyridine, leur préparation et leur utilisation".

La présente déclaration est destinée à servir de

## NOTICE CORRECTIVE

des documents descriptifs et à être conservée dans le dossier du susdit brevet, aux fins de faire constater les erreurs mentionnées ci-après aux tiers. Copie de la présente déclaration pourra être annexée soit au titre officiel du brevet, soit à toute copie du brevet, soit encore à tout document de priorité.

Luxembourg, le 19 juin 1979.

Pour le titulaire  
le mandataire

Jacques de Muyser

## Lecture rectifiée:

V O I R   A N N E X E

La présente notice rectificative, n'engageant pas la responsabilité du Service de la propriété industrielle, fut remise le.....

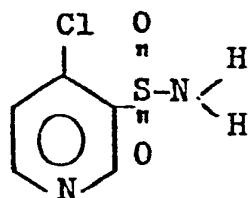
20 JUIN 1979



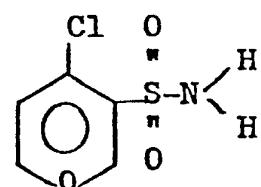
**VOIR AU VERSO**

Page 6, formule (XIV) :

LIRE



au lieu de



## **REVENDICATION DE LA PRIORITE**

de la demande de brevet / du modèle d'utilité

En GRANDE-BRETAGNE

Du 31 JANVIER 1978

## **Mémoire Descriptif**

déposé à l'appui d'une demande de

# **BREVET D'INVENTION**

au

**Luxembourg**

au nom de: A. CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME

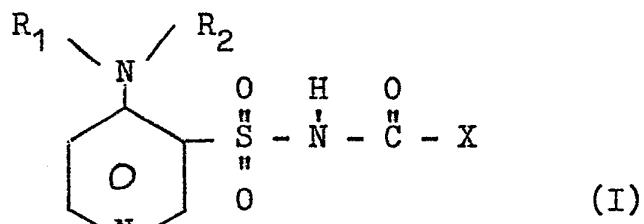
pour: "Nouveaux dérivés de la pyridine, leur préparation et leur utilisation".

NOUVEAUX DERIVES DE LA PYRIDINE  
LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la pyridine, leur préparation et leur utilisation.

Ces nouveaux dérivés de la pyridine sont des composés de la formule générale

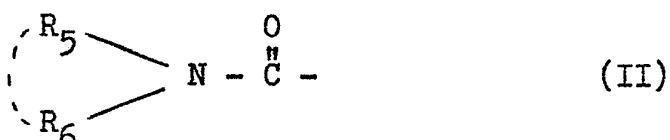
5



10

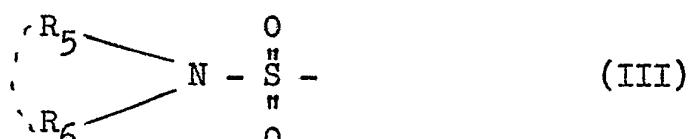
dans laquelle

R<sub>1</sub> désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée, un groupe cycloalkyle, un 15 groupe carbamoyle de la formule



20

ou un groupe sulfamide de la formule



25

dans lesquelles R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent chacun un radical alkyle ou forment avec l'atome d'azote adjacent un groupe hétérocyclique saturé ;

R<sub>2</sub> représente un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée, un groupe haloalkyle, cycloalkyle, alcényle, alcynyle, hydroxyalkyle ou alcoxyalkyle, un groupe phényle ou phénylalkyle éventuellement substitué, un groupe

diphénylméthyle, isobornyle, furfuryle ou tétrahydro-furfuryle, un groupe dialkylaminoalkyle à radicaux alkyle inférieurs ou un groupe hétérocyclique saturé ou non; ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment avec l'atome d'azote adjacent un 5 groupe hétérocyclique azoté saturé, éventuellement substitué ; X représente un radical alcoxy ou un groupe de la formule



10

dans laquelle

R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ou alcényle, et R<sub>4</sub> un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ou un 15 groupe alcényle, alcynyle, hydroxyalkyle, diphénylméthyle, isobornyle, furfuryle, tétrahydrofurfuryle, phénylalkyle ou un groupe hétérocyclique azoté saturé ou non, pouvant contenir un deuxième hétéro-atome, ou R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment avec l'atome d'azote adjacent un groupe 20 hétérocyclique azoté saturé éventuellement substitué, pouvant contenir un deuxième atome d'azote ou un autre hétéro-atome, étant entendu que R<sub>1</sub> ne peut être, ni un atome d'hydrogène, ni un radical alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, lorsque R<sub>2</sub> représente un 25 groupe phényle substitué ou non, un groupe furfuryle ou un radical alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> et X un groupe  $-\text{N} \begin{cases} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{cases}$  avec R<sub>3</sub> = H et R<sub>4</sub> = un radical alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> ou alcényle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>; 30 ainsi que les sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables de ces composés.

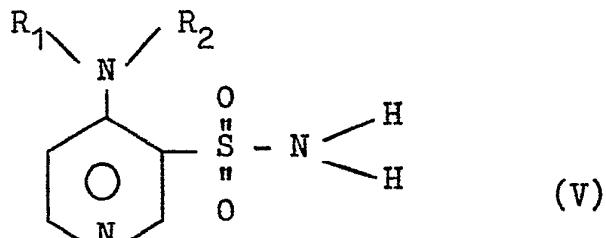
L'invention concerne également des procédés pour la préparation des composés de la formule générale I.

Premier procédé

35 Pour la préparation d'un composé de la formule générale I, pour lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> possèdent les significations définies et X représente un groupe  $-\text{N} \begin{cases} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{cases}$  où

R<sub>3</sub> = H et R<sub>4</sub> possède l'une des significations définies, le procédé consiste à faire réagir un composé de la formule

5



10 dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> possèdent les significations définies, avec un isocyanate de la formule

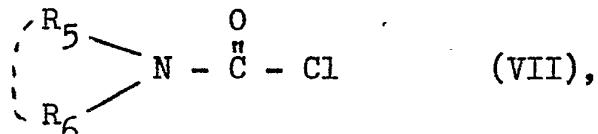


où R<sub>4</sub> possède l'une des significations définies.

Cette réaction peut être réalisée en présence  
15 de triéthylamine ou en utilisant le sel de sodium du  
pyridine-sulfamide de la formule V.

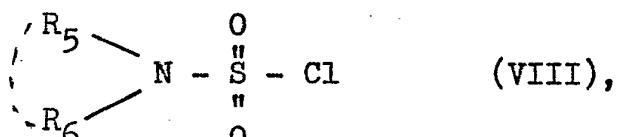
Pour la préparation d'un composé de la formule générale I, pour lequel R<sub>1</sub> est un groupe carbamoyle ou sulfamide, R<sub>2</sub> et X possédant les définitions ci-dessus, on  
20 peut employer comme composé de départ un pyridine-sulfamide de la formule V, où R<sub>1</sub> = H et R<sub>4</sub> possède l'une des significations définies, que l'on fait d'abord réagir, soit avec un chlorure de carbamoyle de la formule

25



soit avec un chlorure de sulfamide de la formule

30



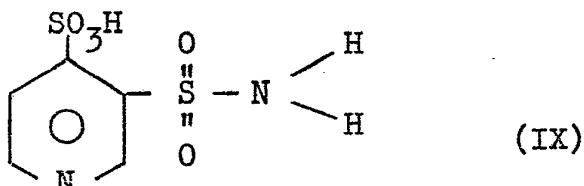
dans lesquelles R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> possèdent les significations définies, puis le composé intermédiaire formé de la formule V avec R<sub>1</sub> = groupe dialkylcarbamoyle ou dialkylsulfamoyle, avec un isocyanate de la formule VI, dans  
35 laquelle R<sub>4</sub> possède l'une des significations définies.

Pour la préparation d'un composé de la formule générale I, dans laquelle R<sub>1</sub> = H et R<sub>2</sub> désigne un groupe hétérocyclique azoté saturé, tandis que X représente un

groupe de la formule  $-N \begin{array}{l} R_3 \\ | \\ R_4 \end{array}$  où  $R_3 = H$  et  $R_4$  possède

l'une des significations définies, on fait réagir l'acide 3-sulfamide-pyridine-3-sulfonique de la formule

5



10 d'abord avec une N-amino-amine hétérocyclique saturée telle que la 1-amino-pipéridine, puis le composé intermédiaire formé, de la formule V avec  $R_1 = H$  et  $R_2 =$  groupe hétérocyclique azoté saturé, avec un isocyanate de la formule VI, dans laquelle  $R_4$  possède l'une des significations définies.

15

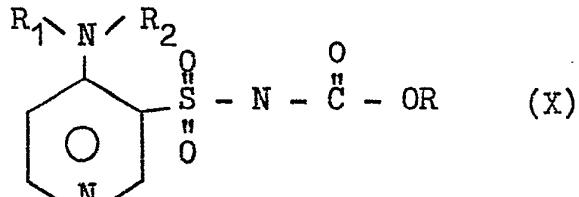
#### Deuxième procédé

Pour la préparation d'un composé de la formule générale I, pour lequel  $R_1$  et  $R_2$  possèdent les significations définies et X représente un groupe  $-N \begin{array}{l} R_3 \\ | \\ R_4 \end{array}$ , où

20

$R_3$  et  $R_4$  possèdent les significations définies, on fait réagir un composé de la formule

25



30

dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  possèdent les significations définies et R désigne un radical alkyle, c'est-à-dire un composé de la formule I avec X = radical alcoxy, avec une amine de la formule



35

Cette réaction est de préférence réalisée en faisant réagir le pyridine-sulfonylcarbamate de la formule X avec un excès de l'amine de la formule XI dans un solvant organique, en particulier le toluène ou le chloroforme,

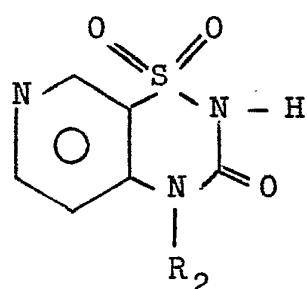
et en présence d'un tamis moléculaire de 4 A, soit à la température de reflux du solvant ou à une température plus élevée dans un autoclave.

Troisième procédé

- 5 Pour la préparation d'un composé de la formule générale I, dans laquelle  $R_1$  désigne un groupe carbamoyle ou un groupe sulfamido,  $R_2$  possède les significations définies et X représente un groupe  $-\text{N} \begin{cases} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{cases}$ , dans lequel
- 10  $R_3$  et  $R_4$  possèdent les significations définies, le procédé consiste à faire réagir une pyridine-sulfonylurée de la formule I, dans laquelle  $R_1 = \text{H}$  et  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  possèdent les significations définies, avec un chlorure de carbamoyle de la formule VII ou avec un chlorure de sulfamide de
- 15 la formule VIII.

Quatrième procédé

- Pour la préparation d'un composé de la formule générale I, dans laquelle  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2$  possède les significations définies et X désigne un groupe de la formule
- 20  $-\text{N} \begin{cases} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{cases}$ , dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  possèdent les significations définies, le procédé consiste à faire réagir un 1,1-dioxyde de 3-oxo-3,4-dihydro-1,2,4-pyrido[4,3-e]7-thiadiazine, de la formule
- 25



(XIII)

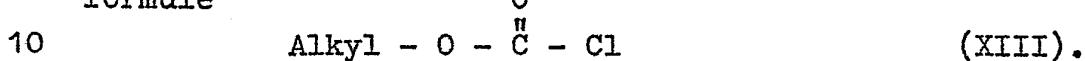
- 30 dans laquelle  $R_2$  possède l'une des significations définies, avec un excès d'une amine de la formule XI, dans laquelle
- 35  $R_3$  et  $R_4$  possèdent les significations définies.

Cette réaction est de préférence effectuée dans un solvant organique, en particulier le toluène,

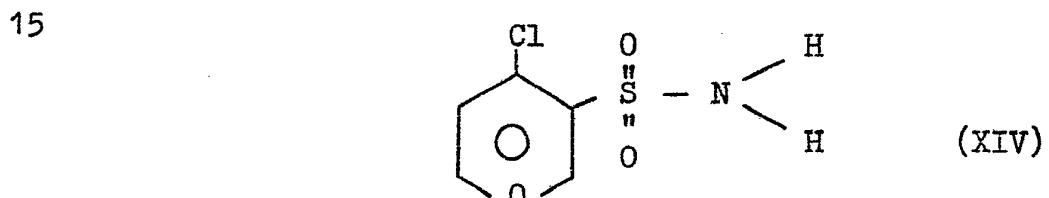
et à la température de reflux du milieu réactionnel.

Cinquième procédé

Pour la préparation d'un composé de la formule générale I, dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> possèdent les significations définies et X représente un radical alcoxy, le procédé consiste à faire réagir un composé de la formule générale V, dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> possèdent les significations définies, avec un chloroformiate d'alkyle de la formule



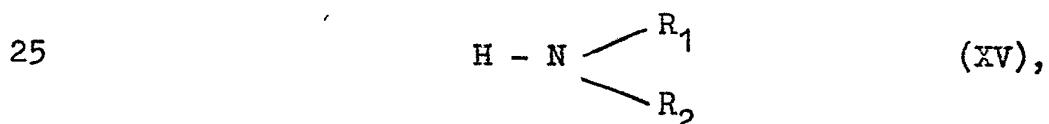
Les 4-amino-3-sulfamido-pyridines de la formule V, employées comme composés de départ dans le premier et le cinquième procédés, peuvent être préparées à partir de la 3-sulfamido-4-chloro-pyridine de la formule



20 par l'un des modes opératoires ci-après.

Mode opératoire A

On fait réagir la 3-sulfamido-4-chloro-pyridine avec un excès d'une amine de la formule



dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> possèdent les significations définies, dans un solvant approprié, tel que l'éthanol, l'isopropanol et le propylène-glycol, à la température de reflux du mélange réactionnel, ou dans un autoclave à 30 140°C en employant l'éthanol comme solvant.

Mode opératoire B

On fait réagir la 3-sulfamido-4-chloro-pyridine et un excès d'une amine de la formule XV, dans 35 laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> possèdent les significations définies, en chauffant le mélange des deux réactifs à son point de fusion.

Les composés de la formule générale I se sont avérés posséder des propriétés diurétiques intéressantes. Ces propriétés ont été étudiées à l'aide de la procédure décrite ci-après.

5 Des lots de trois rats, d'un poids de 150 à 200 g, sont constitués au hasard, les animaux de chaque lot recevant un traitement identique. Le composé à examiner est administré par gavage gastrique à une dose de 50 mg/kg sous forme d'une solution ou d'une suspension  
10 aqueuse, contenant 0,45% de méthylcellulose (une substance mucilagineuse inerte) ; aux animaux témoins, on administre le véhicule aqueux en tant que placebo.

A tous les animaux, on administre simultanément 25 ml/kg de solution physiologique par injection sous-  
15 cutanée.

Les animaux constituant un lot sont enfermés dans la même cage et leurs urines sont récoltées pendant 4 heures. L'élimination urinaire ou diurèse est exprimée en ml/kg de poids des animaux et la comparaison du volume  
20 éliminé par les animaux traités avec celui des animaux témoins permet d'estimer l'action diurétique des composés examinés. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-après.

25

30

35

TABLEAU I  
Résultats pharmacologiques

Composé de l'exemple	Numéro de code	Diurèse ml/kg/4h
5	41	C 2947 112
	4	C 2810 87
	20	C 861 109
	36	L 959 86
	76	C 2785 86
10	77	C 2862 94
	3	C 2838 104
	48	C 2855 95
	27	C 882 89
	10	C 2744 96
15	55	C 2770 88
	56	C 2776 87
	5	L 730 98
	26	L 934 85
	68	C 2963 111
20	69	C 2970 123
	79	C 2973 128
	71	C 2721 92
	72	C 2982 111
	73	C 2983 111
25	39	L 957 87
	22	L 888 98
	38	L 961 86
	31	L 918 89

L'invention concerne par conséquent également des compositions pharmaceutiques, contenant en tant qu' ingrédient actif au moins un composé de la formule générale I, ou un sel d'addition d'un tel composé avec l'acide chlorhydrique ou nitrique, ou avec l'hydroxyde de sodium ou de potassium, mélangé à un véhicule ou support physiologiquement acceptable.

Les composés de l'invention peuvent être administrés sous forme de dragées, de comprimés, de capsules, de suppositoires ou de solutions à injecter,

la posologie journalière se situant entre 5 et 50 mg de composé actif.

La préparation des composés de la formule générale I est illustrée par les exemples ci-après.

5       Exemple 1

Préparation de la 3-isopropylcarbamoyl-sulfamido-4-(3-méthylbenzyl)-amino-pyridine (Formule I :

R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = 3-méthylbenzyle; R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = isopropyle)  
(C 2996)

10      A. Préparation de la 3-sulfamido-4-(3-méthylbenzyl)-amino-pyridine

Le mélange de 0,01 mole de 3-sulfamido-4-chloro-pyridine, de 0,02 mole de 3-méthylbenzylamine et de 50 ml d'éthanol anhydre est chauffé pendant 9 heures à 15 la température de reflux. Après élimination de l'éthanol par distillation, le résidu est repris dans un excès d'hydroxyde de sodium dilué et l'amine en excès est extraite à l'aide d'éther.

La solution aqueuse est ensuite décolorée par 20 un traitement au charbon actif et filtrée, le filtrat étant neutralisé par l'acide acétique, le précipité formé séparé par filtration et purifié par recristallisation dans un mélange d'eau et d'acétone.

Les cristaux obtenus, de couleur brun clair, 25 possèdent un point de fusion de 184-186°C.

B. Préparation de la 3-isopropylcarbamoyl-sulfamido-4-(3-méthylbenzyl)-amino-pyridine (premier procédé suivant l'invention)

On fait réagir 0,01 mole de 3-sulfamido-4-(3-méthylbenzyl)-amino-pyridine et 0,015 mole d'isocyanate d'isopropyle en présence de 0,02 mole de triéthylamine et de 20 ml de dichlorométhane pendant 20 heures à la température ordinaire.

Après évaporation sous vide, le résidu est 35 repris dans un excès de carbonate de sodium en solution diluée et après filtration, le filtrat est acidifié par l'acide acétique.

Le précipité formé est séparé par filtration et lavé à plusieurs reprises avec de l'eau refroidie à la température de la glace.

On obtient le composé indiqué en tête sous  
5 forme d'une poudre blanche, d'un point de fusion de  
147-149°C.

Cette réaction peut également être réalisée en l'absence d'un solvant par chauffage des réactifs sur un bain marie.

10           Exemple 2

Préparation du nitrate de 3-isopropylcarbamoyl-sulfamido-4-pentylamino-pyridine (Formule I : R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub> ; R<sub>3</sub> = H ; R<sub>4</sub> = isopropyle) (premier procédé suivant l'invention) - L 880 -

15           En agitant, on fait réagir 0,01 mole du sel de sodium de la 3-sulfamido-4-pentylamino-pyridine avec 0,015 mole d'isocyanate d'isopropyle dans un mélange 3:2 d'eau et d'acétone jusqu'à disparition de l'odeur âcre de l'isocyanate. La solution ou suspension hydro-acétonique  
20          est ensuite traitée avec un excès d'acide nitrique concentré. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé avec de l'eau refroidie à la température de la glace et recristallisé dans de l'eau contenant quelques gouttes d'acide nitrique. Le produit cristallisé possède un point de  
25          fusion de 156-158°C.

Exemple 3

Préparation de la 3-(N-butyl-N-méthyl)-carbamoylsulfamido-4-(3-méthylphényle)-amino-pyridine

(Formule I : R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = 3-méthylphényle ; R<sub>3</sub> = méthyle ;  
30          R<sub>4</sub> = butyle) (Deuxième procédé suivant l'invention)  
- C 2838 -

On fait réagir pendant quelques heures 5 millimoles de l'éthylcarbamate de 3-aminosulfonyl-4-(3-méthyl phényle)-amino-pyridine avec 25 millimoles de N-méthyl,  
35          N-butyl-amine, dans 30 ml de toluène anhydre en présence d'un tamis moléculaire de 4 Å. Après élimination du toluène par distillation, le résidu est repris dans un

excès d'hydroxyde de sodium en solution diluée et l'amine en excès est extraite par de l'éther.

La solution aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique dilué, le produit précipité est purifié 5 par un traitement à l'hydrogénocarbonate de sodium et reprécipité par addition d'acide.

Le composé indiqué en tête possède un point de fusion de 134-136°C.

Exemple 4

10 Préparation de la 3-(N-isopropyl-N-benzyl)-carbamoylsulfamido-4-(3-méthylphényle)-amino-pyridine

(Formule I : R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = 3-méthylphényle ; R<sub>3</sub> = isopropyle ; R<sub>4</sub> = benzyle) (Deuxième procédé suivant l'invention)

- C 2810 -

15 Le mélange de 5 millimoles d'éthyl-carbamate de 3-aminosulfonyl-4-(3-méthylphényle)-amino-pyridine et de 25 millimoles d'isopropylbenzyl-amine dans du toluène ou du chloroforme anhydre est chauffé pendant 20 heures dans l'autoclave à 100°C en présence d'un tamis moléculaire 20 de 4 Å .

Isolé, purifié et cristallisé comme décrit à l'exemple 3, le composé indiqué en tête possède un point de fusion de 140-142°C.

Exemple 5

25 Préparation de la 3-éthylcarbamoylsulfamido-4-/N-(3-chlorophényle),N-(diéthylcarbamoyl)7-amino-pyridine (Formule I : R<sub>1</sub> = diéthylcarbamoyl ; R<sub>2</sub> = 3-chlorophényle ; R<sub>3</sub> = hydrogène ; R<sub>4</sub> = éthyle) - L 730 -

A. Préparation de la 3-sulfamido-4-/N-(3-chlorophényle),N-(diéthylcarbamoyl)7-amino-pyridine 30 (troisième procédé suivant l'invention)

Le mélange de 0,01 mole de 3-sulfamido-4-(3-chlorophényle)-amino-pyridine, de 0,03 mole de chlorure de diéthylcarbamoyle et de 5 ml de triéthylamine est 35 chauffé jusqu'à la formation d'une suspension épaisse, qui est maintenue dans cet état pendant 10 minutes. Après addition de 50 ml d'un mélange 1:3 d'alcool et d'eau, on

amène à un pH alcalin franc par addition d'ammoniac et on laisse cristalliser, filtre le produit cristallisé et le lave à l'ammoniac dilué, puis à l'eau.

Par recristallisation dans de l'alcool dilué,  
5 on obtient le composé indiqué en tête, d'un point de fusion de 143-144°C.

B. Préparation de la 3-éthylcarbamoylsulfamido-4-/N-(3-chlorophényle),N-(diéthylcarbamoyl)7-amino-pyridine (premier procédé suivant l'invention)

10 On fait réagir la 3-sulfamido-4-/3-chlorophényle,N-(diéthylcarbamoyl)7-amino-pyridine avec 2 à 3 fois la quantité théorique d'isocyanate d'éthyle en présence de triéthylamine en excès en chauffant le mélange sur un bain marie.

15 Après liquéfaction complète des partenaires de la réaction, on dissous dans de l'alcool et ajoute un excès d'eau. Après addition de quelques ml d'ammoniac et de charbon actif, on agite le mélange pendant quelques minutes, filtre et neutralise le filtrat à un pH de 5 à 6.

20 Par lavage à l'eau du précipité, on obtient le composé indiqué en tête, d'un point de fusion de 168-169°C.

Exemple 6

Préparation de la 3-isopropylcarbamoylsulfamido-4-/N-(3-trifluorométhylphényle),N-(diéthylcarbamoyl)7-amino-pyridine (Formule I : R<sub>1</sub> = diéthylcarbamoyl ; R<sub>2</sub> = 3-trifluorométhylphényle ; R<sub>3</sub> = H ; R<sub>4</sub> = isopropyle)  
- L 740 -

Ce composé est obtenu par le mode opératoire de l'exemple 5, en remplaçant la 3-sulfamido-4-(3-chlorophényle)-amino-pyridine par la 3-sulfamido-4-(3-trifluorométhylphényle)-amino-pyridine et l'isocyanate d'éthyle par l'isocyanate d'isopropyle.

Après purification, le composé obtenu possède  
35 un point de fusion de 148-150°C.

Exemple 7

Préparation de la 3-isopropylcarbamoylsulfamido-4-/N-(3-méthylphényl),N-(diéthylcarbamoyl)7-amino-pyridine  
(Formule I : R<sub>1</sub> = diéthylcarbamoyle ; R<sub>2</sub> = 3-méthylphényle ;  
5 R<sub>3</sub> = H ; R<sub>4</sub> = isopropyle) (troisième procédé suivant  
l'invention) - C 2932 -

On fait réagir 0,01 mole du sel de sodium de la 3-isopropylcarbamoyl-sulfamido-4-(3-méthylphényl)-amino-pyridine pendant 48 heures à la température ordinaire  
10 avec 0,01 mole de chlorure de diéthylcarbamoyle dans le diméthylformamide. En versant le mélange réactionnel sur de la glace, on obtient un précipité, qui est filtré et purifié par recristallisation dans l'isopropanol. Le composé indiqué en tête obtenu possède un point de fusion  
15 de 157-158°C.

Exemple 8

Préparation de la 3-isopropylcarbamoylsulfamido-4-/N-(3-méthylphényl),N-(1-pipéridinosulfonyl)7-amino-pyridine (Formule I : R<sub>1</sub> = pipéridinosulfonyle ; R<sub>2</sub> =  
20 3-méthylphényle ; R<sub>3</sub> = H ; R<sub>4</sub> = isopropyle) - C 2975 -

Ce composé est obtenu par le mode opératoire de l'exemple 7, en remplaçant le chlorure de diéthylamino-carbamoyle par le chlorure de 1-pipéridino-sulfonyle.  
Ce composé se décompose à 108°C.

25 Exemple 9

Préparation de la 3-isopropylcarbamoylsulfamido-4-(1-pipéridino)amino-pyridine (Formule I : R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = 1-pipéridino ; R<sub>3</sub> = H ; R<sub>4</sub> = isopropyle) - L 944 -  
A. Préparation de la 3-sulfamido-4-(1-pipéridino)-amino-pyridine

30 On chauffe 0,02 mole d'acide 3-sulfamido-pyridine-4-sulfonique pendant 2 heures à la température de reflux avec 0,06 mole de 1-amino-pipéridine dans 6 ml d'eau. Après dilution du mélange réactionnel, le refroidissement provoque la cristallisation du composé, qui est séparé par filtration, lavé à l'eau et séché ; son point de fusion est de 225-227°C.

B. Préparation de la 3-isopropylcarbamoyl-sulfamido-4-(1-pipéridino)-amino-pyridine (Premier procédé suivant l'invention)

Sur un bain marie bouillant, on chauffe pendant  
5 5 heures à la température de reflux 0,01 mole de 3-sulfamido-4-(1-pipéridino)-amino-pyridine avec 3 fois la proportion théorique d'isocyanate d'isopropyle et un excès de triéthylamine. On obtient un liquide sirupeux, qui est repris dans une quantité suffisante de carbonate de sodium  
10 en solution diluée et un petit volume d'alcool pour assurer la dissolution complète.

Le pH de la solution est ensuite ajusté entre 3 et 4 et le précipité formé est séparé par filtration, lavé avec un volume réduit d'eau, purifié dans l'hydrogénocarbonate de sodium et précipité par addition d'un acide.  
15

Après séparation du précipité par filtration, lavage à l'eau et séchage, le composé possède un point de fusion de 240-241°C.

Exemple 10

20 Préparation de la 3-(N-tétraméthylène)-carbamoylsulfamido-4-(3-méthylphényle)-amino-pyridine

(Formule I : R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = 3-méthylphényle ; R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) - C 2744 -

A. En appliquant le quatrième procédé suivant  
25 l'invention, on chauffe pendant 45 heures à la température de reflux le mélange de 5 millimoles de 1,1-dioxyde de 3-oxo-4-(3-méthylphényle)-3,4-dihydro-1,2,4-pyrido[4,3-27-thiadiazine et de 25 millimoles de pyrrolidine dans le toluène.

30 Après élimination du toluène par distillation, on reprend le résidu dans de l'eau et on acidifie par de l'acide chlorhydrique dilué. Le précipité formé est purifié dans de l'hydrogénocarbonate de sodium et reprécipité par addition d'acide. Le composé obtenu possède  
35 un point de fusion de 158-160°C.

B. En appliquant le deuxième procédé suivant l'invention, on obtient le composé indiqué en tête en

faisant réagir l'éthyl-carbamate de la 3-aminosulfonyl-4-(3-méthylphényl)-amino-pyridine suivant le mode opératoire de l'exemple 3 avec la pyrrolidine en présence d'un tamis moléculaire.

5           Exemple 11

Préparation de la 3-(N-furfuryl)-carbamoyl-sulfamido-4-(3-méthylphényl)-amino-pyridine (Formule I :

R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = 3-méthylphényle ; R<sub>3</sub> = hydrogène ; R<sub>4</sub> = furfuryle) - C 2754 -

10           A. En appliquant le quatrième procédé suivant l'invention, on prépare ce composé en faisant réagir le 1,1-dioxyde de 3-oxo-4-(3-méthylphényl)-3,4-dihydro-1,2,4-pyrido[4,3-e]7-thiadiazine par le mode opératoire de l'exemple 10A avec la furfuryl-amine ; le composé obtenu  
15 possède un point de fusion de 157-158°C.

B. En appliquant le deuxième procédé suivant l'invention, ce composé est obtenu en faisant réagir l'éthyl-carbamate de la 3-aminosulfonyl-4-(3-méthylphényl)-amino-pyridine suivant le mode opératoire de l'exemple 3  
20 avec la furfuryl-amine en présence d'un tamis moléculaire.

Exemple 12

Préparation de l'éthylcarbamate de 3-amino-sulfonyl-4-(N-benzyl,N-éthyl)-amino-pyridine (Formule I :

R<sub>1</sub> = éthyle ; R<sub>2</sub> = benzyle ; X = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) - C 2938 -

25           A. Préparation de la 3-sulfamido-4-(N-benzyl,N-éthyl)-amino-pyridine

Le mélange de 0,01 mole de 3-sulfamido-4-chloro-pyridine et de 0,02 mole de N-éthyl,N-benzylamine est chauffé progressivement, en l'espace de 15 minutes, 30 jusqu'à 125°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est repris dans un excès d'hydroxyde de sodium en solution diluée, l'amine en excès est extraite par l'éther, la solution aqueuse est décolorée par un traitement au charbon actif et filtrée. La neutralisation du 35 filtrat par l'acide acétique conduit à la formation d'un précipité, qui est séparé par filtration et purifié par recristallisation dans le benzène. Le composé obtenu

possède un point de fusion de 150-152°C.

B. Préparation de l'éthyl-carbamate de 3-aminosulfonyl-4-(N-benzyl,N-éthyl)-amino-pyridine  
(cinquième procédé suivant l'invention)

5 On fait réagir pendant 8 heures à la température ordinaire 0,01 mole de 3-sulfamido-4-(N-benzyl,N-éthyl)-amino-pyridine sous forme du sel de sodium avec 11 millimoles de chloroformiate d'éthyle dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre. Après élimination du tétrahydrofurane par distillation, le composé obtenu est purifié par cristallisation dans de l'éthanol aqueux. Le composé purifié possède un point de décomposition de 199°C.

Exemples 13 à 23

Les composés repris dans le tableau II sont 15 préparés par le mode opératoire de l'exemple 1.

Exemples 24 à 39

Les composés repris dans le tableau III sont préparés par le mode opératoire de l'exemple 2.

Exemples 40 à 75

20 Les composés repris dans le tableau IV sont préparés par le mode opératoire de l'exemple 3.

Exemples 76 à 83

Les composés repris dans le tableau V sont préparés par le mode opératoire de l'exemple 4.

25 Exemples 84 à 94

Les composés repris dans le tableau VI sont préparés par le mode opératoire de l'exemple 12.

30

35

TABLEAU III.

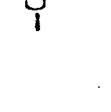
Exemple no.	Numéro de code	Composé de formule I : R <sub>1</sub> = hydrogène ; X = N < H			Point de fusion (°C)
		R <sub>2</sub>	C1	R <sub>4</sub>	
13	C 2995	-CH <sub>2</sub> -		-CH < CH <sub>3</sub>	140-142
14	C 2864	-CH <sub>2</sub> -		-CH < CH <sub>3</sub>	146-148
15	C 2929	-CH < C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		-CH < CH <sub>3</sub>	135
16	C 2905	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		-CH < CH <sub>3</sub>	133-135
17	C 2933			-CH < CH <sub>3</sub>	100-103
18	C 2921			-CH < CH <sub>3</sub>	168-170
19	C 2914	-CH <sub>2</sub> -		-CH < CH <sub>3</sub>	88-90
20	L 861			-CH < CH <sub>3</sub>	185-187

TABLEAU III (suite)

Exemple n°	Numéro de code	Composé de formule I : $\text{R}_1-\text{N}(\text{H})-\text{R}_4$	Point de fusion (°C)
		$\text{R}_2$	$\text{R}_4$
21	L 886	$-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 139-141
22	L 930	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 182-184
23	L 933	$-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 128-130

TABLEAU III

Exemple n°	Numéro de code	Composé de formule I : $\text{X} = \text{H}$		Point de fusion ( $^{\circ}\text{C}$ )
		R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	
24	L 882		$-\text{CH}_3 < \text{CH}_3$	182-184 nitrate
25	L 884	$-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3 < \text{CH}_3$	163-165 nitrate
26	L 890	$\text{CH}_3-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3 < \text{CH}_3$	156-157 nitrate
27	L 915	$-\text{CH}_3 < \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	$\text{CH}_3 < \text{CH}_3$	174-176 nitrate
28	L 918	$-\text{CH}_3 < \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CH}_3 < \text{CH}_3$	113-115 nitrate
29	L 931	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3 < \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	160-162 nitrate

TABLEAU III (suite)

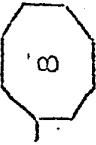
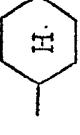
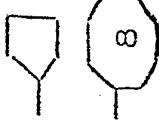
Exemple n°	Numéro de code	Composé de formule I : R <sub>1</sub> = hydrogène; X = N<sup>H</sup>—R <sub>4</sub>		Point de fusion (°C)
		R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	
30	L 932	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —O—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—CH<sup>H</sup>—CH <sub>3</sub>	153—155 nitrate
31	L 936	—CH <sub>2</sub> —CH=CH <sub>2</sub>	—CH<sup>H</sup>—CH <sub>3</sub>	158—160 nitrate
32	L 941		—CH<sup>H</sup>—CH <sub>3</sub>	161—162 nitrate
33	L 959		—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	180—182 nitrate
34	L 960		—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	186—188 nitrate
35	L 961		—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	155—157 nitrate
36	L 957	—CH <sub>2</sub> —C≡CH	—CH<sup>H</sup>—CH <sub>3</sub>	160—161 nitrate

TABLEAU III (suite)

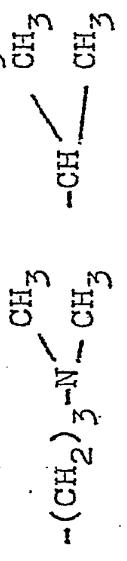
Exemple n°	Numéro de code	Composé de formule I : R <sub>1</sub> = hydrogène ; X = N<sup>H</sup>—R <sub>4</sub>	Point de fusion (°C)
	R <sub>2</sub>		
37	L 888		163-165 nitrate
38	L 919		21 110-112 nitrate
39	L 934		161-163

TABLEAU IV

Exemple no.	Numéro de code	Composé de formule I : $X = N \leftarrow \begin{array}{c} R_3 \\   \\ R_4 \end{array} \right)$	Point de fusion ( $^{\circ}\text{C}$ )
40	C 2927	$R_1 = H$ $R_2 = -C_4\text{H}_9$ $N \leftarrow \begin{array}{c} R_3 \\   \\ R_4 \end{array} \right) = -N \leftarrow \begin{array}{c} R_3 \\   \\ R_4 \end{array} \right)$	170-172
41	C 2947	$R_1 = H$ $R_2 = -\text{cyclohexyl}$ $N \leftarrow \begin{array}{c} R_3 \\   \\ R_4 \end{array} \right) = -N \leftarrow \begin{array}{c} R_3 \\   \\ R_4 \end{array} \right)$	166-169
42	C 2930	$R_1 = C_2\text{H}_5$ $R_2 = -C_4\text{H}_9$ $N \leftarrow \begin{array}{c} R_3 \\   \\ R_4 \end{array} \right) = -N \leftarrow \begin{array}{c} R_3 \\   \\ R_4 \end{array} \right)$	187-189
43	C 2974	$R_1 = C_6\text{H}_{11}$ $R_2 = \text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ $N \leftarrow \begin{array}{c} R_3 \\   \\ R_4 \end{array} \right) = -N \leftarrow \begin{array}{c} R_3 \\   \\ R_4 \end{array} \right)$	195-197
44	C 2925	$R_1 = C_4\text{H}_9$ $R_2 = -C_4\text{H}_9$ $N \leftarrow \begin{array}{c} R_3 \\   \\ R_4 \end{array} \right) = -N \leftarrow \begin{array}{c} R_3 \\   \\ R_4 \end{array} \right)$	208-210
45	C 2939	$R_1 = H$ $R_2 = \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $N \leftarrow \begin{array}{c} R_3 \\   \\ R_4 \end{array} \right) = -N \leftarrow \begin{array}{c} R_3 \\   \\ R_4 \end{array} \right)$	196-198
46	C 2942	$R_1 = C_2\text{H}_5$ $R_2 = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $N \leftarrow \begin{array}{c} R_3 \\   \\ R_4 \end{array} \right) = -N \leftarrow \begin{array}{c} R_3 \\   \\ R_4 \end{array} \right)$	148-150
47	C 3008	$N \leftarrow \begin{array}{c} R_1 \\   \\ R_2 \end{array} \right)$ $= -N \leftarrow \begin{array}{c} R_3 \\   \\ R_4 \end{array} \right)$	181-183

TABLEAU IV (suite)

Exemple n°	Numéro de code	Composé de formule I :			Point de fusion (°C)
		$R_1 = H$	$R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{---} \end{array}$	$R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$	
48	C 2855	$R_1 = H$	$R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{---} \end{array}$	$R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$	$R_4 = \text{C}_4\text{H}_9$ 133-135
49	C 2836	$R_1 = H$	$R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{---} \end{array}$	$R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$	$R_4 = \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{OH}$ 137-139
50	C 2825	$R_1 = H$	$R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{---} \end{array}$	$R_3 = H$	$R_4 = -\text{CH} \begin{array}{l} / \\ \backslash \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ 125-127
51	C 2795	$R_1 = H$	$R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{---} \end{array}$	$R_3 = H$	$R_4 = -\text{CH} \begin{array}{l} / \\ \backslash \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ 193-194
52	C 2773	$R_1 = H$	$R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{---} \end{array}$	$R_3 = -\text{CH}_2\text{---CH=CH}_2$	$R_4 = -\text{CH}_2\text{---CH=CH}_2$ 138-140
53	C 2788	$R_1 = H$	$R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{---} \end{array}$	$R_3 = H$	$R_4 = -\text{CH}_2\text{---C}\equiv\text{CH}$ 175-176
54	C 2834	$R_1 = H$	$R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{---} \end{array}$	$R_3 = \text{CH}_3$	$R_4 = -\text{CH}_2\text{---}$ 
55	C 2770	$R_1 = H$	$R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{---} \end{array}$	$R_3 = \text{N} \begin{array}{l} / \\ \backslash \\ \text{R}_3 \\ \text{---} \\ \text{R}_4 \end{array}$	$R_4 = -\text{N} \begin{array}{l} / \\ \backslash \\ \text{R}_3 \\ \text{---} \\ \text{R}_4 \end{array}$ 149-151

TABLEAU IV (suite)

Exemple	Numéro de code no.	Composé de formule I : $X = N \begin{array}{c} R_3 \\ \diagup \\ R_4 \end{array}$	Point de fusion (°C)
56	C 2776	$R_1 = H$ $R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array}$	155-158
57	C 2777	$R_1 = H$ $R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array}$	123-125
58	C 2782	$R_1 = H$ $R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array}$	141-143
59	C 2784	$R_1 = H$ $R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array}$	161-163
60	C 2774	$R_1 = H$ $R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array}$	163-165
61	C 2791	$R_1 = H$ $R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array}$	120-122
62	C 2796	$R_1 = H$ $R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array}$	176-178
63	C 2867	$R_1 = H$ $R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array}$	156-158
64	C 2843	$R_1 = H$ $R_2 = \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array}$	162-164

TABLEAU IV (suite)

Exemple no.	Numéro de code	Composé de formule I :			Point de fusion (°C)
		$R_1 = H$	$R_2 = -\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	$R_3 = H$	
X	$\text{N} \leftarrow \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{array}$	$\text{N} \leftarrow \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array}$	$\text{R}_4 =$	165-168	
65	C 2857	$R_1 = H$	$R_2 = -\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	$\text{N} \leftarrow \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{array}$	181 dichlorhydrate
66	C 2853	$R_1 = H$	$R_2 = -\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	$\text{N} \leftarrow \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array}$	129-131
67	C 2979	$R_1 = H$	$R_2 = -\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	$\text{N} \leftarrow \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{array}$	25
68	C 2963	$R_1 = H$	$R_2 = -\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	$\text{N} \leftarrow \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{array}$	165-167
69	C 2970	$R_1 = H$	$R_2 = -\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	$\text{N} \leftarrow \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array}$	150-152
70	C 2732	$R_1 = H$	$R_2 = -\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$	$\text{N} \leftarrow \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{array}$	160-162
71	C 2721	$R_1 = H$	$R_2 = -\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$	$\text{N} \leftarrow \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array}$	142-144

TABLEAU IV (suite)

Exemple n°	Numéro de code	Composé de formule I :		Point de fusion (°C)
		$X = N \begin{array}{l} \diagup \\ R_3 \\ \diagdown \end{array} R_4$	$X = N \begin{array}{l} \diagup \\ R_3' \\ \diagdown \end{array} R_4'$	
72	C 2982	$R_1 = H$	$R_2 = - \begin{array}{c} CH_3 \\   \\ O \\    \\ O \end{array}$	$N \begin{array}{l} \diagup \\ R_3 \\ \diagdown \end{array} R_4$ = $-N \begin{array}{l} \diagup \\ CH_3 \\ \diagdown \end{array} R_4$ 158-159
73	C 2983	$R_1 = H$	$R_2 = - \begin{array}{c} CH_3 \\   \\ O \\    \\ O \end{array}$	$N \begin{array}{l} \diagup \\ R_3 \\ \diagdown \end{array} R_4$ = $-N \begin{array}{l} \diagup \\ CH_3 \\ \diagdown \end{array} R_4$ 130-132
74	C 2998	$R_1 = CH_3$	$R_2 = -CH_2-C \equiv CH$	$N \begin{array}{l} \diagup \\ R_3 \\ \diagdown \end{array} R_4$ = $-N \begin{array}{l} \diagup \\ CH_3 \\ \diagdown \end{array} R_4$ 184-186
75	C 2999	$R_1 = H$	$R_2 = - \begin{array}{c} CH_3 \\   \\ O \\    \\ O \end{array}$	$N \begin{array}{l} \diagup \\ R_3 \\ \diagdown \end{array} R_4$ = $-N \begin{array}{l} \diagup \\ CH_3 \\ \diagdown \end{array} R_4$ Cl 148-151

TABLEAU V

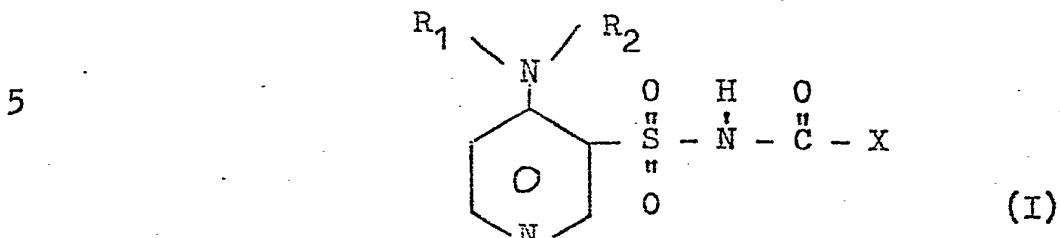
Exemple n°	Numéro de code	Composé de formule I :				Point de fusion (°C)
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	
76	C 2785	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	165-166
77	C 2862	H		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	144-146
78	C 2869	H		C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	131-133
79	C 2973	H		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	141-143
80	C 2896	H		C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	124-126
81	C 2942	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -	N< <sup>R3</sup> <sub>R4'</sub> -	-N	148-150
82	C 2863	H		H	-CH <sub>2</sub>	162-163
83	C 2850	H		N< <sup>R3</sup> <sub>R4'</sub> =	N	149-151

TABLEAU VII

Exemple n°	Numéro de code	Composé de formule I :		Point de fusion (°C)
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	
84	C 2919	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	143-145
85	C 2924	H	cyclohexane	184-185
86	C 2926	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	204-206
87	C 2967	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	186-188
88	C 2920	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	194-196
89	C 2934	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	153 (déc)
90	C 2941	N<sub>R</sub> <sup>1</sup> ><sub>R</sub> <sup>2</sup> >	= N<sub>C</sub> <sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>	184-186
91	C 2667	H	-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl	148-150
92	C 2960	H	-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CF <sub>3</sub>	155-157
93	C 2673	H	CH <sub>2</sub> -C≡CH	147-149
94	C 2953	CH <sub>3</sub>		204-206

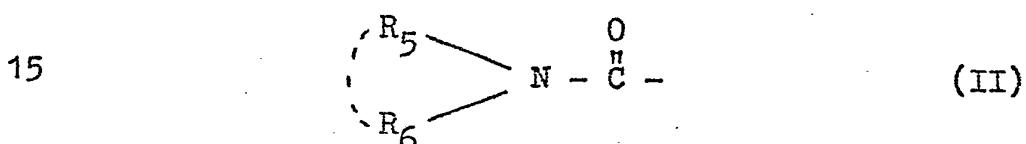
REVENDICATIONS

1. Composés de la formule générale

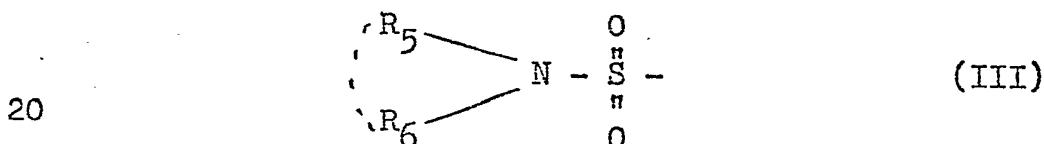


10 dans laquelle

R<sub>1</sub> désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée, un groupe cycloalkyle, un groupe carbamoyle de la formule



ou un groupe sulfamide de la formule



dans lesquelles R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent chacun un radical alkyle ou forment avec l'atome d'azote adjacent un groupe hétérocyclique saturé ;

25 R<sub>2</sub> représente un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée, un groupe haloalkyle, cycloalkyle, alcényle, alcynyle, hydroxyalkyle ou alcooxyalkyle, un groupe phényle ou phénylalkyle éventuellement substitué, un groupe diphenylméthyle, isobornyle, furfuryle ou tétrahydrofurfuryle, un groupe dialkylaminoalkyle à radicaux alkyle  
30 inférieurs ou un groupe hétérocyclique saturé ou non ; ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment avec l'atome d'azote adjacent un groupe hétérocyclique azoté saturé, éventuellement substitué ;

35 X représente un radical alcoxy ou un groupe de la formule



dans laquelle

$R_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ou alcényle, et

5  $R_4$  un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ou un groupe alcényle, alcynyle, hydroxyalkyle, diphenylméthyle, isobornyle, furfuryle, tétrahydrofurfuryle, phénylalkyle ou un groupe hétérocyclique azoté saturé ou non, pouvant contenir un deuxième hétéro-atome,

10 ou  $R_3$  et  $R_4$  forment avec l'atome d'azote adjacent un groupe hétérocyclique azoté saturé éventuellement substitué, pouvant contenir un deuxième atome d'azote ou un autre hétéro-atome,

15 étant entendu que  $R_1$  ne peut être, ni un atome d'hydrogène, ni un radical alkyle en  $C_1$  à  $C_4$ , lorsque  $R_2$  représente un groupe phényle substitué ou non, un groupe furfuryle ou 20 un radical alkyle en  $C_1$  à  $C_4$  et X un groupe  $-N(R_3)(R_4)$ ,

avec  $R_3 = H$  et  $R_4 =$  un radical alkyle en  $C_1$  à  $C_4$  ou alcényle en  $C_1$  à  $C_3$  ;

25 ainsi que les sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables de ces composés.

2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que  $R_1$  représente un atome d'hydrogène,  $R_2$  un groupe phényle substitué et X ne représente ni un groupe alkylamino à radical alkyle en  $C_1$  à  $C_4$ , ni un groupe alcénylamino à radical alcényle en  $C_2$  à  $C_3$ .

3. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  un groupe alkyle, cycloalkyle, haloalkyle, hydroxyalkyle, 30 alcényle, alcynyle, ou dialkylaminoalkyle à radicaux alkyle inférieurs.

4. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que  $R_1$  représente un groupe dialkylcarbamoyle de la formule II et  $R_2$  un groupe phényle substitué.

35 5. Composé suivant l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que X représente un groupe dialkylamino ou un groupe hétérocyclique azoté éventuellement substitué.

6. Composé suivant l'une des revendications 3 et 4, caractérisé en ce que X représente un groupe alkyl-amino.

7. Composition pharmaceutique, contenant comme ingrédient actif au moins un composé de la formule générale I, telle que définie dans la revendication 1, ou un sel d'addition d'un acide physiologiquement acceptable d'un tel composé, dans un véhicule ou support physiologiquement acceptable.

10

15

20

25

30

35