



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8400774**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Pyridylaminoetheenderivaten, werkwijze voor de bereiding ervan alsmede de toepassing ervan op het gebied van de farmacie.**
- ⑤1 Int.Cl.³: C07D 213/74, C07D 401/04, A61K 31/44.
- ⑦1 Aanvrager: May & Baker Limited te Dagenham, Groot-Brittannië.
- ⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 8400774.
- ②2 Ingediend 9 maart 1984.
- ③2 Voorrang vanaf 11 maart 1983.
- ③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8306755 .
- ⑥2 - -

- ④3 Ter inzage gelegd 1 oktober 1984.

De aan dit blad gehechte afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en) bevat afwijkingen ten opzichte van de oorspronkelijk ingediende stukken; deze laatste kunnen bij de Octrooiraad op verzoek worden ingezien.

Pyridylaminoetheenderivaten, werkwijze voor de bereiding ervan alsmede de toepassing ervan op het gebied van de farmacie.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe therapeutische pyridylaminoetheenderivaten, op een werkwijze voor de bereiding ervan, op farmaceutische samenstellingen, die deze derivaten bevatten, en op de toepassing ervan als farmaceutische preparaten.

- 5 De nieuwe pyridylaminoetheenverbindingen zijn verbindingen met de algemene formule 1, waarin R^1 een pyridylgroep voorstelt, bij voorkeur een pyrid-2-yl-groep, die al dan niet is gesubstitueerd door een of meer substituenten R^4 [die gelijk of verschillend kunnen zijn en elk een halogeenatoom
- 10 (d.w.z. fluor-, chloor-, broom- of joodatoom) of een amino-, carboxyl-, cyaan-, nitro-, hydroxyl-, formyl-, trifluormethyl-, aryl-, aryloxy-, arylthio-, benzyloxycarbonylamino-, sulfamoyl-, tetrazool-5-yl-, carbamoyl-, thiocarbamoyl-, arylcarbamoyl- of aroylgroep of een alkylgroep met een rechte of vertakte keten met 1-6 koolstofatomen, of een rechte
- 15 of vertakte keten bevattende alkoxy-, alkylthio-, alkylsulfonyl-, alkylamino-, alkylsulfamoyl- of arylalkylgroep met 1-6 koolstofatomen in de alkylketen, een rechte of vertakte keten bevattende alkanoyl-, alkoxy-carbonyl-, alkoxy-carbonylamino-, alkylcarbamoyl- of alkanoylamino-groep met 2-6 koolstofatomen, een N-benzyloxycarbonyl-N-alkylamino-
- 20 groep, waarin de alkylaminoeenheid een rechte of vertakte keten met 1-6 koolstofatomen omvat, of een dialkylsulfamoyl-, dialkylamino- of dialkylcarbamoylgroep, waarin de alkyleenheden recht of vertakt kunnen zijn en elk 1-6 koolstofatomen kunnen bevatten en met elkaar verbonden kunnen zijn onder vorming van een ring, bij voorkeur een ring met 5-9 le-
- 25 den, voorstelt] en R^2 en R^3 gelijk of verschillend kunnen zijn en elk een fenylgroep voorstellen, die al dan niet kan zijn gesubstitueerd door een of meer substituenten R^4 (zoals in het vorenstaande gedefinieerd).

- Arylgroepen en -eenheden aroylgroepen, die vallen onder de definitie van R^4 , zijn bijvoorbeeld fenyl- of benzoylgroepen, die een of
- 30 meer substituenten bevatten, bijvoorbeeld substituenten zoals zijn opgesomd bij de definitie van R^4 .

De substituenten R^4 kunnen gelijk of verschillend zijn.

- R^1 bevat bij voorkeur een pyridylgroep en een door 4 of 2 substituenten R^4 gesubstitueerde pyridylgroep of in het bijzonder door 1
- 35 substituent R^4 gesubstitueerde pyridylgroep.

R^4 omvat bij voorkeur halogeenatomen (bijv. chloor-, broom- of

8400774

joodatomen) en amino-, cyaan-, nitro-, trifluormethyl-, aryl- (bijv. fenyl), arylthio- (bijv. fenylthio), sulfamoyl-, carbamoyl-, thiocarbamoyl-, arylcarbamoyl-, (bijv. fenylcarbamoyl), alkyl- (bijv. methyl- of butyl), alkylsulfamoyl- (bijv. methylsulfamoyl), arylalkyl- (bijv. benzyl), alkoxy-carbonyl- (bijv. methoxycarbonyl), alkylcarbamoyl- (bijv. methylcarbamoyl of butylcarbamoyl), dialkylsulfamoyl- (bijv. diethylsulfamoyl), dialkylamino- (bijv. dimethylamino of piperidino) en dialkylcarbamoyl- (bijv. diethylcarbamoyl, diisopropylcarbamoyl of piperidinocarbonyl) groepen.

10 R^2 en R^3 zijn bij voorkeur ongesubstitueerde fenylgroepen en fenylgroepen, die elk zijn gesubstitueerd door een halogeenatoom (bijv. een chlooratoom) of door een alkyl- (bijv. methyl), alkoxy- (bijv. methoxy), nitro- of trifluormethylgroep.

15 Wanneer R^2 en R^3 verschillend zijn worden volgens de onderhavige beschrijving zowel de E-vorm als de Z-vorm, welke ten gevolge van geometrische isomerie worden gevormd, en mengsels ervan omvat.

Bijzonder belangrijke verbindingen met de formule 1 zijn de volgende:

- | | | |
|----|---|---|
| | 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-broompyrid-2-ylamino)etheen; | A |
| 20 | 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(pyrid-2-ylamino)-etheen; | B |
| | 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-joodpyrid-2-ylamino)etheen; | C |
| | 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-dimethylaminopyrid-2-ylamino)-etheen; | D |
| | 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-piperidinopyrid-2-ylamino)etheen; | E |
| 25 | 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-nitropyrid-2-ylamino)etheen; | F |
| | 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-butylpyrid-2-ylamino)etheen; | G |
| | 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-cyaanpyrid-2-ylamino)etheen; | H |
| | 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-methoxycarbonylpyrid-2-ylamino)-etheen; | I |
| 30 | 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-carbamoylpyrid-2-ylamino)etheen; | J |
| | 2-(5-aminopyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen; | K |
| | 2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(3-chloorfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen; | L |
| | 2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-fenylsulfonyl-1-(3-trifluormethylfenylsulfonyl)etheen; | M |
| 35 | 2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(3-nitrofenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen; | N |
| | 2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(3-methoxyfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen; | O |
| 40 | 2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(3-methylfenylsulfonyl)-1-fenyl- | |

	sulfonyletheen;	P
	2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(2-methoxyfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen;	Q
	2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(2-chloorfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen;	R
5	2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(2-methylfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen;	S
	2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1,1-bis(3-nitrofenylsulfonyl)-etheen;	T
10	2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1,1-bis(4-chloorfenylsulfonyl)-etheen;	U
	2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1,1-bis(4-methoxyfenylsulfonyl)-etheen;	V
	2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1,1-bis(4-methylfenylsulfonyl)-etheen;	W
15	2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(4-chloorfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen;	X
	2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(4-methylfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen;	Y
20	2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen;	Z
	2-(6-methyl-5-nitropyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)-etheen;	AA
	2-(4-methyl-3-nitropyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)-etheen;	BB
25	2-(2-chloorpyrid-3-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen;	CC
	1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-sulfamoylpyrid-2-ylamino)etheen;	DD
	2-(5-N,N-diethylsulfamoylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen;	EE
30	2-(5-N-methylsulfamoylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen;	FF
	2-(5-N,N-diisopropylcarbamoilpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen;	GG
	2-(5-thiocarbamoilpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)-etheen;	HH
35	2-(5-N,N-diethylcarbamoilpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen;	II
	2-(5-N-butylcarbamoilpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen;	JJ
40	2-(5-N-methylcarbamoilpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)-	

	etheen;	KK
	1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-N-fenylcarbamoilpyrid-2-ylamino)-	
	etheen;	LL
5	1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-piperidinocarbonylpyrid-2-ylami- no)etheen;	MM
	2-(4-methylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen;	NN
	2-(6-methylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen;	OO
	2-(4-methylpyrid-3-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen;	PP
	1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-fenylthiopyrid-2-ylamino)etheen;	QQ
10	2-(5-carbamoylpyrid-3-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen;	RR
	2-(4-benzylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen;	SS
	2-(6-benzylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen;	TT
	1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(2-fenylthiopyrid-3-ylamino)etheen;	UU
	2-(5-carbamoyl-6-chloor-4-methyl-3-fenyl-pyrid-2-ylamino)-	
15	1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen;	VV
	1,1-bis(4-chloorfenylsulfonyl)-2-(pyrid-3-ylamino)etheen;	WW
	1,1-bis(4-chloorfenylsulfonyl)-2-(pyrid-4-ylamino)etheen;	XX
	1,1-bis(4-chloorfenylsulfonyl)-2-(4,6-dimethylpyrid-2-ylami- no)etheen;	YY
20	2-(5-trifluormethylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)- etheen; en	ZZ
	2-(3-methylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen.	AAA

De verbindingen C, H, J, K, V, X, Z, EE, XX en in het bijzonder A en B zijn van bijzondere betekenis.

25 De letters A tot AAA dienen als symbolen, welke later in de beschrijving, bijv. in de tabel in de voorbeelden gemakkelijk als referentie kunnen worden gebruikt.

De verbindingen bezitten waardevolle farmacologische eigenschappen, in het bijzonder eigenschappen die duiden op een voortreffelijke
30 toepasbaarheid bij de behandeling van artritische aandoeningen, zoals rheumatoïde artritis.

Bijvoorbeeld bij onderzoeken verminderden verbindingen met de formule 1 bij orale toediening aan muizen in de in de volgende tabel
aangegeven doses met 50% de inhibitie van de migratie van geïncubeerde
35 macrofaagcellen van muizen. Dit is een maat voor de inhibitie of vermindering van het niveau van de lymfokineses en duidt op toepasbaarheid voor de behandeling van artritische patiënten.

TABEL

Proefverbinding	orale dosis (mg/kg- lichaamsgewicht van het dier)
5	2
A	10
	20
B	12
C	11
10	18
H	11
J	5
	7
K	35
15	37
V	37
X	50
Z	10
EE	35
XX	

20

Verder is bij laboratoriumproeven gebleken, dat de verbindingen volgens de uitvinding de verslechtering van gewrichten in de leden van konijnen, cavia's en ratten tegengaan. Deze resultaten zijn bijzonder belangrijk, omdat de gewoonlijk voor de behandeling van artritische aandoeningen gebruikte verbindingen op de eerste plaats anti-inflammatoire verbindingen zijn en niet het vermelde vermogen bezitten om verslechteren van gewrichten tegen te gaan.

De voordelige eigenschappen van de verbindingen met de formule 1 worden vergroot door het feit, dat ze slechts een zeer geringe toxiciteit voor zoogdieren bezitten.

De verbindingen met de formule 1 kunnen door toepassing of aanpassing van bekende methoden worden bereid.

Zo kunnen de verbindingen met de formule 1 volgens de uitvinding worden bereid door omzetting van verbindingen met de algemene formule 2, (waarin R^1 de bovengegeven definitie bezit) met verbindingen met de algemene formule 3, (waarin R^2 en R^3 de bovengegeven definities bezitten en R^5 een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, bij voorkeur met een rechte keten, bijv. een ethylgroep voorstelt), in het algemeen bij een temperatuur van 0-250°C, bij voorkeur 100-200°C, eventueel bij aanwezigheid van een inert oplosmiddel. Tot geschikte inerte oplosmiddelen

8400774

behoren aromatische koolwaterstoffen, bijv. tolueen, alifatische ethers, alifatische nitrilen en alifatische amiden, bijv. dimethylacetamide.

Zoals de deskundige duidelijk zal zijn, kunnen volgens de werkwij-
 5 ze voor de bereiding van verbindingen met de formule 1 door de omzet-
 ting van verbindingen met de formules 2 en 3 mengsels van produkten
 worden gegeven, indien de betekenis van een of meer van de substituen-
 ten R^4 zodanig is, dat nevenreacties kunnen optreden, bijvoorbeeld
 bij aanwezigheid van amino-, hydroxyl- of alkylaminogroepen. Onder der-
 10 gelijke omstandigheden kan het de voorkeur verdienen, de gewenste ver-
 binding met de formule 1 te bereiden door interconversie van een andere
 verbinding met de formule 1. Bij wijze van voorbeeld kunnen aminogroe-
 pen worden gevormd door reductie van nitrogroepen, hydroxylgroepen kun-
 nen worden gevormd door reductie van benzyloxygroepen en alkylamino-
 15 groepen kunnen worden gevormd door reductie van N-benzyloxycarbonyl-N-
 alkylaminogroepen.

Zo worden volgens de uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding
 verbindingen met de formule 1, waarin tenminste een van de substituen-
 ten R^4 een amino-, hydroxyl- of alkylaminogroep met een rechte of
 20 vertakte keten met 1-6 koolstofatomen, waarbij eventueel andere substi-
 tuenten de boven gedefinieerde betekenis bezitten, bereid door omzet-
 ting van overeenkomstige verbindingen met de formule 1, waarin tenmin-
 ste een van de substituenten R^4 een nitro-, benzyloxy-, of N-benzyl-
 oxycarbonyl-N-alkylaminogroep voorstelt, waarbij de alkylaminoeenheid
 25 een rechte of vertakte keten bezit en 1-6 koolstofatomen bevat respec-
 tievelijk evenveel andere substituenten de bovengegeven definitie be-
 zitten. De omzetting kan worden uitgevoerd door toepassing of aanpas-
 sing van bekende methoden, bijvoorbeeld door hydrogenering bij aanwe-
 zigheid van een hydrogeneringskatalysator, bijv. palladium op kool
 30 (bijv. 5-10 gew.%), gewoonlijk in een inert oplosmiddel, zoals een al-
 kanol, bijv. ethanol of dimethylformamide.

Verbindingen met de formule 3 kunnen worden bereid door toepassing
 of aanpassing van bekende methoden, bijvoorbeeld door omzetting van
 verbindingen met de algemene formule 4, (waarin R^2 en R^3 de bovengege-
 35 ven definities bezitten) met verbindingen met de algemene formule 5,
 (waarin R^5 de bovengegeven definitie bezit) bij aanwezigheid van een
 alkaanzuuranhydride en een katalysator zoals zinkchloride of p-tolueen-
 sulfonzuur bij verhoogde temperatuur (bijv. 140-200°C).

De verbindingen met de formules 2, 4 en 5 kunnen door toepassing
 40 of aanpassing van bekende methoden worden bereid.

8400774

Met de in deze beschrijving gebruikte uitdrukking "bekende methoden" worden tot dusver toegepaste in de literatuur beschreven werkwijzen bedoeld.

In de volgende voorbeelden wordt de bereiding van de verbindingen
5 volgens de uitvinding toegelicht.

VOORBEELD I

Verbindingen A, B, C, D en E

Een mengsel van 2-amino-5-broompyridine (38 g) en 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-ethoxyetheen [70 g; bereid zoals beschreven door Stetter
10 c.s., Monatshefte für Chemie, 103, 1262-1270 (1972)] in tolueen (1 liter werd gedurende een periode van 2 uren langzaam gedestilleerd, waarbij het volume nagenoeg constant werd gehouden door geleidelijk toevoegen van een verdere hoeveelheid tolueen ter vervanging van de door de destillatie verwijderde vloeistof. Vervolgens werd het mengsel onder
15 verminderde druk geconcentreerd en werd het residu tweemaal herkristalliseerd uit een mengsel van chloroform en ethanol, wat 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-broompyrid-2-ylamino)etheen (80 g), smeltpunt 177-179°C, gaf.

Door op dezelfde wijze te werken, maar het als uitgangsmateriaal
20 gebruikte 2-amino-5-broompyridine te vervangen door de geschikte hoeveelheden:

- 2-amino-5-pyridine,
 - 2-amino-5-joodpyridine,
 - 2-amino-5-dimethylaminopyridine resp.
 - 25 2-amino-5-piperidinopyridine,
- en herkristalliseren van de produkten uit de oplosmiddelen, die na hun smeltpunten zijn aangegeven, werden bereid:
- 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(pyrid-2-ylamino)etheen, smeltpunt 153-156°C (ethanol),
 - 30 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-joodpyrid-2-ylamino)etheen, smeltpunt 178-181°C (mengsel van chloroform en methanol),
 - 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-dimethylaminopyrid-2-ylamino)etheen, smeltpunt 205-207°C (tolueen) resp.
 - 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-piperidinopyrid-2-ylamino)etheen,
 - 35 smeltpunt 266-268°C (tolueen).

VOORBEELD II

Verbindingen F, G, H, I en J

Een innig mengsel van 2-amino-5-nitropyridine (19,0 g) en 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-ethoxyetheen (30 g) werd gedurende 1 uur op 180-190°C
40 verhit. Na koelen werd de vaste koek verpoederd en herkristalliseerd

8400774

uit een mengsel van methylethylketon en methanol, wat 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-nitropyrid-2-ylamino)etheen (28 g), smeltpunt 229-231°C, gaf.

Door op soortgelijke wijze te werken, maar het als uitgangsmateriaal gebruikte 2-amino-5-nitropyridine te vervangen door de geschikte hoeveelheden:

2-amino-5-butylpyridine,
2-amino-5-cyaanpyridine,
methyl 6-aminonicotinaat resp.

10 6-aminonicotinamide

en herkristalliseren van de produkten uit de oplosmiddelen, die na hun smeltpunten zijn aangegeven werden bereid:

1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-butylpyrid-2-ylamino)etheen; smeltpunt 203-204°C (mengsel van chloroform en methanol);

15 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-cyaanpyrid-2-ylamino)etheen, smeltpunt 201-204°C (mengsel van chloroform en methanol);

1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-methoxycarbonylpyrid-2-ylamino)etheen, smeltpunt 220-221°C (mengsel van chloroform en methanol) resp.

20 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-carbamoylpyrid-2-ylamino)etheen, smeltpunt 218-219°C (nitromethaan).

VOORBEELD III

Verbinding K

Een mengsel van 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-nitropyrid-2-ylamino)etheen (2,23 g), geconcentreerd zoutzuur (2 ml), palladium-op-kool als
25 katalysator (5 gew.%, 1,5 g) en dimethylformamide (50 ml) werd bij 25°C onder atmosferische druk gehydrogeneerd totdat drie molaire equivalenten waterstof waren opgenomen. Na filtratie ter verwijdering van de katalysator werd het dimethylformamide onder verminderde druk bij een temperatuur van minder dan 40°C verwijderd en werd het residu behandeld
30 met methanol (25 ml) en gedurende 30 minuten geroerd en vervolgens gedurende 24 uren bewaard. De gevormde vaste stof werd daarna afgefiltreerd, opgelost in chloroform (25 ml), behandeld met watervrij kaliumcarbonaat (5 g) en gedurende 2 uren geroerd. Het mengsel werd gefiltreerd en het chloroform werd onder verminderde druk verwijderd. Het
35 gevormde residu werd herkristalliseerd uit een mengsel van acetonitril en diethylether en grondig gedroogd bij 100°C/0,1 mm Hg, wat 2-(5-aminopyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen (0,5 g), smeltpunt 172-174°C gaf.

VOORBEELD IV

40 Verbindingen L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y en Z

8400774

Een oplossing van 1-(3-chloorfenylsulfonyl)-2-ethoxy-1-fenylsulfonyletheen (3,13 g) en 2-amino-5-broompyridine (1,4 g) in dimethylaceetamide (20 ml) werd gedurende 3,5 uren onder terugvloeiakoeling verhit. De oplossing werd gekoeld en gegoten op ijs (200 g) en de gevormde
 5 lichtgele vaste stof werd afgefiltreerd en herkristalliseerd uit water bevattende ethanol (95 vol.%), wat 2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(3-chloorfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen (2,5 g), smeltpunt 170-172°C gaf.

Door op soortgelijke wijze te werken, maar het als uitgangsmateriaal gebruikte 1-(3-chloorfenylsulfonyl)-2-ethoxy-1-fenylsulfonyl-
 10 etheen te vervangen door de geschikte hoeveelheden:

2-ethoxy-1-fenylsulfonyl-1-(3-trifluormethylfenylsulfonyl)etheen,
 2-ethoxy-1-(3-nitrofenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen,
 2-ethoxy-1-(3-methoxyfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen,
 15 2-ethoxy-1-(3-methylfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen,
 2-ethoxy-1-(2-methoxyfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen,
 2-ethoxy-1-(2-chloorfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen,
 2-ethoxy-1-(2-methylfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen,
 2-ethoxy-1,1-bis(3-nitrofenylsulfonyl)-etheen,
 20 1,1-bis(4-chloorfenylsulfonyl)-2-ethoxyetheen,
 1,1-bis(4-methoxyfenylsulfonyl)-2-ethoxyetheen,
 1,1-bis(4-methylfenylsulfonyl)-2-ethoxyetheen,
 1-(4-chloorfenylsulfonyl)-2-ethoxy-1-fenylsulfonyletheen,
 2-ethoxy-1-(4-methylfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen resp.
 25 2-ethoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen werden bereid:

2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-fenylsulfonyl-1-(3-trifluormethylfenylsulfonyl)etheen, smeltpunt 155-156°C [herkristalliseerd uit water bevattende ethanol (95 vol.%)],

30 2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(3-nitrofenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen, smeltpunt 174°C [herkristalliseerd uit een mengsel van ethanol en ethylacetaat],

2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(3-methoxyfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen, smeltpunt 175-177°C
 35 [gezuiverd door onder middelmatige druk uitgevoerde chromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met een mengsel van tolueen en ethylacetaat (volumeverhouding 19:1)],

2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(3-methylfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen, smeltpunt 159-160°C [gezuiverd door onder middelmatige
 40 druk uitgevoerde chromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd

8400774

met chloroform, en herkristalliseerd uit een mengsel van petroleumether (kookpunt 40-60°C) en ethylacetaat],

2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(2-methoxyfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen, smeltpunt 210-211°C [herkristalliseerd uit een mengsel van
5 ethylacetaat en ethanol],

2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(2-chloorfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen, smeltpunt 204-206°C [gezuiverd door onder middelmatige druk uitgevoerde chromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met chloroform en herkristalliseerd uit een mengsel van
10 aceton en ethylacetaat],

2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(2-methylfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen, smeltpunt 167-169°C [gezuiverd door onder middelmatige druk uitgevoerde chromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met chloroform],

15 2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1,1-bis(3-nitrofenylsulfonyl)etheen, smeltpunt 172-173°C [geëxtraheerd met ethylacetaat, gedroogd op magnesiumsulfaat, ingedampt tot droog materiaal was verkregen, gezuiverd door onder middelmatige druk uitgevoerde chromatografie over silicagel met chloroform als loopmiddel en getritureerd met diethylether],

20 2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1,1-bis(4-chloorfenylsulfonyl)etheen, smeltpunt 232-233°C [herkristalliseerd uit ethanol],

2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1,1-bis(4-methoxyfenylsulfonyl)etheen, smeltpunt 180-181°C [gezuiverd door onder middelmatige druk uitgevoerde chromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met een mengsel
25 van chloroform en ethylacetaat (volumeverhouding 4:1) en getritureerd met petroleumether (kookpunt 60-80°C)],

2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1,1-bis(4-methylfenylsulfonyl)etheen, smeltpunt 170-172°C,

2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(4-chloorfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen, smeltpunt 170-171°C [gezuiverd door onder middelmatige druk uitgevoerde chromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met een mengsel van chloroform en ethylacetaat (volumeverhouding 4:1) en herkristalliseerd uit ethanol],

2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(4-methylfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen, smeltpunt 174-176°C [herkristalliseerd uit ethanol] resp.
35

2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen, smeltpunt 118-119°C [gezuiverd door onder middelmatige druk uitgevoerde chromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met diethylether en herkristalliseerd uit ethanol].

VOORBEELD V

Verbindingen AA, BB, CC, DD, EE, FF, GG, HH, II, JJ, KK, LL, MM, NN, OO, PP, QQ, RR, SS, TT, UU, VV

Door op soortgelijke wijze als beschreven in voorbeeld IV te werken, maar het als uitgangsmateriaal gebruikte 1-(3-chloorfenylsulfonyl)-2-ethoxy-1-fenylsulfonyletheen te vervangen door de geschikte hoeveelheid 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-ethoxyetheen en het als het andere uitgangsmateriaal gebruikte 2-amino-5-broompyridine te vervangen door geschikte hoeveelheden:

- 10 2-amino-6-methyl-5-nitropyridine,
 2-amino-4-methyl-3-nitropyridine,
 3-amino-2-chloorpyridine,
 2-amino-5-sulfamoylpyridine,
 2-amino-5-N,N-diethylsulfamoylpyridine,
 15 2-amino-5-N-methylsulfamoylpyridine,
 2-amino-5,N,N-diisopropylcarbamoylepyridine,
 2-amino-5-thiacarbamoylepyridine (waarbij gedurende slechts 15 minuten onder terugvloei koeling werd verhit),
 2-amino-5-N,N-diethylcarbamoylepyridine,
 20 2-amino-5-N-butylcarbamoylepyridine,
 2-amino-5-N-methylcarbamoylepyridine,
 2-amino-5-N-fenylcarbamoylepyridine,
 2-amino-5-piperidinocarbonylpyridine,
 2-amino-4-methylpyridine,
 25 2-amino-6-methylpyridine,
 3-amino-4-methylpyridine,
 2-amino-5-fenylthiopyridine,
 3-amino-5-carbamoylepyridine,
 2-amino-4-benzylpyridine,
 30 2-amino-6-benzylpyridine,
 3-amino-2-fenylthiopyridine
 3-carbamoyle-6-amino-2-chloor-4-methyl-5-fenylpyridine werden bereid:
 2-(6-methyl-5-nitropyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen,
 smeltpunt 225-226°C [gezuiverd door extractie met dichloormethaan, was-
 35 sen van het extract met water, drogen op magnesiumsulfaat en verwijderen van oplosmiddelen onder verminderde druk, gevolgd door onder middelmatige druk uitgevoerde chromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met chloroform, en herkristallisatie uit ethylacetaat],
 2-(4-methyl-3-nitropyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen,
 40 smeltpunt 192-195°C [gezuiverd door onder middelmatige druk uitgevoerde

8400774

chromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met chloroform],
 2-(2-chloorpyrid-3-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen, smelt-
 punt 180-182°C [herkristalliseerd uit een mengsel van petroleumether
 (kookpunt 60-80°C) en ethylacetaat],

5 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-sulfamoylpyrid-2-ylamino)etheen,
 smeltpunt 249-251°C [gezuiverd door extractie met ethylacetaat, wassen
 van het extract met water, drogen op magnesiumsulfaat en verwijderen
 van oplosmiddelen onder verminderde druk, gevolgd door onder middelma-
 tige druk uitgevoerde chromatografie over silicagel, waarbij werd ge-
 10 elueerd met ethylacetaat],

2-(5-N,N-diethylsulfamoylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)-
 etheen, smeltpunt 189-190°C [herkristalliseerd uit ethylacetaat],

2-(5-N-methylsulfamoylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)-
 etheen, smeltpunt 222-223°C [herkristalliseerd uit ethylacetaat],

15 2-(5-N,N-diisopropylcarbamoylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsul-
 fonyl)etheen, smeltpunt 175-176°C [herkristalliseerd uit ethylace-
 taat],

2-(5-thiocarbamoylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen
 (gesolvateerd met 0,5 mol ethanol per mol), smeltpunt 159-162°C, waar-
 20 bij het materiaal weer vast wordt, en een tweede smeltpunt bij
 205-206°C (met ontleding) [gezuiverd door onder middelmatige druk uit-
 gevoerde chromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met
 chloroform, en herkristalliseerd uit een mengsel van chloroform en
 ethanol],

25 2-(5-N,N-diethylcarbamoylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfo-
 nyl)etheen, smeltpunt 154-155°C [gezuiverd door onder middelmatige druk
 uitgevoerde chromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met
 ethylacetaat, en herkristalliseerd uit ethanol],

2-(5-N-butylcarbamoylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)-
 30 etheen (hydraat), smeltpunt 125-130°C waarbij het materiaal weer vast
 wordt, en een tweede smeltpunt bij 140-141°C [herkristalliseerd uit
 ethylacetaat],

2-(5-N-methylcarbamoylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)-
 etheen, smeltpunt 215-216°C [gezuiverd door onder middelmatige druk
 35 uitgevoerde chromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met
 ethylacetaat, en herkristalliseerd uit ethanol],

1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-N-fenylcarbamoylpyrid-2-ylamino)-
 etheen, smeltpunt 234-236°C (met ontleding) [herkristalliseerd uit
 ethylacetaat],

40 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-piperidinocarbonylpyrid-2-ylamino)-

8400774

etheen, smeltpunt 266-268°C [herkristalliseerd uit tolueen],

2-(4-methylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen, smeltpunt 168-169°C [herkristalliseerd uit ethanol],

2-(6-methylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen (gesolva-
5 teerd met 0,5 mol ethanol per mol), smeltpunt 125-130°C waarbij het materiaal weer vast wordt en een tweede smeltpunt bij 148-149°C [herkristalliseerd uit ethanol],

2-(4-methylpyrid-3-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen, smeltpunt 191-192°C [herkristalliseerd uit ethanol],

10 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-fenylthiopyrid-2-ylamino)etheen, smeltpunt 144-146°C [herkristalliseerd uit ethanol],

2-(5-carbamoylpyrid-3-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen, smeltpunt 253-254°C [herkristalliseerd uit ethanol],

2-(4-benzylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen, smeltpunt 127-142°C [herkristalliseerd uit ethanol],

2-(6-benzylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen, smeltpunt 175°C [gezuiverd door onder middelmatige druk uitgevoerde chromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met chloroform, en herkristalliseerd uit ethylacetaat],

20 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(2-fenylthiopyrid-3-ylamino)etheen, smeltpunt 160-161°C [gezuiverd door onder middelmatige druk uitgevoerde chromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met ethylacetaat en herkristalliseerd uit ethylacetaat] resp.

2-(5-carbamoyl-6-chloor-4-methyl-3-fenylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen, smeltpunt 244-245°C [herkristalliseerd uit ethylacetaat].

VOORBEELD 6

Verbindingen WW, XX en YY

Door te werken op een wijze, die overeenkomt met de in voorbeeld
30 IV beschreven werkwijze, waarbij echter het als uitgangsmateriaal gebruikte 1-(3-chloorfenylsulfonyl)-2-ethoxy-1-fenylsulfonyletheen werd vervangen door de geschikte hoeveelheid 1,1-bis(4-chloorfenylsulfonyl)-2-methoxyetheen en het als het andere uitgangsmateriaal gebruikte 2-amino-5-broompyridine te vervangen door geschikte hoeveelheden:

35 3-aminopyridine,

4-aminopyridine resp.

2-amino-4,6-dimethylpyridine,

werden bereid:

1,1-bis(4-chloorfenylsulfonyl)-2-(pyrid-3-ylamino)etheen, smeltpunt 211-212°C [herkristalliseerd uit ethylacetaat],

8400774

1,1-bis(4-chloorfenylsulfonyl)-2-(pyrid-4-ylamino)etheen, smeltpunt 224-225°C (met ontleding) [gezuiverd door onder middelmatige druk uitgevoerde chromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met ethylacetaat en herkristalliseerd uit een mengsel van petroleumether
5 (kookpunt 40-60°C) en ethylacetaat] resp.

1,1-bis(4-chloorfenylsulfonyl)-2-(4,6-dimethylpyrid-2-ylamino)-etheen, smeltpunt 199-200°C (met ontleding) [gezuiverd door onder middelmatige druk uitgevoerd chromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met chloroform en herkristalliseerd uit een mengsel van petroleumether (kookpunt 40-60°C) en ethylacetaat].
10

VOORBEELD VII

Verbindingen ZZ en AAA

Door te werken op een wijze, die overeenkomt met de in voorbeeld I beschreven werkwijze, waarbij echter het als uitgangsmateriaal gebruikte 2-amino-5-broompyridine werd vervangen door de geschikte hoeveelheden:
15

2-amino-5-trifluormethylpyridine resp.

2-amino-3-methylpyridine

werden bereid:

20 2-(5-trifluormethylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen, smeltpunt 175-177°C [herkristalliseerd uit toluëen], en

2-(3-methylpyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen, smeltpunt 169-171°C [herkristalliseerd uit een mengsel van chloroform en ethanol].

25 Tot het gebied van de onderhavige uitvinding behoren ook farmaceutische samenstellingen, die tenminste één verbinding met de formule 1 tezamen met een farmaceutisch aanvaardbare drager of bekleding bevatten. In de klinische praktijk zullen de samenstellingen volgens de uitvinding normaliter oraal, rectaal of parenteraal, bijvoorbeeld plaatselijk of intra-articulair, worden toegediend.
30

Tot vaste samenstellingen voor orale toediening behoren samengeperste tabletten, pillen, dispergeerbare poeders en granulaten. In dergelijke vaste samenstellingen zijn een of meer van de werkzame verbindingen gemengd met tenminste één inert verdunningsmiddel, zoals calciumcarbonaat, aardappelzetmeel, alginezuur of lactose. Zoals gebruikelijk is, kunnen de samenstellingen ook andere stoffen dan inerte verdunningsmiddelen bevatten, bijv. glijmiddelen, zoals magnesiumstearaat. Tot vloeibare samenstellingen voor orale toediening behoren farmaceutisch aanvaardbare emulsies, oplossingen, suspensies en elixers, die de
40 op dit gebied gebruikelijke inerte verdunningsmiddelen bevatten, zoals

8400774

water en vloeibare paraffine. Behalve inerte verdunningsmiddelen kunnen dergelijke samenstellingen ook toevoegsels bevatten, zoals bevochtigings- en suspendeermiddelen en zoet-, smaak-, reukstoffen en conserveermiddelen.

- 5 Tot voor orale toediening geschikte samenstellingen volgens de uitvinding behoren ook capsules van absorbeerbaar materiaal, zoals gelatine, die één of meer van de werkzame verbindingen al dan niet tezamen met verdunningsmiddelen en/of dragers bevatten.

- Tot vaste samenstellingen voor rectale toediening behoren suppositoria, die op op zichzelf bekende wijze worden geformuleerd en één of
10 meer van de werkzame verbindingen bevatten.

- Tot voor parenterale toediening geschikte preparaten volgens de uitvinding behoren steriele, al dan niet water bevattende oplossingen, suspensies of emulsies. Voorbeelden van oplosmiddelen of suspendeermid-
15 delen, die geen water bevatten, zijn propyleenglycol, plantaardige oliën, zoals olijfolie, en injecteerbare organische esters, zoals ethyloleaat. Deze samenstellingen kunnen ook toevoegsels bevatten, zoals conserveer-, bevochtigings-, emulgeer- en dispergeermiddelen. Zij kunnen worden gesteriliseerd, bijvoorbeeld door filtratie door een bac-
20 teriën-tegenhoudend filter, door opnemen van steriliseermiddelen in de samenstellingen, door bestraling of verhitting. Zij kunnen ook worden bereid in de vorm van steriele vaste samenstellingen, die onmiddellijk voor de toepassing in een steriel injecteerbaar medium kunnen worden opgelost. Behalve de meer gebruikelijke intraveneuse en intramusculaire
25 toediening kunnen de samenstellingen ook door intra-articulaire injectie worden toegediend.

- Samenstellingen in de vorm van oplossingen of suspensies, desgewenst tezamen met toevoegsels zoals bovenbeschreven, in water of in plantaardige of andere vetten, paraffine of andere wassen, of lakken of
30 crèmes of lotions, geschikt voor plaatselijke toepassing, bijvoorbeeld op het gebied van de huid rondom een ziek gewricht voor het verlichten van artritis, behoren eveneens tot de uitvinding. Zij kunnen ook toevoegsels zoals nicotinamide bevatten, dat bijdraagt aan de absorptie.

- De percentages van werkzaam bestanddeel in de samenstellingen volgens de uitvinding kunnen worden gevarieerd, waarbij het noodzakelijk
35 is, dat ze een zodanig deel moeten uitmaken, dat een geschikte dosering voor het gewenste anti-artritische effect zal worden verkregen. Natuurlijk kunnen verscheidene eenheidsdoseringsvormen op ongeveer hetzelfde tijdstip worden toegediend. In het algemeen dienen de samenstellingen
40 0,1-80 gew.% werkzame bestanddeel te bevatten, in het bijzonder wanneer

8400774

de toepassing in de vorm van een tablet plaats vindt.

De gebruikte dosis is afhankelijk van het gewenste anti-artritische effect, de wijze van toediening en de duur van de behandeling. Bij volwassenen liggen de doses in het algemeen tussen 0,01 en 100 mg (bij voorkeur tussen 0,1 en 10 mg) van de verbindingen met de formule 1 per kg lichaamsgewicht per dag.

De verbindingen met de formule 1 kunnen dagelijks of, afhankelijk van het voorschrift van de behandelende arts, minder vaak, bijv. wekelijks worden toegediend.

De onderhavige uitvinding verschaft een werkwijze voor de behandeling van artritische aandoeningen bij de mens, waarbij aan de patiënt een hoeveelheid van een verbinding met de formule 1 wordt toegediend, die voldoende is om een artritische aandoening te bestrijden.

Het volgende formuleringsvoorbeeld dient ter toelichting van de farmaceutische samenstellingen volgens de uitvinding.

SAMENSTELLINGSVOORBEELD VIII

Capsules voor orale toediening werden op de gebruikelijke wijze vervaardigd door gelatinecapsules nr. 2 elk te vullen met 155 mg van de volgende samenstelling:

1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-broompyrid-2-ylamino)etheen	50	mg
aardappelzetmeel	100	mg
magnesiumstearaat	2,5	mg
aerosil	2,5	mg

Soortgelijke preparaten kunnen worden bereid door toepassing van elk van de andere verbindingen met formule 1, bijvoorbeeld de in het vorenstaande aangegeven verbindingen B tot AAA.

C O N C L U S I E S

1. Pyridylaminoetheenderivaat met de algemene formule 1, waarin R^1 een pyridylgroep voorstelt, die al dan niet is gesubsitueerd door een of meer substituenten R^4 (die gelijk of verschillend kunnen
 5 zijn en elk een halogeenatoom of een amino-, carboxyl-, cyaan-, nitro-, hydroxyl-, formyl-, trifluormethyl-, aryl-, aryloxy-, arylthio-, benzyloxycarbonylamino-, sulfamoyl-, tetrazool-5-yl-, carbamoyl-, thiocarbamoyl-, arylcarbamoyl- of aroylgroep of een alkylgroep met een rechte of vertakte keten met 1-6 koolstofatomen, of een rechte of vertakte keten bevattende alkoxy-, alkylthio-, alkylsulfonyl-, alkylamino-, alkylsulfamoyl- of arylalkylgroep met 1-6 koolstofatomen in de alkyleenheid, een rechte of vertakte keten bevattende alkanoyl-, alkoxycarbonyl-, alkoxycarbonylamino-, alkylcarbamoyl- of alkanoylaminogroep met 2-6 koolstofatomen, een N-benzyloxycarbonyl-N-alkylaminogroep, waarin de alkyl-
 15 aminoeenheid een rechte of vertakte keten met 1-6 koolstofatomen is, of een dialkylsulfamoyl-, dialkylamino- of dialkylcarbamoylgroep voorstelt, waarbij de alkyleenheden recht of vertakt kunnen zijn en elk 1-6 koolstofatomen kunnen bevatten en met elkaar verbonden kunnen zijn onder vorming van een ring) en R^2 en R^3 gelijk of verschillend kunnen
 20 zijn en elk een fenylgroep voorstellen, die al dan niet kan zijn gesubsitueerd door één of meer substituenten R^4 (zoals hierboven is gedefinieerd).

2. Verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R^1 een al dan niet door één of meer substituenten R^4 gesubsitueerde pyridylgroep voorstelt en R^2 en R^3 elk een al dan niet door één of meer substituenten R^4 voorstellen, waarbij R^4 de in conclusie 1 gedefinieerde betekenis bezit, met uitzondering van de aryloxy-, arylthio-, thiocarbamoyl-, arylcarbamoyl- en arylalkylgroepen.

3. Verbindingen volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat
 30 R^1 een ongesubsitueerde of een door 1, 2 of 4 substituenten R^4 gesubsitueerde pyridylgroep voorstelt.

4. Verbindingen volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat R^1 een ongesubsitueerde of een door één substituent R^4 gesubsitueerde pyridylgroep voorstelt.

35 5. Verbindingen volgens conclusie 1-4, met het kenmerk, dat R^1 een al dan niet gesubsitueerde pyrid-2-ylgroep voorstelt.

6. Verbindingen volgens conclusie 1-5, met het kenmerk, dat R^4 wordt gekozen uit halogeenatomen en amino-, cyaan-, nitro-, trifluormethyl-, aryl-, arylthio-, sulfamoyl-, carbamoyl-, thiocarbamoyl-, arylcarbamoyl-, alkyl-, alkylsulfamoyl-, arylalkyl-, alkoxycarbonyl-, al-
 40 carbamoyl-, alkyl-, alkylsulfamoyl-, arylalkyl-, alkoxycarbonyl-, al-

8400774

kylcarbamoyl-, dialkylsulfamoyl-, dialkylamino en dialkylcarbamoylgroepen.

7. Verbindingen volgens conclusie 1-6, met het kenmerk, dat R^2 en R^3 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, een ongesubstitueerde fenylgroep en/of een door tenminste één halogeenatoom, alkyl-, alkoxy-, nitro- of trifluormethylgroep gesubstitueerde fenylgroep voorstellen.

8. Verbindingen volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat het halogeenatoom een chlooratoom is, de alkylgroep een methylgroep is en de alkoxygroep een methoxygroep is.

9. 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-broompyrid-2-ylamino)etheen.
10. 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(pyrid-2-ylamino)etheen.
11. 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-joodpyrid-2-ylamino)etheen.
12. 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-cyaanpyrid-2-ylamino)etheen.
13. 1,1-bis(fenylsulfonyl)-2-(5-carbamoylpyrid-2-ylamino)etheen.
14. 2-(5-aminopyrid-2-ylamino)-1,1-bis(fenylsulfonyl)etheen.
15. 2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1,1-bis(4-methoxyfenylsulfonyl)-etheen.

16. 2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(4-chloorfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen.

17. 2-(5-broompyrid-2-ylamino)-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1-fenylsulfonyletheen.

18. 2-(5-N,N-diethylsulfamoylpyrid-2-ylamino)-1,1-bisfenylsulfonyl)etheen.

19. 1,1-bis(4-chloorfenylsulfonyl)-2-(pyrid-4-ylamino)etheen.

20. Pyridylaminoetheenderivaten, in de beschrijving aangeduid door de letters D, E, F, G, en I.

21. Pyridylaminoetheenderivaten, in de beschrijving aangeduid door de letters L tot U, W, Y, AA tot DD, FF tot WW en YY tot AAA.

22. Werkwijze voor de bereiding van een pyridylaminoetheenderivaat, met het kenmerk, dat men een pyridylaminoetheenderivaat met de algemene formule 1, waarin de symbolen R^1 , R^2 en R^3 de in conclusie 1 gedefinieerde betekenis bezitten, bereid door omzetting van een verbinding met de algemene formule 2, waarin R^1 de in conclusie 1 gedefinieerde betekenis bezit, met een verbinding met de algemene formule 3, waarin R^2 en R^3 de in conclusie 1 gedefinieerde betekenis bezitten, en R^5 een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen voorstelt.

23. Werkwijze voor de bereiding van een pyridylaminoetheenderivaat, met het kenmerk, dat men een pyridylaminoetheenderivaat met de formule 1, waarin tenminste één van de substituenten R^4 een amino-, hydroxyl- of alkylaminogroep met een rechte of vertakte keten met 1-6

koolstofatomen voorstelt en de andere substituenten de in conclusie 1 gedefinieerde betekenis bezitten, bereid door omzetting van de overeenkomstige verbinding met de algemene formule 1, waarin tenminste één van de substituenten R^4 een nitro-, benzyloxy- of N-benzyloxycarbonyl-N-alkylaminogroep voorstelt, waarbij de alkylaminoeenheid een rechte of vertakte keten met 1-6 koolstofatomen bevat waarbij eventuele andere substituenten de in conclusie 1 gedefinieerde betekenis bezitten.

24. Pyridylaminoetheenderivaten met de algemene formule 1, bereid volgens de werkwijze van conclusie 22 of 23.

10 25. Farmaceutische samenstelling, met het kenmerk, dat deze als werkzaam bestanddeel tenminste één pyridylaminoetheenderivaat met de algemene formule 1 tezamen met een farmaceutisch aanvaardbare drager en/of bekleding bevatten.

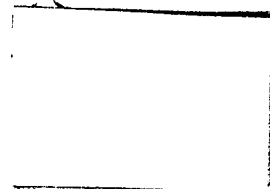
26. Pyridylaminoetheenderivaten met de algemene formule 1, waarin R^1 , R^2 en R^3 de in conclusie 1 gedefinieerde betekenis bezitten, voor de toepassing in de therapie voor de behandeling van artritische aandoeningen.

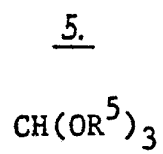
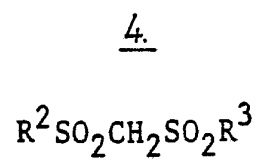
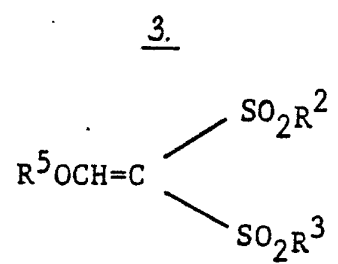
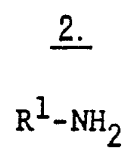
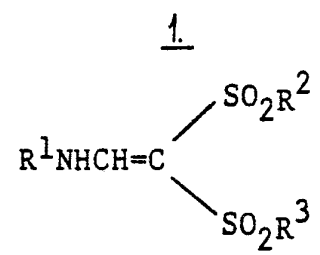
Verbetering van errata in de beschrijving, behorende bij de octrooiaanvraag 8400774 voorgesteld door aanvrager, onder datum 19 juni 1984.

Blz. 10, regel 29 "4-chloorfenul" wijzigen in "4-chloorfenyl"

Blz. 11, regel 17 "thiacarbamoyl" wijzigen in "thiocarbamoyl"

Blz. 13, regel 15 "127" wijzigen in "137"





8400774