

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 479 224

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 81 06071**

-
- (54) Diamino-pyridines, leur préparation et leur utilisation comme intermédiaires et agents cardiotoniques.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 401/04; A 61 K 31/44.
- (22) Date de dépôt 26 mars 1981.
- (33) (32) (31) Priorité revendiquée : EUA, 28 mars 1980, n° 135.100.
-
- (41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 40 du 2-10-1981.
-
- (71) Déposant : STERLING DRUG INC., société constituée sous les lois de l'Etat du Delaware,
résidant aux EUA.
-
- (72) Invention de : George Yohe Lesher, Chester Joseph Opalka, Jr. et Donald Frederick Page.
-
- (73) Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire : Langner Parry,
7, rue de la Paix, 75002 Paris.
-

Cette invention concerne des diaminopyridines, leur préparation, leurs sels, leur utilisation comme intermédiaires et l'utilisation de certaines d'entre elles comme agents cardiotoniques.

5 Baldwin et al [J. Med. Chem. 20, 1189-1193 (1977)] décrivent les réactions de chauffage d'un mélange de 2,3-diamino-pyridine et d'acide nicotinique ou d'un mélange de 2,3-diamino-pyridine et d'acide isonicotinique pour préparer respectivement la 2-(3-pyridinyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine 10 ou la 2-(4-pyridinyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine, qui sont toutes deux décrites par Baldwin et al comme étant inactives quand on les essaie comme inhibiteurs de la xanthine-oxydase.

Le brevet britannique N° 1.322.318 décrit comme 15 intermédiaires de préparation des acides et esters 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-PY-1,8-naphthyridine-3-carboxyliques (où PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur) actifs sur le plan antibactérien, la séquence réactionnelle 20 représentative type (Exemples 1C à 1G et 2C à 2G) : préparation du 1,2-dihydro-2-oxo-6-(4- ou 3-pyridinyl)-nicotinonitrile, son hydrolyse et sa décarboxylation pour produire la 6-(4- ou 3-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, sa chloration par l'oxychlorure de phosphore pour produire la 25 2-chloro-6-(4- ou 3-pyridinyl)pyridine, sa réaction avec l'hydrazine pour produire la 2-hydrazino-6-(4- ou 3-pyridinyl)pyridine et son hydrogénéation catalytique en utilisant le nickel de Raney pour obtenir la 2-amino-6-(4- ou 3-pyridinyl)pyridine, également utilisable comme 30 intermédiaire de production desdites 1,8-naphthyridines actives sur le plan antibactérien.

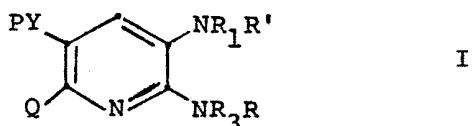
Le brevet des E.U.A. N° 3.838.156 décrit comme 35 intermédiaires successifs de préparation d'agents antibactériens, les acides 1,2-dihydro-2-oxo-6-Q'''-nicotiniques, les acides 2-halo-6-Q'''-nicotiniques et les acides 2-RNH-6-Q'''-nicotiniques où Q''' est un groupement 4-(ou 3)-pyridinyle ou 4(ou 3)-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur, halo désigne le chlore ou le

brome et R est un groupement alkyle inférieur.

Le brevet des E.U.A. N° 4.072.746 décrit les séquences réactionnelles suivantes : a) hydrolyse du 1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-nicotinonitrile pour obtenir l'acide 1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-nicotinique, décarboxylation de l'acide nicotinique pour obtenir la 5-PY-2(1H)-pyridinone, nitration de l'acide nicotinique ou de la 2(1H)-pyridinone pour obtenir la 3-nitro-5-PY-2(1H)-pyridinone et réduction du dérivé 3-nitré pour obtenir la 3-amino-5-PY-2(1H)-pyridinone ; et b) réaction de la 5-PY-2(1H)-pyridinone avec un halogène, de préférence le brome ou le chlore, pour obtenir la 3-halo-5-PY-2(1H)-pyridinone et réaction du composé halogéné avec R_1R_2NH pour obtenir la 3- R_1R_2N -5-PY-2(1H)-pyridinone. Dans les deux séquences réactionnelles précédentes, R_1 est un groupement alkyle inférieur, R_2 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur et PY est un groupement 4- ou 3- ou 2-pyridinyle ou 4- ou 3- ou 2-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur. Parmi les divers composés des deux séquences réactionnelles, les 3-amino-5-PY-2(1H)-pyridinones, les 3- R_1R_2N -5-PY-2(1H)-pyridinones, les 1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-2(1H)-nicotinonitriles et les 5-PY-2(1H)-pyridinones ont une activité cardiotonique ; tous les autres composés sont des intermédiaires comme le sont les 1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-2(1H)-nicotinonitriles et les 5-PY-2(1H)-pyridinones.

L'invention concerne une $2-R_3RN-3-R_1R'N-5-PY-6-Q-$ pyridine de formule I

30



ou un de ses sels d'addition d'acides, où Q, R et R' sont chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur, R_1 et R_3 sont chacun un atome d'hydrogène ou un groupement

alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, 2,3-dihydroxy-propyle, alcoxyalkyle inférieur ou Y-NB où Y est un groupement alkylène inférieur ayant au moins deux atomes de carbone entre ses liaisons de raccordement et NB est un 5 groupement di-(alkyl inférieur)amino ou 4-morpholinyle. Certains des composés de formule I ci-dessus sont utilisables comme agents cardiotoniques et tous les composés de formule I où R et R' sont des atomes d'hydrogène sont utilisables comme intermédiaires dans la préparation des 1,3-dihydro-5-10 Q-6-PY-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-ones ou -2-thiones 1- ou 3-substituées décrits dans la demande de brevet N° 81 07546 déposée le 23 Mars 1981 et également comme intermédiaires (quand en outre au moins l'un de R₁ et R₃ est un atome d'hydrogène) pour préparer les 5-Q-6-PY-3H (ou 1H)-15 imidazo[4,5-b]pyridines 1- ou 3-substituées de la demande de brevet N° 81 06072 déposée le 26 Mars 1981. Les composés préférés de formule I sont ceux dans lesquels Q est un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle ou éthyle, PY est un groupement 4-pyridinyle ou 3-pyridinyle, 20 R et R' sont chacun un atome d'hydrogène quand l'un de R₁ ou R₃ est un atome d'hydrogène et l'autre est un groupement méthyle, éthyle ou 2-hydroxyéthyle ou, comme agents cardiotoniques, R₁ et R' sont chacun un atome d'hydrogène quand R₃ est un groupement méthyle ou éthyle et R est un 25 atome d'hydrogène ou un groupement méthyle ou éthyle.

On peut obtenir un composé de formule I ci-dessus par un procédé qui consiste :

a. à réduire un composé 3-nitré correspondant de formule V (ci-dessous) pour obtenir un composé où R₁ et R' 30 sont chacun un atome d'hydrogène seulement, ou

b. à faire réagir le composé 3-halogéné correspondant de formule IX (ci-dessous) avec l'ammoniac ou une amine de formule R₁R'NH, où 3-halo désigne un atome de brome, de chlore ou d'iode, et si on le désire on transforme 35 la base libre obtenue en un sel d'addition d'acide .

Le procédé global selon (a) ci-dessus consiste à faire réagir une 3-nitro-5-PY-6-Q-2(1H)-pyridinone de formule (II) avec un agent d'halogénéation minéral approprié pour

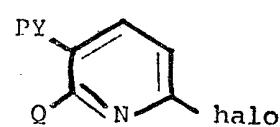
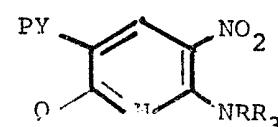
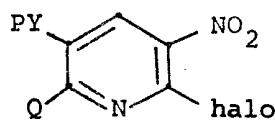
obtenir une 2-halo-3-nitro-5-PY-6-Q-pyridine (III), à faire réagir le composé 2-halogéné (III) avec l'ammoniac ou une amine de formule R_3RNH (IV) pour obtenir la 2- R_3RN -3-nitro-5-PY-6-Q-pyridine (V) et à réduire le composé 3-nitré (V)

pour obtenir la 3-amino-2- R_3RN -5-PY-6-Q-pyridine, où PY, Q, R et R_3 sont tels que définis précédemment pour la formule I et halo désigne le brome ou le chlore. L'invention comprend le procédé précédent ainsi que les différentes étapes, c'est-à-dire $II \rightarrow III$, $III \rightarrow IV$ et $V \rightarrow I$, et leurs combinaisons en deux étapes, c'est-à-dire $II \rightarrow III \rightarrow V$ et $III \rightarrow V \rightarrow I$.

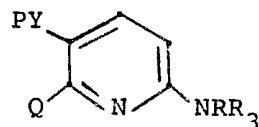
Le procédé global selon (b) ci-dessus comprend les étapes de réaction de la 5-PY-6-Q-2(1H)-pyridinone (VI) avec un agent d'halogénéation minéral approprié pour obtenir la 2-halo-5-PY-6-Q-pyridine (VII), la réaction du composé 2-halogéné (VII) avec l'ammoniac ou une amine de formule R_3RNH pour obtenir la 2-(R_3RN)-5-PY-6-Q-pyridine (VIII), la réaction de ce dernier composé avec un agent d'halogénéation approprié pour obtenir la 2-(R_3RN)-3-halo-5-PY-6-Q-pyridine (IX) et la réaction du composé 3-halogéné (IX) avec l'ammoniac ou une amine de formule $R_1R'NH$ pour obtenir la 2-(R_3RN)-3-($R_1R'N$)-5-PY-6-Q-pyridine, où PY, Q, R, R', R_1 et R_3 ont les significations données précédemment pour la formule I, l'atome d'halogène en position 2 est le brome ou le chlore et l'atome d'halogène en position 3 est le brome, le chlore ou l'iode.

L'invention comprend le procédé précédent ainsi que les différentes étapes, c'est-à-dire $VI \rightarrow VII$, $VII \rightarrow VIII$, $VIII \rightarrow IX$ et $IX \rightarrow I$, les combinaisons en deux étapes, c'est-à-dire $VI \rightarrow VII \rightarrow VIII$, $VII \rightarrow VIII \rightarrow IX$ et $VIII \rightarrow IX \rightarrow I$, ainsi que les combinaisons en trois étapes, c'est-à-dire $VI \rightarrow VII \rightarrow VIII \rightarrow IX$ et $VII \rightarrow VIII \rightarrow IX \rightarrow I$.

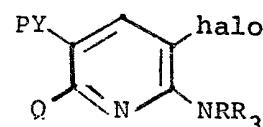
L'invention concerne également les 2-halo-3-nitro-5-PY-6-Q-pyridines de formule (III), les 2-(R_3RN)-3-nitro-5-PY-6-Q-pyridines de formule (V), les 2-halo-5-PY-6-Q-pyridines de formule (VII), les 2-(R_3RN)-5-PY-6-Q-pyridines de formule (VIII) et les 2-(R_3RN)-3-halo-5-PY-6-Q-pyridines de formule (IX) ainsi que leurs sels d'addition d'acides, de formules



5



10



où PY, Q et R₃ ont les significations données pour la formule I, halo dans la formule VII désigne le chlore ou le brome et halo dans la formule IX désigne le brome, le chlore ou l'iode, et R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur. Les composés de formules III, V, VII, VIII et IX indiqués précédemment sont tous utilisables comme intermédiaires dans la préparation des composés de formule I. Les composés de formule VIII où R et R₃ sont chacun un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle sont également utilisables comme agents cardiotoniques.

Sont utilisables comme agents cardiotoniques destinés à augmenter la contractilité cardiaque, les 2-NRR'-3-NR'R'-5-PY-6-Q-pyridines de formule (IA) ou leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, où PY et Q ont les significations données pour la formule I et NRR et NR'R' sont chacun un groupement amino, alkylamino inférieur ou di-(alkyl inférieur)amino. Les composés préférés sont ceux où PY est un groupement 4-pyridinyle ou 3-pyridinyle, Q est un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle ou éthyle, NR'R' est un groupement amino et NRR est un groupement amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino ou diéthylamino.

Sont également actifs comme agents cardiotoniques les 2-amino (ou monométhylamino ou diméthylamino)-5-PY-6-Q-pyridines de formule (VIII A) ou leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, où Q est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur et PY est un

groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur. Les composés préférés sont ceux dans lesquels PY est un groupement 4-pyridinyle ou 3-pyridinyle et Q est un atome d'hydrogène ou 5 un groupement méthyle ou éthyle.

L'expression "alkyle inférieur" telle qu'utilisée ici, par exemple comme l'une des significations de R, R', R₁, R₃ ou Q ou comme substituant de PY dans les formules I, III, V, VII, VIII ou IX, désigne des radicaux alkyle ayant de un 10 à six atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée, représentés par les groupements méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, s-butyle, t-butyle, isobutyle, n-amyle, n-hexyle, etc...

Comme exemples de PY dans les formules I, III, V, 15 VII, VIII ou IX où PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur, on peut citer : 2-méthyl-4-pyridinyle, 2,6-diméthyl-4-pyridinyle, 3-méthyl-4-pyridinyle, 2-méthyl-3-pyridinyle, 6-méthyl-3-pyridinyle (également appelé 2-méthyl-5-pyridinyle), 2,3-diméthyl-4-pyridinyle, 2,6-diméthyl-4-pyridinyle, 2-éthyl-4-pyridinyle, 2-isopropyl-4-pyridinyle, 2-n-butyl-4-pyridinyle, 2-n-hexyl-4-pyridinyle, 2,6-diéthyl-4-pyridinyle, 2,6-diéthyl-3-pyridinyle, 2,6-diisopropyl-4-pyridinyle, 2,6-di-n-hexyl-4-pyridinyle, etc... .

25 L'expression "hydroxyalkyle inférieur" telle qu'utilisée ici, par exemple pour l'une des significations de R₁ ou R₃ dans la formule I, désigne des radicaux hydroxy-alkyle ayant de deux à six atomes de carbone qui peuvent être disposés en chaîne droite ou ramifiée et où au moins 30 deux atomes de carbone séparent le groupement hydroxy et l'atome d'azote du groupement amino en position 2 ou 3 du noyau pyridine, représentés par les groupements 2-hydroxy-éthyle, 3-hydroxypropyle, 2-hydroxypropyle, 4-hydroxybutyle, 3-hydroxybutyle, 5-hydroxyamyle, 6-hydroxyhexyle, etc...

35 L'expression "alcooxyalkyle inférieur" telle qu'utilisée ici, par exemple pour l'une des définitions de R₁ ou R₃ dans la formule I, désigne les radicaux alcooxy-alkyle ayant de trois à six atomes de carbone, en chaîne

droite ou ramifiée et où au moins deux atomes de carbone séparent l'atome d'oxygène du groupement alcoxyalkyle et l'atome d'azote du groupement amino en position 2 ou 3 du noyau pyridine, représentés par les groupements 2-méthoxy-5 éthyle, 2-éthoxyéthyle, 3-méthoxypropyle, 2-méthoxypropyle, 2-méthoxybutyle, 4-éthoxybutyle, 3-éthoxypropyle, 3-n-propoxypropyle, etc.

L'expression "alkylène inférieur" désignant Y comme partie de R₁ ou R₃ désigne ici les radicaux alkylène inférieur ayant au moins deux atomes de carbone entre leurs liaisons de raccordement et ayant de deux à six atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée, représentés par les groupements -CH₂CH₂- , -CH₂CH(CH₃) , -CH(CH₃)CH₂- , -CH(CH₃)CH(CH₃) , -CHCHCH₂CH₃ , -(CH₂)₃- , -(CH₂)₄- , 15 -(CH₂)₅- , -(CH₂)₆- , -CH(C₂H₅)CH(CH₃) , etc.

Les composés de formules IA et VIIIA sont utilisables sous la forme de la base libre et sous la forme des sels d'addition d'acides et ces deux types de formes font partie du domaine de l'invention. Les sels d'addition 20 d'acides sont simplement une forme plus commode pour l'utilisation ; et en pratique l'utilisation de la forme sel correspond de façon inhérente à l'utilisation de la forme base. Les acides que l'on peut utiliser pour préparer les sels d'addition d'acides comprennent de préférence ceux qui 25 produisent, quand on les combine à la base libre, des sels pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire des sels dont les anions sont relativement inoffensifs vis-à-vis de l'organisme animal aux doses pharmaceutiques des sels, de sorte que les propriétés cardiotoniques bénéfiques inhérentes 30 à la base libre (I ou II) ne soient pas viciées par des effets secondaires attribuables aux anions. Dans la mise en oeuvre de l'invention, il est commode d'utiliser la forme base libre ; cependant, des sels pharmaceutiquement acceptables appropriés faisant partie du domaine de 35 l'invention sont ceux provenant d'acides minéraux comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique et l'acide sulfamique ; et d'acides organiques comme l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide lactique,

l'acide tartrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide éthane-sulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide toluène-sulfonique, l'acide cyclohexylsulfamique, l'acide quinique, etc., donnant les chlorhydrate, sulfate, phosphate, sulfamate, 5 acétate, citrate, lactate, tartrate, méthanesulfonate, éthanesulfonate, benzènesulfonate, cyclohexylsulfamate et quinate respectivement.

On prépare les sels d'addition d'acides des composés basiques de formules I, IA, III, V, VII, VIII, VIIIA 10 et IX en dissolvant la base libre dans une solution aqueuse ou aqueuse-alcoolique ou dans d'autres solvants appropriés contenant l'acide approprié, et en isolant le sel par évaporation de la solution ; ou en faisant réagir la base libre et l'acide dans un solvant organique, auquel cas le sel 15 se sépare directement ou bien peut être obtenu par concentration de la solution.

Bien que l'on préfère les sels pharmaceutiquement acceptables des composés basiques de formules I, IA, III, V, VII, VIIIA et IX, tous les sels d'addition d'acides font 20 partie du domaine de la présente invention. Les sels d'addition d'acides sont tous utilisables comme sources de la forme base libre, même si le sel particulier n'est en lui-même recherché que comme produit intermédiaire, par exemple quand on forme le sel simplement dans un but de purification 25 ou d'identification, ou quand on l'utilise comme intermédiaire pour préparer un sel pharmaceutiquement acceptable par des modes opératoires d'échange d'ions.

La structure moléculaire du composé de formules I, IA, III, V, VII, VIII, VIIIA et IX a été attribuée sur la 30 base des données fournies par les spectres infrarouge, de résonance magnétique nucléaire et de masse, et par la correspondance entre les valeurs calculées et trouvées pour l'analyse élémentaire.

La réaction d'une 3-nitro-5-PY-6-Q-2(1H)- 35 pyridinone ou d'une 5-PY-6-Q-2(1H)-pyridinone avec un agent d'halogénéation minéral pour obtenir une 2-halo-3-nitro-5-PY-6-Q-pyridine (III) ou une 2-halo-5-PY-6-Q-pyridine (VII) est de préférence effectuée en chauffant à

reflux la 2(1H)-pyridinone avec un excès d'oxychlorure de phosphore contenant une quantité catalytique de diméthyl-formamide, pour obtenir le composé 2-chloré. D'autres agents d'halogénéation minéraux appropriés comprennent PCl_3 , POBr_3 , 5 PBr_3 , PCl_5 , le dichlorure diphénylphosphorique, etc. Cette réaction est en outre illustrée ci-dessous dans les Exemples A-1 à A-17 et B-1 à B-17.

La réaction du composé 2-halogéné (III ou VII) avec l'ammoniac ou une amine de formule R_3RNH pour obtenir 10 le composé V ou VIII respectivement est effectuée en chauffant les réactifs, de préférence sous pression quand on utilise de l'ammoniac ou une source d'ammoniac et la monométhylamine, et à la pression atmosphérique quand on utilise les autres amines primaires supérieures R_3NH_2 ou les amines secondaires 15 R_3RNH . La réaction des composés III ou VII avec l'hydrazine est effectuée de façon similaire pour obtenir les dérivés 2-hydrazino correspondants que l'on transforme facilement par réduction en 2-amines correspondantes. Cette réaction est en outre illustrée ci-dessous dans les Exemples C-1 à C-29 20 et D-1 à D-9.

La réaction du composé V pour obtenir le composé I où R_1 est un atome d'hydrogène est de préférence effectuée par hydrogénéation catalytique de V en utilisant un catalyseur approprié, par exemple du palladium sur charbon à 10 %, du 25 nickel de Raney, etc. Cette réaction est en outre illustrée ci-dessous dans les Exemples F-1 à F-30.

La réaction du composé VIII avec un agent d'halogénéation pour obtenir le composé 3-halogéné correspondant (IX) est de préférence effectuée en utilisant 30 le brome pour obtenir le composé 3-bromé, le chlore pour obtenir le composé 3-chloré ou l'iode pour obtenir le composé 3-iodé. Eventuellement, on peut obtenir le composé 3-chloré de formule (IX) en deux étapes, en faisant d'abord réagir la 3-nitro-5-PY-6-Q-2(1H)-pyridinone avec le dichlorure 35 phénylphosphonique pour obtenir la 2,3-dichloro-5-PY-6-Q-pyridine puis en faisant réagir sélectivement cette dernière au niveau du radical 2-chloro plus réactif avec R_3NH_2 pour obtenir le composé IX. On peut également effectuer la

préparation de la 2,3-dichloro-5-PY-6-Q-pyridine en chauffant la 3-nitro-5-PY-6-Q-2(1H)-pyridinone avec l'oxychlorure de phosphore dans un autoclave. Cette réaction est en outre illustrée ci-dessous dans les Exemples E-1 à E-3.

5 La réaction du composé IX avec l'ammoniac ou une amine de formule R₁R'NH pour obtenir le composé de formule I est effectuée en chauffant les réactifs comme décrit précédemment pour la transformation du composé III en V ou du composé VII en VIII. Cette réaction est en outre illustrée
10 ci-dessous dans les Exemples F-31 à F-41.

La préparation des acides 1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-nicotiniques connus, par hydrolyse du 1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-nicotinonitrile correspondant est décrite dans le brevet des E.U.A. N° 4.004.012.

15 L'hydrolyse du 1,2-dihydro-6-(alkyl inférieur)-2-oxo-5-PY-nicotinonitrile pour obtenir l'acide 1,2-dihydro-6-(alkyl inférieur)-2-oxo-5-PY-nicotinique est commodément effectuée en chauffant le nitrile au bain de vapeur avec un acide minéral aqueux, par exemple de l'acide sulfurique à
20 50 %.

La préparation des 1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-(alkyl inférieur)-nicotinonitriles intermédiaires est effectuée par le mode opératoire décrit dans les trois paragraphes suivants ; cette préparation est décrite et
25 revendiquée dans la demande de brevet N° 80 24998 déposée le 25 novembre 1980 (qui illustre également l'hydrolyse du nitrile du paragraphe précédent).

On effectue la préparation de la 1-PY-2(diméthyl-amino)éthényle(alkyl inférieur)cétone en faisant réagir la
30 PY-méthyl(alkyl inférieur)cétone avec un acétal di-(alkylique inférieur) de diméthylformamide, en mélangeant les réactifs en présence ou en l'absence d'un solvant approprié. On effectue commodément la réaction à la température ambiante, c'est-à-dire environ 20-25°C, ou en chauffant les réactifs
35 jusqu'à environ 100°C, de préférence dans un solvant aprotique, commodément de l'hexaméthylphosphoramide en raison du procédé utilisé pour préparer la PY-méthyl(alkyl-inférieur)cétone. D'autres solvants appropriés comprennent

le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, l'acetonitrile, l'éther, le benzène, le dioxane, etc. La réaction peut être également utilisée sans solvant, en utilisant de préférence un excès de l'acétal di-(alkylique inférieur) de 5 diméthylformamide.

Les PY-méthyl(alkyl inférieur)cétones sont en général des composés connus que l'on prépare par des procédés connus [par exemple, comme décrit dans Rec. trav. chim 72, 522 (1953) ; le brevet des E.U.A. N° 3.133.077 ; Bull. Soc. 10 Chim. France 1968, 4132 ; Chem. Abstrs. 79, 8539h (1973) ; Chem. Abstrs. 81, 120, 401a (1974) ; J. Org. Chem. 39, 3834 (1974) ; Chem. Abstrs. 87, 6594q (1977) ; J. Org. Chem. 43, 2286 (1978)].

La réaction d'une 1-PY-2-(diméthylamino)éthényle-15 (alkyl inférieur)cétone avec l' α -cyanoacétamide pour obtenir se fait de préférence le 1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrile/ en chauffant les réactifs dans un solvant approprié en présence d'un agent de condensation basique. La réaction est commodément effectuée en utilisant un alcoolate inférieur alcalin, de préférence 20 le méthylate ou l'éthylate de sodium, dans le diméthyl-formamide. Dans la mise en oeuvre de l'invention, on effectue la réaction en chauffant le diméthylformamide à reflux en utilisant du méthylate de sodium. On peut également utiliser du méthanol et du méthylate de sodium ou de l'éthanol et de 25 l'éthylate de sodium comme solvant et agent de condensation basique respectivement ; cependant une période de chauffage plus longue est alors nécessaire. D'autres agents de condensation basique et autres solvants comprennent l'hydrure de sodium, le diéthylamidure de lithium, le diisopropyl-30 amidure de lithium, etc., dans un solvant aprotique, par exemple le tétrahydrofurane, l'acetonitrile, l'éther, le benzène, le dioxane, etc.

On effectue la préparation des 6-(alkyl inférieur)-3-nitro-5-PY-2(1H)-pyridinones intermédiaires en suivant le 35 mode opératoire décrit dans l'Exemple C-1 du brevet des E.U.A. N° 4.072.746, en utilisant à la place de l'acide 1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinique une quantité équimolaire de l'acide 1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-(alkyl inférieur)nicotinique approprié pour obtenir, au lieu de la

3-nitro-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, la 6-(alkyl inférieur)-3-nitro-5-PY-2(1H)pyridinone correspondante.

La préparation des 6-(alkyl inférieur)-5-PY-2(1H)-pyridinones intermédiaires est effectuée en suivant l'autre mode opératoire décrit de la ligne 59 de la colonne 15 à la ligne 2 de la colonne 16 de l'Exemple C-1 du brevet des E.U.A. N° 4.072.746 en utilisant à la place du 1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile une quantité équimolaire du 1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-(alkyl inférieur)nicotinonitrile approprié pour obtenir, à la place de la 5-(4-pyridinyl)-2-(1H)-pyridinone, la 6-(alkyl inférieur)-5-PY-2(1H)-pyridinone correspondante.

Les exemples suivants illustrent mieux l'invention sans toutefois la limiter.

15 A. 2-HALO-3-NITRO-5-PY-6-Q-PYRIDINES

A-1. 2-Halo-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine, également appelée 6-chloro-5-nitro-[3,4'-bipyridine].

On chauffe à reflux pendant deux heures un mélange contenant 108,5 g de 3-nitro-5-(4-pyridinyl)-2-(1H)-pyridinone, 1250 ml d'oxychlorure de phosphore et cinq gouttes de diméthylformamide puis on le laisse reposer à la température ambiante pendant une nuit. On distille l'excès d'oxychlorure de phosphore sous vide et on verse le matériau restant dans de l'eau et de la glace. On alcalinise le mélange aqueux avec de l'hydroxyde d'ammonium et on l'agit pendant une heure. On recueille le solide et on le sèche, ce qui donne 102 g de 2-halo-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine.

En suivant le mode opératoire de l'Exemple A-1 mais en utilisant à la place de la 3-nitro-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone une quantité équimolaire de la 3-nitro-5-PY-6-Q-2(1H)-pyridinone appropriée , on voit que l'on peut obtenir les 2-chloro-3-nitro-5-PY-6-Q-pyridines correspondantes des Exemples A-2 à A-16.

A-2. 2-Chloro-3-nitro-5-(3-pyridinyl)pyridine.

35 A-3. 2-Chloro-3-nitro-5-(2-méthyl-3-pyridinyl)-pyridine.

A-4. 2-Chloro-3-nitro-5-(5-méthyl-3-pyridinyl)-pyridine.

A-5. 2-Chloro-3-nitro-5-(3-éthyl-4-pyridinyl)-pyridine.

5 A-6. 2-Chloro-6-méthyl-3-nitro-5-(4-pyridinyl)-pyridine.

A-7. 2-Chloro-6-éthyl-3-nitro-5-(4-pyridinyl)-pyridine.

10 A-8. 2-Chloro-6-méthyl-3-nitro-5-(3-pyridinyl)-pyridine.

A-9. 2-Chloro-3-nitro-6-n-propyl-5-(4-pyridinyl)-pyridine.

A-10. 2-Chloro-3-nitro-6-isopropyl-5-(4-pyridinyl)-pyridine.

15 A-11. 6-n-Butyl-2-chloro-3-nitro-5-(4-pyridinyl)-pyridine.

A-12. 2-Chloro-6-isobutyl-3-nitro-5-(4-pyridinyl)-pyridine.

20 A-13. 2-Chloro-3-nitro-5-(4-pyridinyl)-6-t-butylpyridine.

A-14. 2-Chloro-3-nitro-5-n-pentyl-5-(4-pyridinyl)-pyridine.

A-15. 2-Chloro-6-éthyl-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-3-nitropyridine.

25 A-16. 2-Chloro-6-éthyl-3-nitro-5-(3-pyridinyl)-pyridine.

En suivant le mode opératoire de l'Exemple A-1 mais en utilisant à la place de l'oxychlorure de phosphore une quantité équimolaire de l'oxybromure de phosphore ou du tribromure de phosphore, on voit que l'on peut obtenir le composé de l'Exemple A-17.

A-17. 2-Bromo-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine.

B. 2-HALO-5-PY-6-Q-PYRIDINES

35 B-1. 2-Chloro-5-(4-pyridinyl)pyridine, également appelée 6-chloro-[3,4'-bipyridine]

On chauffe au bain de vapeur pendant deux heures un mélange contenant 105 g de 5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone et un litre d'oxychlorure de phosphore puis on le

laisse reposer à la température ambiante pendant une nuit.
On distille sous vide l'excès d'oxychlorure de phosphore et
on verse le matériau résultant sur de la glace. On alcalinise
faiblement le mélange aqueux avec de l'hydroxyde d'ammonium.

5 On recueille le précipité, on le lave avec de l'eau et on
le sèche sous vide à 70°C, ce qui donne 108 g de 2-chloro-
5-(4-pyridinyl)-pyridine.

En suivant le mode opératoire précédent mais en
utilisant à la place de l'oxychlorure de phosphore une
10 quantité équimolaire d'oxybromure de phosphore ou de
tribromure de phosphore, on voit que l'on peut obtenir le
composé correspondant de l'Exemple B-2.

B-2. 2-Bromo-5-(4-pyridinyl)pyridine.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple
15 B-1 mais en utilisant à la place de la 5-(4-pyridinyl)-2(1H)-
pyridinone une quantité équimolaire de la 5-PY-6-Q-2(1H)-
pyridinone, on voit que l'on peut obtenir les 2-chloro-5-PY-6-
Q-pyridines correspondantes des Exemples B-3 à B-17.

B-3. 2-Chloro-5-(3-pyridinyl)pyridine.

20 B-4. 2-Chloro-5-(2-méthyl-3-pyridinyl)pyridine.

B-5. 2-Chloro-5-(5-méthyl-3-pyridinyl)pyridine.

B-6. 2-Chloro-5-(3-éthyl-4-pyridinyl)pyridine..

B-7. 2-Chloro-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)pyridine.

B-8. 2-Chloro-6-éthyl-5-(4-pyridinyl)pyridine.

25 B-9. 2-Chloro-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)pyridine.

B-10. 2-Chloro-6-n-propyl-5-(4-pyridinyl)pyridine.

B-11. 2-Chloro-6-isopropyl-5-(4-pyridinyl)pyridine.

B-12. 6-n-Butyl-2-chloro-5-(4-pyridinyl)pyridine.

B-13. 2-Chloro-6-isobutyl-5-(4-pyridinyl)pyridine.

30 B-14. 2-Chloro-5-(4-pyridinyl)-6-tert-butylypyridine.

B-15. 2-Chloro-6-n-pentyl-5-(4-pyridinyl)pyridine.

B-16. 2-Chloro-6-éthyl-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-
pyridine.

B-17. 2-Chloro-6-éthyl-5-(3-pyridinyl)pyridine.

35 C. 3-NITRO-5-PY-6-Q-PYRIDINE-2-AMINES

C-1. 3-Nitro-5-(pyridinyl)-pyridine-2-amine,

également appelée 5-nitro-[3,4'-bipyridine]-6-amine

On passe à l'autoclave à 100°C et 10,35 bars

pendant huit heures un mélange contenant 27 g de 2-chloro-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine et 600 ml d'hydroxyde d'ammonium. On recueille le solide et on le sèche sous vide à 70°C. On concentre le filtrat sous vide à environ 200 ml 5 et on le refroidit ; on recueille le solide qui se sépare et on le sèche sous vide à 70°C. On réunit les solides, on les recristallise deux fois dans le diméthylformamide, on les lave successivement avec de l'éthanol et de l'éther et on les sèche sous vide à 70°C, ce qui donne 15 g de 3-nitro-10 5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine, p.f. 247-249°C avec décomposition.

On prépare éventuellement comme suit la 3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-hydrazine correspondante : on chauffe à reflux pendant une heure un mélange contenant 10 g 15 de 2-chloro-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine, 50 ml d'hydrate d'hydrazine et 50 ml d'éthanol et on distille sous vide l'éthanol et l'excès d'hydrate d'hydrazine. On dissout le résidu dans de l'eau et on le reprécipite avec de l'alcool isopropylique, on le recueille, on le lave avec de l'alcool 20 isopropylique et on le sèche sous vide à 70°C, ce qui donne 7 g de 3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-hydrazine.

C-2. N-Méthyl-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine, également appelée N-méthyl-5-nitro-[3,4'-bipyridine]-6-amine

On passe à l'autoclave pendant 6 heures à 100°C un mélange contenant 47 g de 2-chloro-3-nitro-5-(4-pyridinyl)-pyridine, 300 ml de méthylamine aqueuse à 40 % et 300 ml d'éthanol. On filtre le solide et on concentre le filtrat sous vide jusqu'à un volume d'environ 200 ml puis on le refroidit. On filtre environ 2 g d'un solide noir et on 10 chauffe le filtrat sous vide à siccité. On dissout le résidu dans environ 250 ml d'eau et on extrait la solution aqueuse avec plusieurs portions de chloroforme. On réunit les extraits chloroformiques, on les lave en retour avec de l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium anhydre, on les traite par du 15 charbon décolorant et on les filtre. On évapore le filtrat sous vide et on obtient, sous forme d'une huile noire, 18,5 g de N-méthyl-3-nitro-5-(4-pyridinyl)-2-pyridine-2-amine.

C-3. N-Ethyl-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine, également appelée N-éthyl-5-nitro-[3,4'-bipyridine]-6-amine

20 amine

On chauffe en agitant au bain de vapeur pendant environ 16 heures un mélange contenant 23,56 g de 2-chloro-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine, 80,5 ml d'éthylamine aqueuse à 70 % et un litre d'éthanol à 95 % puis on le concentre 25 sous vide pour chasser le solvant et l'excès d'éthylamine aqueuse. On recristallise le résidu dans l'alcool isopropylique (volume final de 200 ml) et on sèche dans une étuve sous vide à 60°C pendant 16 heures, ce qui donne 16,27 g de N-éthyl-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine, p.f. 129-132°C.

30 C-4. N-(2-Hydroxyéthyl)-3-nitro-5-(4-pyridinyl)-pyridine-2-amine, également appelée N-(2-hydroxyéthyl)-5-nitro-[3,4'-bipyridine]-6-amine

On chauffe à reflux en agitant pendant 16 heures un mélange contenant 23,56 g de 2-chloro-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine, 63,0 ml de 2-aminoéthanol et 1000 ml d'éthanol, et on concentre le filtrat à la moitié de son volume sous vide. On recueille le solide qui se sépare et on obtient 13 g d'un solide brun orangé. On concentre le

filtrat sous vide à moins de 200 ml et on le dilue avec de l'eau. On recueille le précipité résultant et l'on obtient 7 g supplémentaires de solide brun que l'on recristallise dans l'alcool isopropylique, ce qui donne des prismes brun-5 orangé ; on réunit ce matériau brun-orangé avec les 13 g précédents de solide brun-orangé et on recristallise le tout dans l'alcool isopropylique (volume final de 600 ml) et l'on obtient, sous forme d'un solide brun-orange, 12,42 g de N-(2-hydroxyéthyl)-3-nitro-5-(4-pyridinyl)-10 pyridine-2-amine, p.f. 188-190°C après frittage à environ 180°C. La concentration du filtrat à environ 250 ml donne du solide brun-orange supplémentaire, que l'on recueille, que l'on sèche et qui fond à 183-186°C.

C-5. N-(2-Diméthylaminoéthyl)-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine, également appelée N-(2-diméthylaminoéthyl)-5-nitro-[3,4'-bipyridine]-6-amine

On chauffe à reflux en agitant pendant 22 heures un mélange contenant 11,77 g de 2-chloro-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine, 8,6 ml de 2-diméthylaminoéthylamine et 20 500 ml d'éthanol, on filtre la solution chaude et on concentre le filtrat sous vide pour chasser le solvant. On recristallise le résidu dans 1000 ml de cyclohexane et l'on obtient un peu d'huile brune insoluble, 5,6 g de N-(2-diméthylaminoéthyl)-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine 25 solide jaune, p.f. 110-112°C, et à partir du filtrat, 1,2 g supplémentaire du produit solide jaune, p.f. 110-112°C, se frottant à 107°C. On reprend l'huile brune insoluble dans du méthanol et on la concentre plusieurs fois avec du cyclohexane ; on filtre le matériau insoluble et on concentre 30 le filtrat à moins de 300 ml. On filtre un peu de gomme brune insoluble et le filtrat par refroidissement donne 2,14 g supplémentaires de produit solide jaune, p.f. 109-111°C.

C-6. N-(2-Diéthylaminoéthyl)-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine, également appelée N-(2-diéthylaminoéthyl)-5-nitro-[3,4'-bipyridine]-6-amine

On chauffe à reflux en agitant pendant plus de 4 heures un mélange contenant 47,13 g de 2-chloro-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine, 70,8 ml de 2-diéthylaminoéthylamine et

1,4 litre d'éthanol. On filtre la solution éthanolique du mélange réactionnel sur terre de diatomées (pas de matériau insoluble) et on dilue le filtrat avec deux litres d'eau et on refroidit le mélange aqueux résultant. On recueille le
5 solide jaune-orange qui précipite et on le séche sous vide à 90°C pendant plus de 16 heures, ce qui donne 43,2 g d'un solide jaune-orange, la N-(2-diéthylaminoéthyl)-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine, p.f. 100,5-102°C, après frittage à 100°C. On obtient du filtrat 1,75 g supplémentaire
10 de produit solide jaune-orange, p.f. 100-101°C, après frittage à 99°C.

C-7. N-(3-Diméthylaminopropyl)-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine

On chauffe à reflux en agitant pendant plus de 5
15 heures un mélange contenant 47,13 g de 2-chloro-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine, 63,6 ml de 3-diméthylaminopropylamine et 700 ml d'éthanol puis on le laisse reposer pendant une nuit à la température ambiante. Puis on concentre la solution sous vide jusqu'à un volume d'environ 250 ml et on dilue la
20 solution concentrée résultante avec 800 ml d'eau. On recueille le solide qui se sépare et on le séche sous vide à 90°C pendant plus de 60 heures, ce qui donne 49,4 g d'un solide brun-orangé, p.f. 94-96°C avec frittage à environ 80°C. On dissout le solide dans environ 250 ml de méthanol,
25 on dilue la solution chaude avec de l'eau et on la refroidit. On séche à l'air le solide jaune séparé pendant plus de 48 heures et l'on obtient 45,5 g de N-(3-diméthylaminopropyl)-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine, p.f. 95,6°C, après ramollissement à 90°C et frittage à 94°C.

30 C-8. N,N-Diméthyl-3-nitro-5-(4-pyridinyl)-pyridine-2-amine

On passe à l'autoclave à 100°C pendant plus de 8 heures un mélange contenant 25,92 g de 2-chloro-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine, 62 g de diméthylamine aqueuse à 40 %
35 et 600 ml d'éthanol à 95 %. On distille le solvant sous vide et on recristallise le résidu solide jaune résultant dans de l'alcool isopropylique (300 ml) et de l'eau pour obtenir, après séchage à 90° sous vide sur hydroxyde de

potassium pendant 16 heures, 24,46 g de N,N-diméthyl-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine, p.f. 135-137°C.

C-9. N-[2-(4-Morpholinyl)éthyl]-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine

5 On chauffe à reflux en agitant pendant plus de 5 heures un mélange contenant 30,48 g de 2-chloro-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine, 33,7 g de 2-(4-morpholinyl)éthylamine à 97 % et 450 ml d'éthanol puis on laisse le mélange réactionnel refroidir. On recueille le produit qui se sépare 10 et on le sèche sous vide pendant 4 heures à 90°C, ce qui donne 36,0 g de N-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine, p.f. 140-141°C, après frittage à 139°C. On obtient 3,73 g de produit, p.f. 134-136°C après frittage à 133°C, en concentrant le filtrat jusqu'à un 15 volume d'environ 100 ml, en ajoutant de l'eau, en filtrant le précipité et en séchant comme précédemment.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple C-1 ou C-3 mais en utilisant à la place de la 2-chloro-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine et de l'hydroxyde d'ammonium 20 ou de l'éthylamine, des quantités équimolaires correspondantes de la 3-nitro-5-PY-6-Q-pyridine appropriée et de l'hydroxyde d'ammonium, de R₃NH₂ ou de RRNH appropriés, on voit que l'on peut obtenir les 3-nitro-5-PY-6-Q-pyridine-2-amines des Exemples C-10 à C-29.

25 C-10. N-n-Propyl-3-nitro-5-(3-pyridinyl)pyridine-2-amine.

C-11. N-Isopropyl-3-nitro-5-(2-méthyl-5-pyridinyl)-pyridine-2-amine.

30 C-12. N-n-Butyl-3-nitro-5-(5-méthyl-3-pyridinyl)-pyridine-2-amine.

C-13. N-n-Amyl-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine.

C-14. N-n-Hexyl-3-nitro-5-(3-pyridinyl)pyridine-2-amine.

35 C-15. N-Ethyl-5-méthyl-3-nitro-5-(4-pyridinyl)-pyridine-2-amine.

C-16. N,N-Diéthyl-6-éthyl-3-nitro-5-(4-pyridinyl)-pyridine-2-amine.

- C-17. N,N-Diméthyl-6-méthyl-3-nitro-5-(3-pyridinyl)pyridine-2-amine.
- C-18. 3-Nitro-5-n-propyl-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine.
- 5 C-19. 3-Nitro-6-isopropyl-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine.
- C-20. 6-n-Butyl-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine.
- 10 C-21. 6-Isobutyl-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine.
- C-22. 3-Nitro-5-(4-pyridinyl)-6-tert-butylpyridine-2-amine.
- C-23. 3-Nitro-6-n-pentyl-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine.
- 15 C-24. N-(2-Ethoxyéthyl)-6-éthyl-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-3-nitropyridine-2-amine.
- C-25. N-(2-Méthoxyéthyl)-6-éthyl-3-nitro-5-(3-pyridinyl)pyridine-2-amine.
- C-26. N-(3-Méthoxypropyl)-3-nitro-5-(4-pyridinyl)-20 pyridine-2-amine.
- C-27. N-(2-Hydroxyéthyl)-3-nitro-5-(4-pyridinyl)-pyridine-2-amine.
- C-28. N-(3-Hydroxypropyl)-3-nitro-5-(4-pyridinyl)-pyridine-2-amine.
- 25 C-29. N-(2,3-Dihydroxypropyl)-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine.

D. 5-PY-6-Q-PYRIDINE-2-AMINES

D-1. 5-(4-Pyridinyl)pyridine-2-amine, également appelée [3,4'-bipyridine]-6-amine

On chauffe dans un autoclave à 150°C et 13,8 bars 5 pendant 16 heures un mélange contenant 48 g de 2-chloro-5-(4-pyridinyl)pyridine et 700 ml d'hydroxyde d'ammonium. On recueille le solide, on le lave à l'eau et on le sèche. On distille le filtrat sous vide pour chasser l'excès d'hydroxyde d'ammonium et on combine le résidu restant avec 10 le solide précédent et on recristallise le tout dans l'eau et on sèche sous vide à 70°C, ce qui donne 29 g de 5-(4-pyridinyl)-pyridine-2-amine, p.f. 192-195°C.

D-2 N-Méthyl-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine

On chauffe dans un autoclave à 150°C et environ 21 15 bars pendant 15 heures un mélange contenant 52 g de 2-chloro-5-(4-pyridinyl)pyridine et 250 ml de méthylamine aqueuse à 40 %. Puis on distille le mélange réactionnel sous vide pour chasser l'excès d'eau et de méthylamine et on délaie le résidu avec de l'eau. On recueille le solide, on le lave avec de 20 l'eau et on le sèche puis on le recristallise dans l'acéto-nitrile, on le lave avec de l'éther et on le sèche sous vide à 70°C, ce qui donne 25 g de N-méthyl-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine, p.f. 152-154°C.

D-3. N,N-Diméthyl-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine

25 On passe à l'autoclave à 150°C et environ 7 bars pendant 15 heures un mélange contenant 25 g de 2-chloro-5-(4-pyridinyl)pyridine et 110 ml de diméthylamine aqueuse à 40 %. On recueille le solide, on le lave avec de l'eau, on le sèche et on le recristallise dans de l'éthanol aqueux à 50 %, on 30 le sèche sous vide à 70°C et l'on obtient 18,5 g de N,N-diméthyl-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine, p.f. 176-178°C.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple D-2 mais en utilisant à la place de la méthylamine une quantité équimolaire de R_3NH_2 , on voit que l'on peut obtenir 35 les N- R_3 -5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amines des Exemples D-4 à D-9.

D-4. N-Ethyl-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine.D-5. N-(n-propyl)-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine.

D-6. N-(Isobutyl)-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine.

D-7. N-(2-Méthoxyéthyl)-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine.

D-8. N-(2-Hydroxyéthyl)-5-(4-pyridinyl)pyridine-5 2-amine.

D-9. N-(2-Diméthylaminoéthyl)-5-(4-pyridinyl)-pyridine-2-amine.

E. 3-HALO-5-PY-6-Q-PYRIDINE-2-AMINES

E-1. 3-Bromo-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine,

10 également appelée 5-bromo-[3,4'-bipyridine]-6-amine.

On traite goutte à goutte par 17,6 g de brome une solution contenant 17 g de 5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine dans 200 ml d'acide acétique chauffé à 70°C. On chauffe le mélange réactionnel à environ 70-75°C pendant 30 minutes, 15 on le laisse refroidir puis on le dilue avec de l'éther. On recueille le précipité, on le lave avec de l'éther et on le sèche. On dissout le solide dans de l'eau et on alcalinise la solution aqueuse avec une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de potassium. On recueille le précipité, on le lave avec de 20 l'eau et on le sèche puis on le recristallise dans l'éthanol et on le sèche sous vide à 70°C, ce qui donne 14,5 g de 3-bromo-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine, p.f. 197°C. On recristallise deux fois dans de l'éthanol un échantillon pour analyse, la deuxième fois en utilisant du charbon 25 décolorant puis en lavant avec de l'éther et en séchant sous vide à 70°C, ce qui donne 8 g de produit, p.f. 198-199°C.

E-2. N-Méthyl-3-bromo-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine

A une solution contenant 9,3 g de N-méthyl-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine dans 100 ml d'acide acétique à 30 la température ambiante, on ajoute goutte à goutte en agitant 8,8 g de brome. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant une heure. On recueille le solide, on le lave avec de l'éther et on le sèche. On dissout le 35 solide dans de l'eau et on alcalinise la solution aqueuse avec de l'hydroxyde d'ammonium en agitant. On recueille le solide, on le lave avec de l'eau et on le sèche. On recristallise le solide dans de l'acétonitrile en utilisant

du charbon décolorant, on le lave avec de l'éther et on le sèche sous vide à 70°C, ce qui donne 8 g de N-méthyk-3-bromo-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine, p.f. 165-167°C.

E-3. 3-Chloro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine

On agite avec de l'hydrogène dans des conditions d'hydrogénéation catalytique pendant trois heures un mélange contenant 22 g de 3-chloro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-hydrazine, 300 ml de diméthylformamide et 2 g de nickel de Raney dans un appareil de Parr. Quand une analyse par chromatographie sur couche mince indique la présence de substance de départ, on ajoute 2 g supplémentaires de nickel de Raney et on poursuit l'hydrogénéation à 45°C pendant 4 heures. On distille le solvant sous vide et on recristallise le résidu restant une fois dans du méthanol et une deuxième fois dans de l'éthanol en utilisant du charbon décolorant.

On dissout le solide dans de l'acide chlorhydrique 6N et on ajoute de l'alcool isopropylique. On refroidit le mélange et on recueille le produit qui se sépare, on le lave successivement avec de l'alcool isopropylique et de l'éther et on le sèche sous vide à 70°C, ce qui donne 2,5 g du dichlorhydrate de 3-chloro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine monohydraté, p.f. 283-286°C.

La 3-chloro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-hydrazine intermédiaire précédente a été préparée en deux étapes comme suit : on chauffe dans un bain d'huile à 210-220°C pendant deux heures un mélange contenant 31 g de 3-nitro-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-2-pyridinone et 150 ml de dichlorure phényl-phosphonique puis on laisse refroidir. On verse le mélange réactionnel dans de la glace et de l'eau et on alcalinise le mélange aqueux avec de l'hydroxyde d'ammonium en agitant. On recueille le produit qui se sépare, on le lave avec de l'eau et on le sèche. Puis on le recristallise dans l'alcool isopropylique et on le sèche, ce qui donne 17 g de 2,3-dichloro-5-(4-pyridinyl)pyridine, p.f. 274-275°C avec décomposition. On chauffe à reflux pendant une heure un mélange contenant 9 g de 2,3-dichloro-5-(4-pyridinyl)pyridine, 50 ml d'hydrazine hydratée à 100 % et 50 ml d'éthanol. On filtre le chlorhydrate d'hydrazine qui se sépare et on

chauffe le filtrat sous vide pour chasser le solvant, ce qui donne 7 g de 3-chloro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-hydrazine sous forme de la base libre. On recristallise cette base libre dans le diméthylformamide puis on la dissout dans de 5 l'acide chlorhydrique 6N et on traite la solution par de l'alcool isopropylique. On refroidit le mélange et on recueille le produit qui se sépare, on le lave avec de l'éther et on le sèche sous vide à 70°C, ce qui donne 5 g du dichlorhydrate de 3-chloro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-10 hydrazine, p.f. 298-300°C avec décomposition.

F. $2-R_1\text{NH}-3-R_3\text{NH}-5-\text{PY}-6-Q-\text{PYRIDINES}$ F-1. 2,3-Diamino-5-(4-pyridinyl)pyridine,

également appelée [3,4'-bipyridine]-5,6-diamine

On agite dans un appareil de Parr avec de l'hydrogène sous pression à 45°C pendant douze heures un mélange contenant 7 g de 3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-hydrazine, 150 ml de diméthylformamide et 2 g de nickel de Raney. On filtre le mélange réactionnel et on chauffe le filtrat sous vide pour chasser le solvant. On agite soigneusement le résidu avec de l'eau et on recueille à nouveau le solide. On cristallise le solide dans l'éthanol, on le dissout dans de l'acide chlorhydrique 6N et on le reprécipite avec de l'alcool éthylique et on refroidit le mélange. On recueille le produit, on le lave successivement avec de l'éthanol et de l'éther et on le sèche sous vide à 70°C, ce qui donne 3 g de dichlorhydrate de 2,3-diamino-5-(4-pyridinyl)pyridine, p.f. > 300°C.

On peut également préparer le produit précédent en réduisant la 3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine correspondante comme suit : on hydrogène catalytiquement dans un appareil de Parr pendant trois heures et demie à la température ambiante un mélange contenant 27 g de 3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine, 200 ml de diméthylformamide et 2 g de palladium sur charbon à 10 %. On filtre le mélange réactionnel et on chauffe le filtrat sous vide pour chasser le solvant. On combine le résidu avec un matériau obtenu dans un autre essai en partant de 10 g de 3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine et on recristallise le matériau combiné dans l'éthanol, on le lave avec de l'éther et on le sèche sous vide à 70°C, ce qui donne 14 g de 2,3-diamino-5-(4-pyridinyl)pyridine.

F-2. 3-Amino-2-méthylamino-5-(4-pyridinyl)-pyridine

On agite dans des conditions d'hydrogénéation catalytique dans un appareil de Parr à la température ambiante pendant trois heures un mélange contenant 21 g de 2-méthylamino-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine, 200 ml d'éthanol et 2 g de palladium sur charbon à 10 %. On filtre

le mélange réactionnel et on distille le solvant sous vide. On recristallise le résidu restant dans l'acétonitrile, on le lave avec de l'éther et on le sèche sous vide à 70°C, ce qui donne de la 3-amino-2-méthylamino-5-(4-pyridinyl)-
5 pyridine (également appelée N⁶-méthyl-[3,4'-bipyridine]-
5,6-diamine), p.f. 184-187°C.

F-3. 3-Amino-2-éthylamino-5-(4-pyridinyl)pyridine

On agite dans un appareil de Parr dans des conditions d'hydrogénéation catalytique pendant 21 heures à 10 la température ambiante un mélange contenant 18,11 g de 2-éthylamino-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine, 250 ml d'éthanol et 2,0 g de palladium sur charbon à 10 %. On filtre le mélange réactionnel et on chauffe le filtrat sous vide pour chasser le solvant. On recristallise le résidu résultant 15 dans l'acétonitrile en utilisant du charbon décolorant (volume final de 300 ml) et on sèche à 70°C dans une étuve sous vide pendant 16 heures pour obtenir 8,55 g de composé fondant à 179-183°C. On obtient une seconde récolte de 4,36 g de substance, p.f. 179-183°C, en concentrant le 20 filtrat à 100 ml. On réunit 4,72 g de ce produit avec une portion de 8,37 g de ce produit obtenue dans un autre essai et on recristallise le tout dans l'acétonitrile (volume final de 200 ml) et on sèche dans une étuve sous vide à 90°C pendant 60 heures pour obtenir une première récolte de 25 7,92 g de 3-amino-2-éthylamino-5-(4-pyridinyl)pyridine, p.f. 183-186°C et une seconde récolte de 3,73 g de produit, p.f. 182-186°C.

F-4. 3-Amino-2-(2-hydroxyéthylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine

30 On hydrogène catalytiquement par agitation dans un appareil de Parr à la température ambiante pendant plus de 4 heures un mélange contenant 11,93 g de 2-(2-hydroxyéthylamino)-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine, 250 ml d'éthanol et 2 g de palladium sur charbon à 10 %. On filtre 35 le mélange réactionnel pour enlever le catalyseur et on concentre le filtrat sous vide pour chasser le solvant. On recristallise le résidu solide résultant dans l'acetonitrile (volume final de 350 ml) et on sèche dans une étuve

sous vide à 90°C pendant 20 heures, ce qui donne 8,45 g de 3-amino-2-(2-hydroxyéthylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine, p.f. 190-191,5°C.

F-5. 3-Amino-2-(2-diméthylaminoéthylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine

On hydrogène un mélange contenant 18,26 g de 2-(2-diméthylaminoéthylamino)-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine, 250 ml d'éthanol et 2,0 g de palladium sur charbon à 10 %, en agitant dans un appareil de Parr dans des conditions 10 d'hydrogénéation catalytique pendant 72 minutes à la température ambiante. On filtre le catalyseur et on distille le filtrat sous vide pour chasser le solvant. On recristallise le résidu dans l'acétonitrile (volume final de 150 ml) et on sèche à 70°C dans une étuve sous vide pendant 60 15 heures, ce qui donne 13,4 g de 3-amino-2-(2-diméthylaminoéthylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine, p.f. 138-141°C.

F-6. 3-Amino-2-(2-diéthylaminoéthylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine

On agite dans un appareil de Parr dans des 20 conditions d'hydrogénéation catalytique pendant plus d'une heure trois-quarts à la température ambiante un mélange contenant 13,15 g de 2-(2-diéthylaminoéthylamino)-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine, 250 ml d'éthanol et 2 g de palladium sur charbon à 10 %. On filtre le catalyseur et on concentre 25 le filtrat sous vide pour chasser le solvant. On recristallise le résidu dans 300 ml de cyclohexane et on sèche à 90°C dans une étuve sous vide pendant 16 heures, ce qui donne 10,11 g de 3-amino-2-(2-diéthylaminoéthylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine monohydratée, p.f. 104-106°C.

30 F-7. 3-Amino-2-(3-diméthylaminopropylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine

On hydrogène catalytiquement dans un appareil de Parr pendant une heure trois-quarts à la température ambiante un mélange contenant 22,6 g de 2-(3-diméthylaminopropylamino)-35 3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine, 250 ml d'éthanol et 2,0 g de palladium sur charbon à 10 %. On filtre le catalyseur et on combine le filtrat avec le filtrat correspondant d'un essai identique, mais effectué avec une période

d'hydrogénéation de trois heures, et on concentre les filtrats réunis sous vide pour chasser le solvant. On dissout le résidu dans de l'acétonitrile chaud (volume final de 200 ml) et on le refroidit. Comme il ne se sépare pas de 5 solide, on dilue la solution d'acétonitrile à un volume de 500 ml et on traite cette solution par du charbon décolorant, on filtre et on concentre le filtrat jusqu'à un volume de 200 ml. On refroidit la solution résultante. On recueille le produit qui se sépare et on le sèche dans une étuve sous vide 10 à 90°C pendant 16 heures, ce qui donne 37 g de 3-amino-2-(3-diméthylaminopropylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine, p.f. 137-138°C.

F-8. 3-Amino-2-diméthylamino-5-(4-pyridinyl)-pyridine

15 On agite dans un appareil de Parr dans des conditions d'hydrogénéation catalytique pendant trois heures à la température ambiante un mélange contenant 24,43 g de 2-diméthylamino-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine, 250 ml d'éthanol et 2 g de palladium sur charbon. On filtre le 20 catalyseur et on distille le filtrat sous vide pour chasser le solvant. On recristallise le résidu deux fois dans l'acétonitrile (respectivement dans 100 ml et 250 ml) et on sèche à 90°C dans une étuve sous vide pendant 60 heures, ce qui donne 10,52 g de 3-amino-2-diméthylamino-5-(4-pyridinyl)pyridine, p.f. 190-194°C.

F-9. 2-Amino-3-méthylamino-5-(4-pyridinyl)-pyridine

On passe à l'autoclave à 160°C pendant 60 heures un mélange contenant 33 g de 2-amino-3-bromo-5-(4-pyridinyl)-30 pyridine, 700 ml de méthylamine aqueuse à 40 %, une pincée de cuivre-bronze métallique et une pincée de sulfate cuivrique pentahydraté. On filtre le mélange réactionnel et on distille le filtrat sous vide pour chasser l'excès de méthylamine aqueuse. On délaie le résidu dans une quantité 35 minimale d'eau froide et on recueille le solide que l'on sèche. On recristallise le solide deux fois dans le diméthylformamide, on le lave successivement avec de l'éthanol et de l'éther et on le sèche sous vide à 70°C, ce qui donne 4 g de

2-amino-3-méthylamino-5-(4-pyridinyl)pyridine, p.f. 282-
285°C.

F-10. 3-Amino-2-[2-(4-morpholinyl)éthylamino]-5-(4-pyridinyl)pyridine

On agite dans un appareil de Parr dans des conditions d'hydrogénéation catalytique à la température ambiante pendant cinq heures un mélange contenant 16,34 g de 2-[2-(4-morpholinyl)éthylamino]-3-nitro-5-(4-pyridinyl)-pyridine, 250 ml d'éthanol et 2 g de palladium sur charbon à 10 %. On filtre le catalyseur et on concentre le filtrat sous vide pour chasser le solvant. On recristallise le résidu dans un mélange d'éthanol (80 ml) et d'eau et on sèche à 80°C dans une étuve sous vide pendant huit heures puis on sèche à nouveau à 90°C dans une étuve sous vide pendant dix-huit heures, ce qui donne 9,79 g de 3-amino-2-[2-(4-morpholinyl)éthylamino]-5-(4-pyridinyl)pyridine, p.f. 122-125°C.

En suivant le mode opératoire décrit dans les Exemples F-1 ou F-2 mais en utilisant à la place de la 3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine ou de la N-méthyl-3-nitro-5-(4-pyridinyl)pyridine-2-amine une quantité équimolaire de la 2-R₃NH (ou RRN)-3-nitro-5-PY-6-Q-pyridine appropriée, on voit que l'on peut obtenir les 3-amino-2-(R₃NH ou RRN)-5-PY-6-Q-pyridines correspondantes des Exemples F-11 à F-30.

F-11. 3-Amino-2-n-propylamino-5-(3-pyridinyl)-pyridine.

F-12. 3-Amino-2-isopropylamino-5-(2-méthyl-5-pyridinyl)pyridine.

F-13. 3-Amino-2-n-butylamino-5-(5-méthyl-3-pyridinyl)pyridine.

F-14. 3-Amino-2-n-amylamino-5-(4-pyridinyl)-pyridine.

F-15. 3-Amino-2-n-hexylamino-5-(3-pyridinyl)-pyridine.

F-16. 3-Amino-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)pyridine.

F-17. 3-Amino-6-éthyl-2-diéthylamino-5-(4-pyridinyl)pyridine.

F-18. 3-Amino-2-diméthylamino-6-méthyl-5-(3-pyridinyl)pyridine.

F-19. 3-Amino-6-n-propyl-5-(4-pyridinyl)-pyridine.

5 F-20. 3-Amino-6-isopropyl-5-(4-pyridinyl)pyridine.

F-21. 3-Amino-6-n-butyl-5-(4-pyridinyl)pyridine.

F-22. 3-Amino-6-isobutyl-5-(4-pyridinyl)pyridine.

F-23. 3-Amino-5-(4-pyridinyl)-6-t-butylpyridine.

F-24. 3-Amino-6-n-pentyl-5-(4-pyridinyl)pyridine.

10 F-25. 3-Amino-2-(2-éthoxyéthylamino)-6-éthyl-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)pyridine.

F-26. 3-Amino-6-éthyl-2-(2-méthoxyéthylamino)-5-(3-pyridinyl)pyridine.

15 F-27. 3-Amino-2-(3-méthoxypropylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine.

F-28. 3-Amino-2-(2-hydroxyéthylamino)-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)pyridine.

F-29. 3-Amino-2-(3-hydroxypropylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine.

20 F-30. 3-Amino-2-(2,3-dihydroxypropylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple F-9 mais en utilisant à la place de la méthylamine une quantité équimolaire de la R_1NH_2 ou $R'R'NH$ appropriée, on voit que l'on peut obtenir les 2-amino-3- R_1NH (ou $R'R'N$)-5-(4-pyridinyl)pyridines correspondantes des Exemples F-31 à F-41.

F-31. 2-Amino-3-éthylamino-5-(4-pyridinyl)pyridine.

F-32. 2-Amino-3-n-propylamino-5-(4-pyridinyl)-

30 pyridine.

F-33. 2-Amino-3-isopropylamino-5-(4-pyridinyl)-pyridine.

F-34. 2-Amino-3-n-butylamino-5-(4-pyridinyl)-pyridine.

35 F-35. 2-Amino-3-(2-hydroxyéthylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine.

F-36. 2-Amino-3-(2,3-dihydroxypropylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine.

F-37. 2-Amino-3-(3-méthoxypropylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine.

F-38. 2-Amino-3-(2-éthoxyéthylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine.

5 F-39. 2-Amino-3-(2-diméthylaminoéthylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine.

F-40. 2-Amino-3-(3-diéthylaminopropylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine.

10 F-41. 2-Amino-3-[2-(4-morpholinyl)éthylamino]-5-(4-pyridinyl)pyridine.

L'utilité des composés de formules IA et VIIIA ou de leurs sels comme agents cardiotoniques est démontrée par leur efficacité dans des modes opératoires d'essai pharmacologique classiques, par exemple en ce qu'ils provoquent une augmentation significative de la force de contraction des oreillettes et muscles papillaires isolés de chat et/ou en ce qu'ils provoquent une augmentation significative de la force de contraction cardiaque chez le chien anesthésié avec des faibles changements ou des 20 changements minimaux de la vitesse du cœur et de la pression sanguine. On trouvera une description détaillée de ces modes opératoires d'essai dans le brevet des E.U.A. N° 4.072.746.

Quand on les essaie par les modes opératoires susmentionnés, on trouve que les composés de formule IA ou VIIIA ou leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables provoquent, à des doses de 1, 10, 30 et/ou 25 100 µg/ml, des augmentations significatives, c'est-à-dire supérieures à 25 %, de la force des muscles papillaires et des augmentations significatives, c'est-à-dire supérieures 30 à 25 %, de la force de l'oreille droite, tout en provoquant un pourcentage d'augmentation inférieur (environ la moitié ou moins du pourcentage d'augmentation de la force de l'oreille droite ou de la force des muscles papillaires) de la vitesse de l'oreille droite. Par 35 exemple, quand on les essaie aux doses mentionnées dans le mode opératoire mentionné, on trouve que les composés préférés suivants provoquent des augmentations de 40 % et plus de la force des muscles papillaires et/ou de la force de

l'oreille droite : composés des Exemples D-1, D-2, D-3, F-1, F-2, F-3, F-8 et F-9.

Quand on les essaie par le mode opératoire sur le chien anesthésié, on trouve que les composés de formule IA ou VIIIA ou leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables provoquent, à des doses de 1,0, 3,0 et/ou 10 mg/kg, des augmentations significatives, c'est-à-dire de 25 % ou plus, de la force de contraction cardiaque ou contractilité cardiaque, avec des changements inférieurs de 10 la vitesse du cœur et de la pression sanguine. Par exemple, quand on les essaie aux doses indiquées par ce mode opératoire, on trouve que les composés préférés suivants provoquent des augmentations de 50 % et plus de la force de contraction et des changements inférieurs de la vitesse du cœur et de la pression sanguine : composés des Exemples 15 D-1, D-2, F-3 et F-9.

Quand on les essaie selon d'autres modes opératoires d'essai pharmacologique classiques, certains composés de formule IA ou VIIIA ou leurs sels se révèlent avoir une 20 activité de bronchodilatateur. Par exemple, quand on les essaie par voie orale à 100 mg/kg, on trouve que les composés des Exemples F-8, D-1 et D-2 ont une activité de bronchodilatateur en ce qu'ils inhibent la bronchoconstriction induite par l'histamine, l'acétylcholine ou l'immuno- 25 complexe chez les cobayes.

La composition cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque comprend un support pharmaceutiquement acceptable et, comme principe actif, le composé cardiotonique de formule IA ou VIIIA ou un de ses 30 sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables. On peut augmenter la contractilité cardiaque chez un patient nécessitant un tel traitement en lui administrant une quantité efficace du composé cardiotonique de formule IA ou VIIIA ou un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement 35 acceptables. En pratique clinique, le composé ou son sel seront normalement administrés par voie orale ou parentérale sous une grande variété de formes posologiques.

Les compositions solides pour l'administration par

voie orale comprennent les comprimés, les pilules, les poudres et les granules. Dans de telles compositions solides, au moins l'un des composés actifs est mélangé avec au moins un diluant inerte comme l'amidon, le carbonate de calcium, le saccharose ou le lactose. Ces compositions peuvent également contenir des substances supplémentaires autres que les diluants inertes, par exemple des agents lubrifiants, comme le stéarate de magnésium, le talc, etc.

Les compositions liquides pour l'administration par voie orale comprennent les émulsions, solutions, suspensions, sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes couramment utilisés dans le domaine, comme l'eau et la paraffine liquide. En dehors des diluants inertes, de telles compositions peuvent également contenir des adjuvants, comme des agents mouillants et des agents de mise en suspension, et des agents édulcorants, aromatisants, parfumants et de conservation. Selon l'invention, les compositions pour l'administration par voie orale comprennent également les capsules de matériau absorbable, comme la gélatine, contenant le composé actif avec ou sans addition de diluants ou excipients.

Les préparations selon l'invention destinées à l'administration par voie parentérale comprennent les solutions, suspensions et émulsions aqueuses, aqueuses-organiques et organiques stériles. Des exemples de solvants organiques ou de milieux de mise en suspension sont le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, les huiles végétales comme l'huile d'olive, et les esters organiques injectables comme l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants comme des agents stabilisants, des agents de conservation, des agents mouillants, des agents émulsifiants et des agents de mise en dispersion.

On peut les stériliser, par exemple par filtration sur un filtre retenant les bactéries, par incorporation d'agents stérilisants dans les compositions, par irradiation ou par chauffage. On peut également les fabriquer sous forme de compositions solides stériles que l'on peut dissoudre dans de l'eau stérile ou dans tout autre milieu injectable

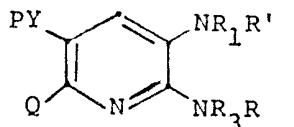
stérile, immédiatement avant leur utilisation.

Les pourcentages de composé actif dans ladite composition destinée à augmenter la contractilité cardiaque peuvent varier de façon à permettre d'obtenir une dose appropriée. La dose administrée à un patient particulier varie selon le jugement du médecin en utilisant comme critères la voie d'administration, la durée du traitement, la taille et l'état du patient, la puissance du composé actif et la réaction du patient. Une dose efficace de composé actif ne peut donc être déterminée que par le médecin en considérant tous ces critères et en utilisant son meilleur jugement sur le comportement du patient.

REVENDICATIONS

1. 2-R₃RN-3-R₁R'N-5-PY-6-Q-pyridine de formule I

5



I

ou un de ses sels d'addition d'acide , où Q, R et R' sont
 10 chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur,
 PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle
 ayant un ou deux substituants alkyle inférieur, et R₁ et R₃
 sont chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle
 inférieur, hydroxyalkyle inférieur, 2,3-dihydroxypropyle,
 15 alcooxyalkyle inférieur ou Y-NB où Y est un groupement
 alkylène inférieur ayant au moins deux atomes de carbone entre
 ses liaisons de raccordement et NB est un groupement di-
 (alkyl inférieur)amino ou 4-morpholinyle.

2. Composé selon la revendication 1, où Q est un
 20 atome d'hydrogène ou un groupement méthyle ou éthyle.

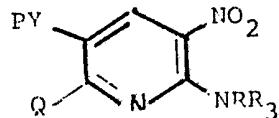
3. Procédé selon l'une ou l'autre des
 revendications 1 et 2, où R et R' sont chacun un atome
 d'hydrogène quand l'un de R₁ ou R₃ est un atome d'hydrogène
 et l'autre de R₁ et R₃ est un groupement méthyle, éthyle ou
 25 2-hydroxyéthyle.

4. Composé selon l'une ou l'autre des
 revendications 1 et 2, où R₁ et R' sont chacun un atome
 d'hydrogène quand R₃ est un groupement méthyle ou éthyle et
 R est un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle ou
 30 éthyle.

5. Procédé de préparation d'un composé selon la
 revendication 1, qui consiste :

a. à réduire un composé 3-nitré correspondant
 de formule V

35

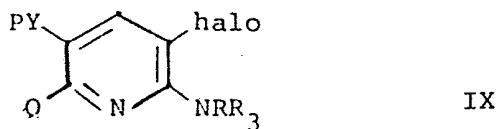


V

pour obtenir un composé où R₁ et R' sont seulement chacun un atome d'hydrogène, ou

b. à faire réagir un composé 3-halogéné de formule IX

5



10

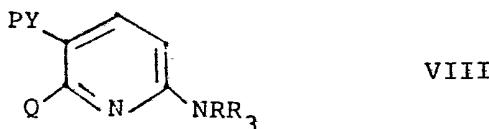
avec l'ammoniac ou une amine de formule R₁R'NH, où 3-halo désigne le brome, le chlore ou l'iode, et, si on le désire, à transformer la base libre obtenue en un de ses sels d'addition d'acide.

15 6. Composition cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque, ladite composition comprenant un support inerte acceptable sur le plan pharmaceutique et, comme composant actif, une quantité efficace d'une 2-NRR-3-NR'R'-5-PY-6-Q-pyridine ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, où Q est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur, et NRR et NR'R' sont chacun un groupement amino, alkylamino inférieur ou di-(alkyl inférieur)-amino.

25

7. 2-NRR-3-NR'R'-5-PY-6-Q-pyridine cardiotonique ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, où Q est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur et NRR et NR'R' sont chacun un groupement amino, alkylamino inférieur ou di-(alkyl inférieur)amino, à utiliser pour augmenter la contractilité cardiaque chez un patient nécessitant un tel traitement.

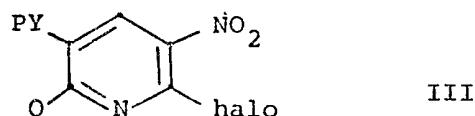
35 8. 2-R₃RN-5-PY-6-Q-pyridine de formule VIII



ou un de ses sels d'addition d'acide , où R et Q sont chacun un groupement alkyle inférieur, PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur et R₃ est un atome d'hydrogène 5 ou un groupement alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, 2,3-dihydroxypropyle, alcoxyalkyle inférieur ou Y-NB où Y est un groupement alkylène inférieur ayant au moins deux atomes de carbone entre ses liaisons de raccordement et NB est un groupement di-(alkyl inférieur)amino ou 4-morpholinyle.

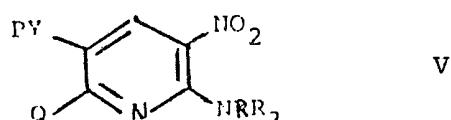
- 10 9. Composition cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque, ladite composition contenant un support inerte acceptable sur le plan pharmaceutique et, comme composant actif, une quantité efficace d'une 2-amino- (ou monométhylamino ou diméthylamino)-5-PY-6-Q-pyridine 15 cardiotonique ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, où Q est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur et PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur.

- 20 10. 2-halo-3-nitro-5-PY-6-Q-pyridine de formule III



- 25 ou un de ses sels d'addition d'acide , où halo désigne le brome ou le chlore, Q est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur et PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants 30 alkyle inférieur ; ou

- 2-R₃RN-3-nitro-5-PY-6-Q-pyridine de formule V



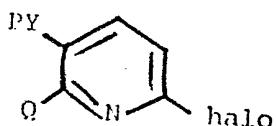
35 ou un de ses sels d'addition d'acide , où Q et R sont chacun

un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur et R₃ est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur,

5 hydroxyalkyle inférieur, 2,3-dihydroxypropyle, alcooxy-alkyle inférieur ou Y-NB où Y est un groupement alkylène inférieur ayant au moins deux atomes de carbone entre ses liaisons de raccordement et NB est un groupement di-(alkyl inférieur)amino ou 4-morpholinyle ; ou

10 2-halo-5-PY-6-Q-pyridine de formule VII

15

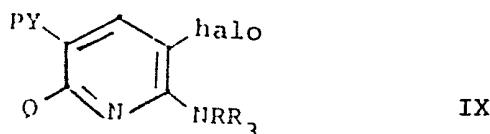


VII

ou un de ses sels d'addition d'acide , où halo désigne le brome ou le chlore, Q est un atome d'hydrogène ou un 20 groupement alkyle inférieur et PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur ; ou

2-R₃RN-3-halo-5-PY-6-Q-pyridine de formule IX

25



IX

30 ou un de ses sels d'addition d'acide , où R et Q sont chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, halo désigne le brome, le chlore ou l'iode, PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur et R₃ est un atome d'hydrogène 35 ou un groupement alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, 2,3-dihydroxypropyle, alcooxyalkyle inférieur ou Y-NB où Y est un groupement alkylène inférieur ayant au moins deux atomes de carbone entre ses liaisons de raccordement et NB est un groupement di-(alkyl inférieur)amino ou 4-morpholinyle.