

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

**N° 80 24998**

⑫

---

⑮ 5-(Pyridinyl)-2(1H) Pyridinones, leur préparation et leur utilisation comme agents cardiotoniques.

⑯ Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 D 213/60; A 61 K 31/44.

⑰ Date de dépôt..... 25 novembre 1980.

⑱ ⑳ ㉑ Priorité revendiquée : *EUA*, 26 novembre 1979, n° 97,504, 28 mars 1980, n° 135,100, 20 octobre 1980, n° 198,461 et 6 novembre 1980, n° 204,761.

㉒ Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 22 du 29-5-1981.

---

㉓ Déposant : STERLING DRUG INC., société constituée selon les lois de l'Etat de Delaware, résidant aux EUA.

㉔ Invention de : George Yohe Leshner, Richard Everett Phillion, Donald Frederick Page et Chester Joseph Opalka Jr.

㉕ Titulaire : *Idem* ㉓

㉖ Mandataire : Langner Parry,  
7, rue de la Paix, 75002 Paris.

Cette invention concerne des 5-(pyridinyl)-2(1H)-pyridinones utilisables comme agents cardiotoniques et leur préparation.

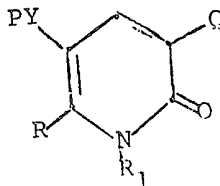
Les brevets des E.U.A. N° 4.004.012 et 4.072.746 décrivent, comme agents cardiotoniques, des 3-amino(ou cyano)-5-(pyridinyl)-2(1H)-pyridinones et, comme intermédiaires, les composés à groupement 3-carbamyle correspondant, également appelés 1,2-dihydro-2-oxo-5-(pyridinyl)nicotinamides qui sont transformés en composés 3-aminés correspondants par réaction avec un réactif pouvant transformer le groupement carbamyle en groupement amino, par exemple par chauffage avec un hypohalite de métal alcalin. Un composé préféré parmi ces composés est la 3-amino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)pyridinone, appelée de façon générique maintenant amrinone ou bien également appelée 5-amino-[3,4'-bipyridine]-6(1H)-one. Un procédé décrit pour la préparation des 3-cyano-5-(pyridinyl)-2(1H)-pyridinones, également appelées 1,2-dihydro-2-oxo-5-(pyridinyl)nicotinonitriles, comprend la réaction de l' $\alpha$ -(pyridinyl)- $\beta$ -(dialkylamino)acroléine avec l' $\alpha$ -cyanoacétamide.

Le brevet des E.U.A. N° 4.072.746 décrit également les 3-Q-5-(pyridinyl)-2(1H)pyridinones où Q est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement alkylamino inférieur, di-(alkyl inférieur)amino et NHAc où Ac est un groupement alcanoyle inférieur ou carbalcoxy inférieur.

Les 5-(pyridinyl)-2(1H)pyridinones non substituées en position 3 (Q=H) sont préparées par chauffage des dérivés 3-cyano correspondants avec l'acide sulfurique aqueux, en formant d'abord les acides 3-carboxyliques, c'est-à-dire les acides 1,2-dihydro-2-oxo-5-(pyridinyl)nicotiniques, qui sont ensuite décarboxylés. Aucune activité cardiotonique n'est indiquée pour les acides 1,2-dihydro-2-oxo-5-(pyridinyl)nicotiniques.

L'invention concerne les composés de formule I

35

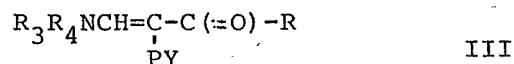


dans laquelle Q est un atome d'hydrogène ou un radical amino, cyano, carbamyle, halo, alkylamino inférieur, di-(alkyl inférieur)amino, acylamino inférieur, carboxy ou carbalcoxy inférieur, R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur, R est un groupement alkyle inférieur et PY est un groupement 4-, 3- ou 2-pyridinyle ou 4-, 3- ou 2-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur, et les sels cationiques ou d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables de ces composés. Les composés de formule I sont utilisables comme agents cardiotoniques, comme le montrent les modes opératoires d'essais pharmacologiques classiques. Les composés de formule I où Q est un groupement carbamyle ou cyano et où Q est un atome d'hydrogène sont également utilisables comme intermédiaires de préparation des composés correspondants où Q est un groupement amino ou un atome d'halogène respectivement. Les composés de formule I où Q est un atome d'halogène sont également utilisables comme intermédiaires de préparation des composés à groupement [3- mono- ou di-(alkyl inférieur)amino] correspondants. Les composés préférés sont ceux de formule I où Q est un atome d'hydrogène ou un groupement amino ou cyano, PY est un groupement 4-pyridinyle ou 3-pyridinyle, R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène et R est un groupement méthyle ou éthyle. Les composés particulièrement préférés sont le 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinonitrile (formule I où Q est CN, R<sub>1</sub> est H, PY est un groupement 4-pyridinyle et R est un groupement méthyle), la 3-amino-6-éthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone (formule I où Q est NH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> est H, PY est 4-pyridinyle et R est éthyle), la 3-amino-5-(4-pyridinyl)-6-méthyl-2(1H)-pyridinone (formule I où Q est NH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> est H, PY est 4-pyridinyle et R est méthyle), 6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone (formule I où R<sub>1</sub> = H, PY = 4-pyridinyle et R = méthyle) et la 6-éthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone (formule I où R<sub>1</sub> = H, PY = 4-pyridinyle et R = éthyle), ou leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables. On a trouvé que ces composés particulièrement préférés ont une activité cardiotonique nettement supérieure à celle des

dérivés dé-alkylés connus correspondants, la 3-amino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)pyridinone, appelée amrinone, le 1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile et la 5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

5 On peut préparer un composé de formule I tel que défini précédemment, par un procédé qui consiste :

a. à faire réagir un composé de formule



10

dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  sont chacun un groupement alkyle inférieur, avec le malonamide pour obtenir un composé de formule I où Q est un groupement carbamyle, ou

b. à faire réagir un composé de formule III ou

15 de formule



avec un  $N-R_1$ - $\alpha$ -cyanoacétamide pour préparer un composé de  
20 formule I où Q est un groupement cyano ;

si on le désire, à hydrolyser partiellement un composé de formule I obtenu où Q est un groupement cyano, pour obtenir le composé correspondant où Q est un groupement carbamyle,

25 si on le désire, à faire réagir un composé de formule I obtenu où Q est un groupement carbamyle, avec un réactif pouvant transformer le groupement carbamyle en groupement amino pour produire le composé correspondant où Q est un groupement amino,

30 si on le désire, à faire réagir un composé de formule I obtenu où Q est un groupement amino, avec un ou deux équivalents molaires d'un agent d'alkylation à groupement alkyle inférieur pour obtenir le composé correspondant où Q est un groupement alkylamino inférieur ou di-(alkyl  
35 inférieur)amino respectivement,

si on le désire, à faire réagir un composé de formule I obtenu où Q est un groupement amino, avec un agent d'acylation à groupement acyle inférieur pour obtenir le composé correspondant où Q est un groupement acylamino

inférieur,

si on le désire, à hydrolyser un composé de formule I obtenu où Q est un groupement cyano, pour obtenir le composé correspondant où Q est un groupement carboxy,

5 si on le désire, à chauffer un composé de formule I obtenu où Q est un groupement carboxy, avec un mélange d'acide sulfurique concentré et d'acide nitrique concentré pour obtenir le composé correspondant où Q est un groupement nitro, le composé où Q est un groupement nitro étant ensuite  
10 réduit pour obtenir le composé où Q est un groupement amino,

si on le désire, à chauffer un composé de formule I obtenu où Q est un groupement cyano ou carboxy, avec un acide minéral aqueux pour obtenir le composé correspondant où Q est un atome d'hydrogène,

15 si on le désire, à estérifier avec un alcanol inférieur le composé de formule I obtenu où Q est un groupement carboxy, pour obtenir le composé correspondant où Q est un groupement carbalcoxy inférieur,

si on le désire, à faire réagir un composé de  
20 formule I obtenu où  $R_1$  est un atome d'hydrogène, avec un agent d'alkylation de formule  $R'-An$  où R' est un groupement alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur et An est un anion d'un acide minéral fort ou d'un acide sulfonique organique, pour préparer le composé correspondant où  $R_1$  est  
25  $R'$ ,

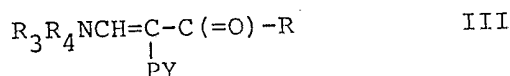
si on le désire, à faire réagir un composé de formule I obtenu où Q est un atome d'hydrogène, avec un halogène pour obtenir le composé correspondant où Q est un atome d'halogène,

30 si on le désire, à faire réagir un composé de formule I obtenu où Q est un atome d'halogène, avec une alkylamine inférieure ou une di-(alkyl inférieur)amine pour obtenir un composé correspondant où Q est un groupement alkylamino inférieur ou di(alkyl inférieur)-amino

35 respectivement,

et, si on le désire, à transformer la base libre obtenue en un de ses sels d'addition d'acides ou à transformer un composé obtenu en un de ses sels cationiques.

On peut faire réagir une PY-méthyl(alkyl inférieur)-cétone de formule  $\text{PY-CH}_2\text{-C(=O)-R}$  (II) avec un acétal di-alkylique inférieur d'un di(alkyl inférieur)formamide pour obtenir la 1-PY-2-[di-(alkyl inférieur)amino]-éthényl (alkyl inférieur)cétone de formule III



où  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  sont chacun un groupement alkyle inférieur et l'un est de préférence un groupement méthyle, et PY, R,  $\text{R}_1$  et R' sont tels que définis pour la formule I. Lesdites 1-(pyridinyl)-2-[di(alkyl inférieur)amino]éthényl (alkyl inférieur)cétones de formule III où PY et R sont tels que définis précédemment ainsi que leurs sels d'addition d'acides sont des composés nouveaux constituant un aspect de la présente invention.

L'invention fournit également une composition cardiotonique permettant d'augmenter la contractilité cardiaque, ladite composition comprenant un support pharmaceutiquement acceptable et, comme composant actif, une quantité efficace d'une 1- $\text{R}_1$ -3-Q-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinone cardiotonique de formule I, où  $\text{R}_1$ , Q, PY et R sont chacun définis comme dans la formule I, ou un de ses sels d'addition d'acides ou cationiques pharmaceutiquement acceptables.

On peut augmenter la contractilité cardiaque chez un patient nécessitant un tel traitement, en administrant à ce patient une quantité efficace d'une 1- $\text{R}_1$ -3-Q-5-PY-6-R-2(1H) pyridinone cardiotonique de formule I, où  $\text{R}_1$ , Q, PY et R sont tels que définis dans la formule I, ou un de ses sels cationiques ou d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

L'expression "alkyle inférieur" telle qu'utilisée ici, par exemple comme une définition pour R ou comme une des définitions de  $\text{R}_1$ , comme la définition de "alkyle inférieur" dans les expressions alkylamino inférieur ou di-(alkyl inférieur)amino pour Q ou comme substituant de PY dans la formule I, désigne les radicaux alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone qui peuvent être disposés en chaînes droites ou

ramifiées, illustrés par les groupements méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, s-butyle, t-butyle, isobutyle, n-amyle, n-hexyle, etc.

L'expression "hydroxyalkyle inférieur", telle qu'utilisée ici, par exemple comme l'une des définitions de  $R_1$  dans la formule I, désigne des groupements hydroxyalkyle ayant de deux à six atomes de carbone et dont le groupement hydroxy et la liaison de valence libre se trouvent sur des atomes de carbone différents, illustrés par les groupements 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle, 3-hydroxypropyle, 2-hydroxy-2-méthylpropyle, 2-hydroxy-1,1-diméthyléthyle, 4-hydroxybutyle, 5-hydroxypentyle, 6-hydroxyhexyle, etc.

Des exemples de PY dans la formule I où PY est un groupement 4-, 3- ou 2-pyridinyle ayant 1 ou 2 substituants alkyle inférieur sont les suivants : 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), 4-méthyl-2-pyridinyle, 6-méthyl-2-pyridinyle, 2,3-diméthyl-4-pyridinyle, 2,6-diméthyl-4-pyridinyle, 4,6-diméthyl-2-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.

L'expression "acyle inférieur", telle qu'utilisée ici, par exemple dans le substituant 3-(acylamino inférieur) des composés de formule I (Q est un groupement acylamino inférieur), désigne des radicaux alcanoyle ayant de un à six atomes de carbone, de préférence de un à quatre, et ayant des substituants choisis parmi les groupements hydroxy, acétoxy ou propionoxy, comprenant les radicaux à chaîne droite ou ramifiée, illustrés par les groupements formyle, acétyle, propionyle (n-propanoyle), butyryle (n-butanoyle), isobutyryle (2-méthyl-n-propanoyle), caproyl (n-hexanoyle), hydroxy-acétyle,  $\alpha$ -hydroxypropionyle,  $\beta$ -hydroxypropionyle,  $\alpha$ -acétoxy-propionyle, propionoxy-acétyle,  $\beta$ -acétoxypropionyle,  $\alpha$ -acétoxy-butyryle, etc.

Les composés de formules I et III sont utilisables sous la forme de base libre et sous la forme des sels

d'addition d'acides et les deux formes font partie du domaine de l'invention. Les sels d'addition 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 produisent, quand ils sont combinés avec 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 à la forme base libre (I) 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 l'invention sont ceux obtenus à partir 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 éthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide cyclohexylsulfamique, l'acide quinique, etc., donnant respectivement le chlorhydrate, le sulfate, le phosphate, le sulfamate, l'acétate, le citrate, le lactate, le tartrate, le méthanesulfonate, l'éthanesulfonate le benzènesulfonate, le p-toluènesulfonate, le cyclohexylsulfamate et le quinate.

Les sels d'addition d'acides du composé basique (I ou III) sont préparés en dissolvant la base libre dans une solution aqueuse ou aqueuse-alcoolique ou dans tout autre solvant approprié 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 se sépare directement ou bien peut être obtenu par concentration de la solution.

Bien que l'on préfère les sels pharmaceutiquement acceptables du composé basique (I ou III), tous les sels

d'addition d'acides font partie du domaine de l'invention. Tous les sels d'addition d'acides sont utilisables comme sources de la base libre, même si le sel particulier n'est recherché en lui-même que comme produit intermédiaire, par exemple quand le sel est formé seulement pour les besoins de la purification ou de l'identification, ou quand il est utilisé comme intermédiaire de préparation d'un sel pharmaceutiquement acceptable par des modes opératoires d'échange d'ions.

10 D'autres sels pharmaceutiquement acceptables du composé de formule I sont les sels cationiques obtenus à partir des bases minérales ou organiques fortes, par exemple l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de triméthylammonium, pour obtenir le sel 1- ou N-cationique  
15 correspondant, par exemple le sel de sodium, de potassium, de triméthylammonium respectivement, c'est-à-dire que l'ion cationique est fixé en position 1 ou N du noyau 2(1H)-pyridinone.

Les structures moléculaires des composés de formules  
20 I et III ont été attribuées sur la base des données fournies par les spectres infrarouge, de résonance magnétique nucléaire et de masse, et par la correspondance des valeurs calculées et trouvées pour l'analyse élémentaire.

La façon de faire et d'utiliser la présente  
25 invention sera maintenant décrite de façon générale pour permettre à l'homme de l'art de la réaliser.

On effectue la préparation de la 1-PY-2-(diméthyl-  
amino)éthényl (alkyl inférieur)cétone de formule III en  
faisant réagir la PY-méthyl (alkyl inférieur)cétone (II)  
30 avec un acétal dialkylique 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 jusqu'à environ 100°C, de préférence  
35 dans un solvant aprotique, commodément l'hexaméthylphosphoramidate en raison du procédé utilisé pour préparer la PY-méthyl (alkyl inférieur)cétone, comme indiqué ci-dessous dans l'Exemple A-1. D'autres solvants appropriés comprennent

le tétrahydrofuranne, le diméthylformamide, l'acétonitrile, l'éther, le benzène, le dioxanne, etc. On peut également effectuer la réaction sans solvant, en utilisant de préférence un excès de l'acétal di-(alkylique inférieur) de diméthylformamide. Ce mode opératoire est en outre illustré ci-dessous dans les Exemples A-1 à A-17.

Les PY-méthyl (alkyl inférieur) cétones intermédiaires de formule II 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. Chim 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 de la 1-PY-2-(diméthylamino)éthényl (alkyl inférieur) cétone (III) avec un N-R<sub>1</sub>-α-cyanoacétamide pour obtenir le 1-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrile (formule I où Q est CN) est effectuée de préférence 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 de métal alcalin, de préférence le méthylate ou l'éthylate de sodium, dans le diméthylformamide. Dans la mise en oeuvre de l'invention, la réaction est effectuée en chauffant le diméthylformamide à reflux en utilisant du méthylate de sodium. Ou bien, on peut utiliser le méthanol et le méthylate de sodium ou l'éthanol et l'éthylate de sodium comme solvant et agent de condensation basique respectivement ; cependant une période de chauffage plus longue est nécessaire. D'autres agents de condensation basiques et solvants comprennent l'hydrure de sodium, le diéthylamidure de lithium, le diisopropylamidure de lithium, etc., dans un solvant aprotique, par exemple le tétrahydrofuranne, l'acétonitrile, l'éther, le benzène, le dioxanne, etc. Ce mode opératoire est mieux illustré ci-dessous dans les Exemples B-1 à B-21.

On peut également effectuer la préparation du 1-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrile en chauffant une 1-PY-2-(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-amino)éthényl (alkyl inférieur) cétone (III)

dans un milieu alcalin aqueux, par exemple une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ou de potassium, pour obtenir l' $\alpha$ -PY- $\beta$ -R- $\beta$ -oxopropionaldéhyde correspondant (IV) et en faisant réagir ce composé avec un N-R<sub>1</sub>- $\alpha$ -cyanoacétamide.

5 On peut également préparer le 1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinamide (formule I, Q = carbamyle et R<sub>1</sub> = H) directement en faisant réagir une 1-PY-2-(R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> amino)éthényl (alkyl inférieur)cétone de formule III avec le malonamide.

10 L'hydrolyse partielle du 1-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrile (formule I où Q = CN) pour obtenir le 1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinamide (I où Q est un groupement carbamyle) est effectuée en chauffant le composé de formule I où Q est un groupement cyano avec de l'acide sulfurique concentré. Bien que la réaction soit commodément  
15 et de préférence effectuée en chauffant les réactifs sur un bain de vapeur ou d'huile à environ 80-100°C, l'intervalle de température pour la réaction peut aller d'environ 70 à 120°C. Ce mode opératoire est encore illustré ci-dessous dans les Exemples C-1 à C-21.

20 La transformation du 1-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinamide (I où Q est un groupement carbamyle) en 1-R<sub>1</sub>-3-amino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinone (I où Q est un groupement amino) est effectuée en faisant réagir le composé de formule I où Q est un groupement carbamyle avec un  
25 réactif pouvant transformer le groupement carbamyle en groupement amino, par exemple un hypohalite de métal alcalin ou le tétraacétate de plomb. Cette réaction est commodément effectuée en chauffant un mélange aqueux contenant un hypohalite de métal alcalin, de préférence l'hypobromite ou  
30 l'hypochlorite de sodium, et le composé de formule I où Q est un groupement carbamyle, puis en acidifiant le mélange réactionnel, de préférence avec un acide minéral aqueux, par exemple l'acide chlorhydrique. La réaction peut être effectuée entre environ 40° et 100°C, de préférence entre  
35 70°C et 100°C. Ce mode opératoire est mieux illustré ci-dessous dans les Exemples D-1 à D-21.

On peut également préparer la 1-R<sub>1</sub>-3-amino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinone (I, Q est un groupement amino) en chauffant

la 5-PY-6-R-2(1H)-pyridinone avec un mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique pour préparer la 3-nitro-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinone et en réduisant directement le composé 3-nitré pour préparer la 3-amino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinone (formule I, Q est un groupement amino et  $R_1$  est un atome d'hydrogène), ou en alkylant d'abord (voir le paragraphe suivant) le composé 3-nitré pour préparer la 1- $R_1$ -3-nitro-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinone et en réduisant le composé 3-nitré pour préparer la 1- $R_1$ -3-amino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinone (formule I, Q est un groupement amino et  $R_1$  un groupement alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur).

On peut également préparer les composés de formule I où  $R_1$  est un groupement alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur en faisant réagir les composés non substitués en formule I correspondants de formule I où  $R_1$  est un atome d'hydrogène, avec un ester alkylique inférieur ou hydroxyalkylique inférieur d'un acide minéral fort ou d'un acide sulfonique organique, de préférence en présence d'un accepteur d'acide.

La transformation du 1- $R_1$ -1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrile (I, Q est un groupement cyano) en 1- $R_1$ -5-PY-6-R-2(1H)pyridinone (I, Q est un atome d'hydrogène) est effectuée en chauffant le composé I où Q est cyano comme ci-dessus dans un acide minéral aqueux, de préférence de l'acide sulfurique à 50 %, pour former d'abord le composé I où Q est un groupement carboxy puis en continuant à chauffer pendant une plus longue période de temps, ce qui provoque la décarboxylation de l'acide 3-carboxylique en donnant le composé I où Q est un atome d'hydrogène. Ce mode opératoire est mieux illustré ci-dessous dans les Exemples E-1 à E-21.

On effectue la réaction de la 1- $R_1$ -5-PY-6-R-2(1H)-pyridinone (I, Q est un atome d'hydrogène) avec un halogène pour obtenir le composé 3-halogéné correspondant (I, Q est un atome d'halogène) en mélangeant les réactifs dans un solvant approprié inerte dans les conditions de réaction, un solvant préféré étant l'acide acétique. La réaction est commodément effectuée à la température ambiante ou en chauffant les réactifs à des températures allant jusqu'à environ 100°C.

Les halogènes préférés sont le brome et le chlore. On peut utiliser un quelconque solvant inerte, par exemple le diméthylformamide, le chloroforme, l'acide acétique, etc. Ce mode opératoire est mieux illustré ci-dessous dans les 5 Exemples F-1 à F-22.

La réaction d'une 1-R<sub>1</sub>-3-halo-5-PY-2(1H)-pyridinone (I, Q est un atome d'halogène) avec une alkylamine inférieure ou une di-(alkyl inférieur)amine pour obtenir la 1-R<sub>1</sub>-3-(alkylamino inférieur)-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinone correspondante (I, Q est un groupement alkylamino inférieur) ou la 1-R<sub>1</sub>-3-[di-(alkyl inférieur)amino]-5-PY-2(1H)-pyridinone correspondante [I, Q est un groupement di-(alkyl inférieur)-amino] est effectuée en chauffant les réactifs dans un autoclave à environ 110-180°C, de préférence environ 145°- 15 165°C et de préférence dans un solvant approprié, par exemple l'eau, le diméthylformamide, le dioxanne, le 1,2-diméthoxyéthane, etc., ou leurs mélanges. Ce mode opératoire est en outre illustré ci-dessous dans les Exemples G-1, G-2, G-3 à G-7, G-9 à G-19 et G-21 à G-23.

20 Un autre aspect de l'invention pour la préparation de la 1-R<sub>1</sub>-3-[mono- ou di-(alkyl inférieur)amino]-5-PY-6-(alkyl inférieur)-2(1H)-pyridinone consiste à faire réagir le composé 3-aminé correspondant avec un ou deux équivalents molaires d'un agent d'alkylation à groupements alkyle 25 inférieur.

Un procédé préféré de préparation de la 1-R<sub>1</sub>-3-diméthylamino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinone (I, Q est un groupement diméthylamino) est effectué en faisant réagir la 1-R<sub>1</sub>-3-amino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinone (I, Q est un groupement 30 amino) avec un mélange de formaldéhyde et d'acide formique. Cette réaction est commodément effectuée en chauffant à reflux le composé 3-aminé avec un excès de formaldéhyde, de préférence une solution aqueuse de ce composé, et un excès d'acide formique, de préférence pour chacun un excès plus de 35 deux fois molaire. Ce mode opératoire est mieux illustré ci-dessous dans les Exemples G-3, G-8 et G-20.

L'acylation de la 1-R<sub>1</sub>-3-amino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinone (I, Q est un groupement amino) pour produire le composé à groupement 3-(acylamino inférieur) correspondant

(I, Q est un groupement acylamino inférieur) est effectuée en faisant réagir le composé de formule I où Q est un groupement amino, avec un agent d'acylation, par exemple un halogénure d'acyle inférieur, de préférence le chlorure, un anhydride d'acide inférieur, etc., de préférence en présence d'un accepteur d'acide. L'accepteur d'acide est une substance basique qui forme de préférence des sous-produits facilement solubles dans l'eau qui se séparent facilement du produit de la réaction, comprenant par exemple l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, les alcoolates de sodium, les alcoolates de potassium, l'amidure de sodium, etc. La réaction est de préférence effectuée en présence d'un solvant approprié inerte dans les conditions de réaction, par exemple un solvant comme un alcanol inférieur, l'acétone, le dioxanne, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'hexaméthylphosphoramide, ou un mélange de solvants, par exemple un mélange d'eau et de chlorure de méthylène ou de chloroforme. La réaction est généralement effectuée à une température comprise entre environ 10°C et 150°C, de préférence environ 20 à 25°C. Ce mode opératoire est mieux illustré ci-dessous dans les Exemples H-1 à H-17.

L'hydrolyse du 1-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrile (I, Q est cyano) pour produire l'acide 1-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinique (I, Q est un groupement carboxy) est commodément effectuée en chauffant ledit nicotinonitrile sur un bain de vapeur avec un acide minéral aqueux, de préférence l'acide sulfurique à 50 %. Ce mode opératoire est mieux illustré ci-dessous dans les Exemples I-1 à I-21.

L'estérification de l'acide 1-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinique (I, Q est un groupement carboxy) pour obtenir le 1-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinate d'alkyl inférieur (I, Q est un groupement carbalcoxy inférieur) est effectuée en chauffant l'acide avec un alcanol inférieur à environ 25° à 150°C, de préférence environ 50° à 100°C, de préférence en présence d'un solvant approprié, par exemple un excès d'alcanol inférieur, et en présence d'un catalyseur

acide, par exemple un acide minéral fort ou un acide sulfonique organique comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide méthanesulfonique, l'acide p-toluène-sulfonique etc. Ce mode opératoire est mieux illustré ci-dessous dans les Exemples J-1 à J-19.

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

A. 1-PY-2-(diméthylamino)éthényl (alkyl inférieur) cétones

A-1. - 1-(4-Pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl méthyl cétone - On dilue avec 65 ml d'acétal diméthylique de diméthylformamide un mélange contenant 20 g de (4-pyridinyl)méthyl méthyl cétone [également appelé 1-(4-pyridinyl)-2-propanone] et 30 ml d'hexaméthylphosphoramide et on chauffe le mélange résultant à reflux pendant 30 minutes. L'analyse par CCM indique une seule tache, ce qui indique l'achèvement de la réaction (dans un autre essai, il apparaît que la réaction est terminée après 30 minutes à la température ambiante). On évapore le mélange réactionnel sous pression réduite en utilisant un évaporateur rotatif et une pression 20 millibars, ce qui donne un résidu cristallin pesant 24 g. On purifie le résidu par extraction chromatographique continue sur alumine (environ 150 g) en utilisant comme éluant du chloroforme au reflux. Après une heure et demie, on chauffe l'extrait sous vide pour chasser le chloroforme, ce qui laisse 23,2 g de 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl méthyl cétone sous forme d'un matériau cristallin jaune clair, le composé étant également appelé 4-diméthylamino-2-(4-pyridinyl)-3-butèn-2-one.

La préparation précédente peut être effectuée en utilisant à la place de l'hexaméthylphosphoramide d'autres solvants, par exemple le diméthylformamide, l'acétonitrile ou d'autres indiqués précédemment, ou en l'absence de solvant ; cependant, on utilise commodément l'hexaméthylphosphoramide car la (4-pyridinyl)méthyl méthyl cétone est commodément préparée sous forme d'un mélange avec l'hexaméthylphosphoramide, comme le montre la préparation suivante : à une solution agitée contenant 70 ml d'isopropylamine fraîchement distillé et 200 ml de tétrahydrofurane à

0°C sous azote, on ajoute goutte à goutte en 20 minutes 210 ml de n-butyllithium 2,4 M dans du n-hexane et on agite le mélange réactionnel pendant environ 35 minutes à environ 0-5°C. A la solution froide, on ajoute goutte à goutte en 5 10 minutes 90 ml d'hexaméthylphosphoramide sec (pas de changement de température) et on agite pendant 15 minutes la solution jaune clair résultante. A la solution froide à 0°C, on ajoute une solution de 50 ml de 4-picoline dans 150 ml de tétrahydrofurane sec en 15 minutes et on poursuit 10 l'agitation pendant 30 minutes à 0°C. Puis on ajoute en 15 minutes un mélange contenant 50 ml d'acétate d'éthyle sec et 150 ml de tétrahydrofurane (la température passe de 0°C à environ 6°C) et on agite le mélange résultant pendant 20 minutes à 0°C. Puis on enlève le bain de glace et on poursuit 15 l'agitation pendant 90 minutes supplémentaires, pendant lesquelles la température du mélange réactionnel monte à environ 25°C. On refroidit alors le mélange réactionnel dans un bain de glace et on lui ajoute 60 ml d'acide acétique en environ 30 minutes. On distille le tétrahydrofurane en 20 utilisant un évaporateur rotatif sous vide. On dilue le mélange restant avec 400 ml d'eau et on extrait le mélange aqueux successivement avec deux portions de 250 ml d'acétate d'isopropyle et trois portions de 80 ml de chloroforme. On distille les solvants sous pression réduite et l'on obtient 25 environ 137 g d'un mélange comprenant essentiellement le produit désiré et l'hexaméthylphosphoramide. Un autre essai utilisant les mêmes quantités est effectué comme précédemment, mais après l'addition de 60 ml d'acide acétique glacial, on dilue le mélange avec seulement 200 ml d'eau, on sépare les 30 phases et on extrait la phase aqueuse avec cinq portions de 100 ml de chloroforme. On lave l'extrait chloroformique avec une solution saline et on distille le chloroforme sous vide. On combine le mélange restant de la cétone désirée et d'hexaméthylphosphoramide avec les 137 g précédents du même 35 mélange et on distille le mélange combiné sous pression réduite pour obtenir les fractions suivantes : I. 63 g, p.e. 110-112°C à 5,3 millibars ; II. 59 g d'une huile jaune pâle, p.e. 113-115°C à 4 millibars et III. 69 g d'une huile jaune

pâle, p.e. 115-118°C à 3,3 millibars. L'examen de la fraction III par RMN montre qu'elle consiste en un mélange 2:3, en poids, de (4-pyridinyl)méthyl méthyl cétone et d'hexaméthylphosphoramide.

5 On prépare commodément les sels d'addition d'acides de la 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl méthyl cétone en ajoutant à un mélange de 5 g de la cétone dans environ 100 ml de méthanol aqueux l'acide approprié, par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide sulfurique  
10 concentré, l'acide phosphorique concentré, jusqu'à un pH d'environ 2 à 3, en refroidissant le mélange après évaporation partielle et en recueillant le sel précipité, par exemple le diméthylsulfonate, le sulfate et le phosphate respectivement. On peut également préparer commodément le  
15 sel d'addition d'acide en solution aqueuse, en ajoutant à de l'eau, en agitant, des quantités équimolaires de 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl méthyl cétone et de l'acide approprié, par exemple l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique, pour préparer respectivement le monolactate  
20 et le monochlorhydrate en solution aqueuse.

A-2. - 1-(4-Pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl éthyl cétone - On dilue avec 100 g d'acétal diméthylique de diméthylformamide un mélange contenant 87,5 g de (4-pyridinyl)méthyl éthyl cétone [également appelée 1-(4-  
25 pyridinyl)-2-butanone] et 160 ml d'hexaméthylphosphoramide et on agite le mélange résultant sous azote à la température ambiante pendant 45 minutes. On distille sous vide le méthanol formé par la réaction, en utilisant un évaporateur rotatif, et on distille la substance restante sous pression réduite  
30 pour obtenir deux fractions, une bouillant à 45-80°C à 0,66 millibar et la seconde à 90-95°C à 0,66 millibar. Comme l'analyse par CCM montre essentiellement une seule tache pour chaque fraction, on combine les deux fractions (135 g) et on les reprend dans 600 ml de chloroforme. On lave la solution  
35 résultante avec deux portions de 300 ml d'eau et on lave en retour l'eau avec trois portions de 100 ml de chloroforme. On sèche la solution d'extraits chloroformiques réunis sur sulfate de sodium anhydre et on la purifie par chromatographie

d'extraction continue sur 300 ml d'alumine en utilisant comme éluant du chloroforme au reflux. On distille le chloroforme sous vide et on obtient une huile rouge qui cristallise par repos pendant une nuit dans un bain de glace. On dissout le 5 matériau cristallin dans du tétrachlorure de carbone, on ajoute du cyclohexane et on refroidit le mélange, ce qui donne 64 g du produit cristallin jaune résultant, la 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl éthyl cétone. On obtient 11 g supplémentaires de produit cristallin à partir de la 10 liqueur mère, par chromatographie d'extraction continue sur alumine en utilisant comme éluant du chloroforme à reflux.

La (4-pyridinyl)méthyl éthyl cétone intermédiaire précédente est obtenue en mélange avec l'hexaméthylphosphoramide comme suit : à un mélange contenant 200 ml de 15 tétrahydrofurane et 70 ml de diisopropylamine sous azote à 0-5°C, on ajoute 210 ml de n-butyllithium 2,4 N dans le n-hexane et on agite le mélange résultant pendant 30 minutes. Puis on ajoute en 10 minutes 90 ml d'hexaméthylphosphoramide puis on agite le mélange pendant 15 minutes. On ajoute ensuite 20 en 15 minutes une solution de 48 ml de 4-picoline dans 150 ml de tétrahydrofurane, puis on agite pendant 30 minutes à environ 0°C. On remplace le bain glace/acétone refroidissant le mélange réactionnel par un bain de neige carbonique/acétone et, au mélange réactionnel, on ajoute en 20 minutes 25 un mélange de 75 ml de propionate d'éthyle dans un volume égal de tétrahydrofurane. Puis on laisse le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ambiante en environ 90 minutes puis on le réchauffe à environ 35°C pendant 30 minutes. On refroidit ensuite le mélange dans un 30 bain glace/acétone et on lui ajoute 60 ml d'acide acétique glacial en 30 minutes. On dilue la suspension jaune pâle résultante avec 200 ml d'eau. On extrait le mélange avec trois portions de 150 ml d'acétate d'éthyle et on extrait en retour l'extrait d'acétate d'éthyle avec une solution 35 saline. On chauffe l'extrait sous vide pour chasser l'acétate d'éthyle et on reprend le résidu à nouveau avec de l'acétate d'éthyle. On lave la solution avec de l'eau puis on la chauffe sous vide pour chasser l'acétate d'éthyle,

puis on chauffe le résidu sous vide à 50°C pendant environ 30 minutes et l'on obtient 100 g d'une huile jaune pâle. On combine l'huile jaune pâle avec des échantillons correspondants obtenus de deux autres essais et on la distille sous vide, ce qui donne une fraction de 256 g, p.e. 85-105°C à 0,66-1,33 millibar. Le spectre RMN de cette fraction indique qu'il s'agit d'un mélange de (4-pyridinyl)-méthyl éthyl cétone et d'hexaméthylphosphoramide dans un rapport molaire de 1:1,55, c'est-à-dire 35 % ou 0,35 x 256 = 90 g de la cétone.

A-3. 1-(4-Pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl n-propyl cétone - On dilue avec 250 ml d'acétonitrile un mélange contenant 80 g de (4-pyridinyl)méthyl n-propyl cétone [également appelée 1-(4-pyridinyl)-2-pentanone] et 46 ml d'hexaméthylphosphoramide. Au mélange, on ajoute 90 ml d'acétal diméthylique du diméthylformamide et on chauffe le mélange réactionnel résultant sur un bain de vapeur pendant 90 minutes puis on le distille sous vide à environ 2,7 millibars pour chasser les matières volatiles, y compris le méthanol, l'acétonitrile et l'hexaméthylphosphoramide. On dilue le résidu restant avec de l'acétate d'éthyle et on le lave avec de l'eau. On extrait les lavages à l'eau combinés avec cinq portions de 150 ml d'acétate d'éthyle. On lave les solutions d'acétate d'éthyle réunies avec une solution saline, on les sèche sur sulfate de sodium anhydre, on les filtre et on les évapore à siccité. Le résidu cristallise au repos dans un congélateur. On délaie le produit cristallin avec du cyclohexane, on le filtre et on le sèche pendant une nuit à 30°C et l'on obtient, sous forme d'un produit cristallin jaune, 97 g de 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl n-propyl cétone, p.f. 48-50°C.

La (4-pyridinyl)méthyl n-propyl cétone utilisée comme intermédiaire ci-dessus est obtenue en mélange avec l'hexaméthylphosphoramide comme suit : à une solution agitée de 70 ml d'isopropylamine dans 200 ml de tétrahydrofurane sous azote à environ 0°C, (utilisation d'un bain de glace), on ajoute 210 ml de n-butyllithium 2,4 N en vingt minutes et on agite le mélange résultant pendant 30 minutes à environ 0°C.

Au mélange, on ajoute en agitant en 10 minutes 90 ml d'hexaméthylphosphoramide et on agite le mélange résultant pendant dix minutes supplémentaires. Puis on ajoute goutte à goutte en 15 à 20 minutes 45 ml de 4-picoline dans 140 ml de tétrahydrofuranne. On agite la solution orange brun foncé résultante à 0°C pendant 30 minutes puis on la traite goutte à goutte en 18 minutes par addition d'une solution comprenant 68 ml de butyrate d'éthyle dans 68 ml de tétrahydrofuranne, la température montant de - 8°C à une température de + 8 à + 10°C. On enlève le mélange réactionnel du bain de glace et on le laisse se réchauffer jusqu'à la température ambiante pendant plus de 75 minutes. On refroidit à nouveau le mélange réactionnel et on lui ajoute goutte à goutte en 15 minutes 60 ml d'acide acétique glacial. Il se sépare un solide jaune pâle qui donne une suspension. On dilue la suspension avec de l'eau et on l'extrait avec deux portions de 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave l'extrait d'acétate d'éthyle avec trois portions de 100 ml de solution saline, on le sèche sur sulfate de sodium anhydre et on l'évapore sous vide, ce qui donne 107 g d'un mélange comprenant essentiellement la (4-pyridinyl)méthyl n-propyl cétone et l'hexaméthylphosphoramide. Le mélange obtenu dans cet essai est combiné avec des mélanges correspondants obtenus dans deux autres essais et l'on distille les mélanges réunis sous vide pour obtenir, comme fraction principale, p.e. 80-90°C à 0,25 millibar, un mélange comprenant 80 g de (4-pyridinyl)-méthyl n-propyl cétone et 46 g d'hexaméthylphosphoramide.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple A-2 mais en utilisant une quantité équimolaire de la PY-méthyl (alkyl inférieur)cétone de formule II appropriée à la place de la (4-pyridinyl)méthyl éthyl cétone, on voit que l'on peut obtenir les 1-PY-2-(diméthylamino)éthényl (alkyl inférieur)-cétones des Exemples A-4 à A-17.

A-4. 1-(3-Pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl méthyl cétone en utilisant la (3-pyridinyl)méthyl méthyl cétone.

A-5. 1-(2-Pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl méthyl cétone en utilisant la (2-pyridinyl)méthyl méthyl cétone.

A-6. 1-(4-Pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl isopropyl cétone en utilisant la (4-pyridinyl)méthyl isopropyl cétone.

A-7. 1-(4-Pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl n-butyl cétone en utilisant la (4-pyridinyl)méthyl n-butyl cétone.

A-8. 1-(4-Pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl isobutyl cétone en utilisant la (4-pyridinyl)méthyl isobutyl cétone.

10 A-9. 1-(4-Pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl t-butyl cétone en utilisant la (4-pyridinyl)méthyl t-butyl cétone.

A-10. A-(4-Pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl n-pentyl cétone en utilisant la (4-pyridinyl)méthyl n-pentyl  
15 cétone.

A-11. 1-(2-Méthyl-4-pyridinyl)-2-(diméthylamino)-éthényl éthyl cétone en utilisant la (2-méthyl-4-pyridinyl)-méthyl éthyl cétone.

A-12. 1-(5-Méthyl-2-pyridinyl)-2-diméthylamino)-éthényl méthyl cétone en utilisant la (5-méthyl-2-pyridinyl)-  
20 méthyl méthyl cétone.

A-13. 1-(5-Ethyl-2-pyridinyl)-2-(diméthylamino)-éthényl éthyl cétone en utilisant la (5-éthyl-2-pyridinyl)-méthyl éthyl cétone.

25 A-14. 1-(3-Pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl éthyl cétone en utilisant la (3-pyridinyl)méthyl éthyl cétone.

A-15. 1-(4,6-Diméthyl-2-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl méthyl cétone en utilisant la (4,6-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl méthyl cétone.

30 A-16. 1-(6-Méthyl-2-pyridinyl)-2-(diméthylamino)-éthényl isopropyl cétone en utilisant la (6-méthyl-2-pyridinyl)-méthyl isopropyl cétone.

A-17. 1-(2-Pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl n-hexyl cétone en utilisant la (2-pyridinyl)méthyl n-hexyl  
35 cétone.

B. 1-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-6-(alkyl inférieur)-2-oxo-5-PY-nicotino-  
nitrile

B-1. - 1,2 Dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-  
nicotinonitrile, également appelé 1,6-dihydro-2-méthyl-6-

oxo-[3,4'-bipyridine]-5-carbonitrile -

A un mélange contenant 23 g de 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl méthyl cétone et 11 g d' $\alpha$ -cyanoacétamide dissous dans 400 ml de diméthylformamide, on ajoute en 5 agitant 14 g de méthylate de sodium et on chauffe le mélange réactionnel résultant dans un bain d'huile au reflux modéré pendant une heure. Une analyse par CCM indique qu'il n'y a plus de substance de départ dans le mélange réactionnel que l'on concentre alors sous vide dans un évaporateur rotatif 10 jusqu'à un volume d'environ 80 ml. On traite le concentré avec environ 160 ml d'acétonitrile et on agite le mélange résultant dans un évaporateur rotatif tout en le réchauffant jusqu'à ce qu'il soit homogène puis on le refroidit. On recueille le produit cristallin, on le rince successivement 15 avec de l'acétonitrile et de l'éther et on le sèche pendant une nuit à 55°C pour obtenir 28 g d'un produit cristallin jaune brun, à savoir le sel de sodium du 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile, la présence du groupement cyano étant confirmée par analyse IF. On dissout 20 8 g du sel de sodium dans 75 ml d'eau chaude, on traite la solution aqueuse avec du charbon décolorant, on la filtre, on traite à nouveau le filtrat avec du charbon décolorant et on le filtre et on acidifie le filtrat avec de l'acide chlorhydrique 6 N par addition goutte à goutte jusqu'à un pH 25 de 3. On dilue le mélange acide avec de l'éthanol et on le refroidit. On recueille le produit cristallin, on le sèche, on le recristallise dans un mélange diméthylformamide-eau et on le sèche, ce qui donne 3,75 g de 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile, p.f. > 300°C.

30 On prépare commodément les sels d'addition d'acides du 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile en ajoutant à un mélange de 2 g de 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile dans environ 40 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié, par exemple l'acide 35 méthanesulfonique, l'acide sulfurique concentré, l'acide phosphorique concentré, jusqu'à un pH d'environ 2 à 3, en refroidissant le mélange après évaporation partielle et en recueillant le sel précipité, par exemple le diméthanesulfonat

le sulfate, le phosphate respectivement. On peut également préparer commodément le sel d'addition d'acide en solution aqueuse en ajoutant à de l'eau en agitant, des quantités équimolaires de 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-  
 5 nicotinonitrile et de l'acide approprié, par exemple l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique, pour préparer respectivement le monolactate ou le monochlorhydrate en solution aqueuse.

B-2. - 6-Ethyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-nicotino-  
 10 nitrile, également appelé 2-éthyl-1,6-dihydro-6-oxo-[3,4'-bipyridine]-5-carbonitrile, p.f. > 300°C, 11,6 g. On le prépare selon le mode opératoire décrit dans l'Exemple B-1 en utilisant 20 g de 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthylamino)-éthényl éthyl cétone, 8,4 g d' $\alpha$ -cyanoacétamide, 16,2 g de  
 15 méthylate de sodium et 250 ml de diméthylacétamide (comme solvant à la place du diméthylformamide).

B-3. - 1,2-Dihydro-2-oxo-6-n-propyl-5-(4-pyridinyl)-  
nicotinonitrile, également appelé 1,6-dihydro-6-oxo-2-n-propyl-[3,4'-bipyridine]-5-carbonitrile, p.f. 232-234°C,  
 20 9,9 g. On le prépare suivant le mode opératoire décrit ci-dessus dans l'Exemple B-1, en utilisant 85 g de 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl n-propyl cétone, 36,5 g d' $\alpha$ -cyano-acétamide, 50 g de méthylate de sodium et 800 ml de diméthylacétamide.

B-4. - 1,2-Dihydro-1,6-diméthyl-2-oxo-5-(4-pyri-  
 25 dinyl)nicotinonitrile, également appelé 1,6-dihydro-1,2-diméthyl-6-oxo-(3,4'-bipyridine)-5-carbonitrile, p.f. 245-248°C, 32,3 g. On le prépare selon le mode opératoire décrit ci-dessus dans l'Exemple B-1, en utilisant 42,5 g de 1-(4-  
 30 pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl méthyl cétone, 23,5 g de N-méthyl- $\alpha$ -cyanoacétamide, 6,7 g de méthylate de sodium, 400 ml de méthanol, et une période de reflux de deux heures.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple B-2 mais en utilisant une quantité équimolaire de la 1-PY-  
 35 2-(diméthylamino)éthényl (alkyl inférieur)cétone appropriée de formule (III) à la place de la 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl éthyl cétone et le N-R<sub>1</sub>- $\alpha$ -cyanoacétamide approprié, on voit que l'on peut obtenir les 1-R<sub>1</sub>-

1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitriles correspondants des Exemples B-5 à B-21.

- 5 B-5. 1,2-Dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(3-pyridinyl)-nicotinonitrile, en utilisant la 1-(3-pyridinyl)-2-(diméthyl-amino)éthényl méthyl cétone et 1' $\alpha$ -cyanoacétamide.
- B-6. 1,2-Dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(2-pyridinyl)-nicotinonitrile, en utilisant la 1-(2-pyridinyl)-2-(diméthyl-amino)éthényl méthyl cétone et 1' $\alpha$ -cyanoacétamide.
- 10 B-7. 1,2-Dihydro-6-isopropyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinonitrile, en utilisant la 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthyl-amino)éthényl isopropyl cétone et 1' $\alpha$ -cyanoacétamide.
- B-8. 6-n-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinonitrile, en utilisant la 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthyl-amino)éthényl n-butyl cétone et 1' $\alpha$ -cyanoacétamide.
- 15 B-9. 1,2-Dihydro-6-isobutyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinonitrile, en utilisant la 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthyl-amino)éthényl isobutyl cétone et 1' $\alpha$ -cyanoacétamide.
- B-10. 1,2-Dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-6-t-butyl-nicotinonitrile, en utilisant la 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthyl-amino)éthényl t-butyl-cétone et 1' $\alpha$ -cyanoacétamide.
- 20 B-11. 1,2-Dihydro-2-oxo-6-n-pentyl-5-(4-pyridinyl)-nicotinonitrile, en utilisant la 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthyl-amino)éthényl n-pentyl cétone et 1' $\alpha$ -cyanoacétamide.
- B-12. 6-Ethyl-1,2-dihydro-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-2-oxonicotinonitrile, en utilisant la 1-(2-méthyl-4-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl éthyl cétone et 1' $\alpha$ -cyanoacétamide.
- 25 B-13. 1,2-Dihydro-6-méthyl-5-(5-méthyl-2-pyridinyl)-2-oxonicotinonitrile, en utilisant la 1-(5-méthyl-2-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl méthyl cétone et 1' $\alpha$ -cyanoacétamide.
- 30 B-14. 6-Ethyl-5-(5-éthyl-2-pyridinyl)-1,2-dihydro-2-oxonicotinonitrile, en utilisant la 1-(5-éthyl-2-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl éthyl cétone et 1' $\alpha$ -cyanoacétamide.
- 35 B-15. 6-Ethyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(3-pyridinyl)-nicotinonitrile, en utilisant la 1-(3-pyridinyl)-2-(diméthyl-amino)éthényl éthyl cétone et 1' $\alpha$ -cyanoacétamide.
- B-16. 1,2-Dihydro-5-(4,6-diméthyl-2-pyridinyl)-6-

méthyl-2-oxonicotinonitrile, en utilisant la 1-(4,6-diméthyl-2-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl méthyl cétone et 1'α-cyanoacétamide.

5 B-17. 1,2-Dihydro-6-isopropyl-5-(6-méthyl-2-pyridinyl)-2-oxo-nicotinonitrile, en utilisant la 1-(6-méthyl-2-pyridinyl-2-(diméthylamino)éthényl isopropyl cétone et 1'α-cyanoacétamide.

10 B-18. 1,2-Dihydro-6-n-hexyl-2-oxo-5-(2-pyridinyl)-nicotinonitrile, en utilisant la 1-(2-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl n-hexyl cétone et 1'α-cyanoacétamide.

B-19. 6-Ethyl-1,2-dihydro-1-(2-hydroxyéthyl)-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile, en utilisant la 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl éthyl cétone et le N-(2-hydroxyéthyl)-α-cyanoacétamide.

15 B-20. 1-Ethyl-1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile, en utilisant la 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl méthyl cétone et la N-éthyl-α-cyanoacétamide.

20 B-21. 1,6-Diéthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile, en utilisant la 1-(4-pyridinyl)-2-(diméthylamino)éthényl éthyl cétone et le N-éthyl-α-cyanoacétamide.

C. 1-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-6-(alkyl inférieur)-2-oxo-5-(pyridinyl)-nicotinamides

25 C-1. - 1,2-Dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinamide, également appelé 1,2-dihydro-2-méthyl-6-oxo-[3,4'-bipyridine]-5-carboxamide

30 On chauffe à 100°C pendant 30 minutes en utilisant un bain d'huile un mélange contenant 9,0 g de 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile et 45 ml d'acide sulfurique concentré. On ajoute le mélange réactionnel chaud à 200 ml de glace et on refroidit le mélange résultant dans un bain de glace et d'acétone. A la solution froide, on ajoute soigneusement goutte à goutte environ 150 ml d'hydroxyde  
35 d'ammonium à 28 %. On refroidit le mélange résultant contenant un précipité dans un bain de glace/acétone pendant environ 30 minutes. On recueille ensuite le précipité, on le rince successivement avec de l'eau et de l'acétonitrile, on le sèche

bien et on le recristallise en le dissolvant dans 130 ml d'eau chaude (à l'ébullition), en ajoutant 30 ml d'acide acétique, en traitant par du charbon décolorant et en filtrant. On concentre le filtrat et on le dilue avec de 5 l'acétonitrile ; on conserve le mélange dans de la glace pendant environ 30 minutes. On recueille le matériau cristallin résultant et l'on obtient 8,35 g d'un matériau cristallin jaune brun. On réunit ce matériau avec la même substance obtenue dans un autre essai et les 13,5 g réunis 10 sont dissous dans 500 ml de diméthylformamide à son point d'ébullition, on filtre le mélange chaud et on refroidit le filtrat dans un bain de glace. On recueille le précipité cristallin, on le rince avec de l'acétone et on le sèche pendant 14 heures à 100°C sur anhydride phosphorique et les 15 analyses IR et RMN montrent qu'il contient encore un peu de diméthylformamide. On dissout les 10,5 g de produit cristallin couleur fauve clair dans 75 ml d'acide acétique chaud, on traite par 50 ml d'eau puis on dilue à un volume de 300 ml avec de l'acétone. Le mélange résultant contenant 20 quelques cristaux est refroidi dans un bain de glace pendant environ 45 minutes. On recueille le produit cristallin jaune brun clair résultant, on le sèche d'abord à 55°C puis à 110°C pour enlever la dernière faible odeur d'acide acétique et l'on obtient 9,2 g de 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4- 25 pyridinyl)nicotinamide, p.f. > 300°C.

On prépare commodément les sels d'addition d'acides du 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinamide par addition, à un mélange de 5 g de 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinamide dans environ 100 ml de 30 méthanol aqueux, l'acide approprié, par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide sulfurique concentré, l'acide phosphorique concentré, jusqu'à un pH d'environ 2 à 3, en refroidissant le mélange après évaporation partielle et en recueillant le sel qui a précipité, par exemple le diméthane- 35 sulfonate, le sulfate, le phosphate respectivement. On prépar également commodément le sel d'addition d'acide en solution aqueuse en ajoutant à de l'eau, en agitant, des quantités équimolaires de 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-

nicotinamide et de l'acide approprié, l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique par exemple, pour préparer respectivement le monolactate ou le monochlorhydrate en solution aqueuse.

5 C-2. 6-Ethyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinamide, également appelé 1,6-dihydro-2-éthyl-6-oxo-[3,4'-bipyridine]-5-carboxamide

On ajoute une portion de 40 g de 6-éthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile à 170 ml d'acide  
10 sulfurique concentré et la température monte alors jusqu'à environ 70°C. On immerge ce mélange réactionnel dans un bain d'huile préchauffé à environ 90°C puis on le maintient entre 95-105°C pendant environ 40 minutes. On verse ensuite le  
15 mélange réactionnel chaud dans un bēcher contenant 800 ml de glace. On agite le mélange et on le place dans un bain de glace et d'acétone. Au mélange froid, on ajoute goutte à goutte en agitant 650 ml d'hydroxyde d'ammonium à 28 %, et la température monte à environ 46°C. Au mélange, on ajoute en agitant 300 ml de glace et on poursuit l'agitation pendant  
20 environ 15 minutes. On recueille le précipité, on le rince avec trois portions de 150 ml d'eau, on le sèche à l'air pendant deux heures, on le délaie avec un peu d'acétonitrile, on le filtre et on sèche le solide pendant plusieurs jours à 55°C et l'on obtient 39,5 g de produit. On agite soigneusement  
25 le solide avec 300 ml d'eau, on le filtre et on le sèche et l'on obtient 38 g de produit cristallin, le 6-éthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinamide. On purifie encore 14,3 g de ce produit en les dissolvant dans 40 ml d'acide  
30 acétique chaud, en filtrant la solution chaude et en diluant le filtrat à 180 ml avec de l'éthanol absolu, et il se forme alors des cristaux. On laisse le mélange chaud refroidir. On recueille le produit cristallisé jaune brun clair et on le sèche à 110°C sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pendant environ 15 heures pour obtenir  
35 11,7 g de 6-éthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinamide, p.f. > 300°C.

C-3. 1,2-Dihydro-2-oxo-6-n-propyl-5-(4-pyridinyl)-nicotinamide, également appelé 1,6-dihydro-6-oxo-2-n-propyl-[3,4'-bipyridine]-5-carboxamide, p.f. > 300°C, 10,5 g ; on le

prépare selon le mode opératoire décrit dans l'Exemple C-2 en utilisant 30,7 g de 1,2-dihydro-2-oxo-6-n-propyl-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile et 130 ml d'acide sulfurique concentré.

5 En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple C-2 mais en utilisant une quantité équimolaire du 1-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrile approprié (de formule I où Q est un groupement cyano) à la place du 6-éthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile, on voit que  
10 l'on peut obtenir les 1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinamides correspondants des Exemples C-4 à C-21.

C-4. 1,2-Dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(3-pyridinyl)-nicotinamide.

C-5. 1,2-Dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(2-pyridinyl)-  
15 nicotinamide.

C-6. 1,2-Dihydro-6-isopropyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinamide.

C-7 6-n-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinamide.

20 C-8. 1,2-Dihydro-6-isobutyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinamide.

C-9. 1,2-Dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-6-tert-butylnicotinamide.

C-10. 1,2-Dihydro-2-oxo-6-n-pentyl-5-(4-pyridinyl)-  
25 nicotinamide.

C-11. 6-Ethyl-1,2-dihydro-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-2-oxonicotinamide.

C-12. 1,2-Dihydro-6-méthyl-5-(5-méthyl-2-pyridinyl)-2-oxonicotinamide.

30 C-13. 6-Ethyl-5-(5-éthyl-2-pyridinyl)-1,2-dihydro-2-oxonicotinamide.

C-14. 6-Ethyl-1,2-dihydro-5-(3-pyridinyl)-2-oxonicotinamide.

C-15. 1,2-Dihydro-6-méthyl-5-(4,6-diméthyl-2-  
35 pyridinyl)-2-oxonicotinamide.

C-16. 1,2-Dihydro-6-isopropyl-5-(6-méthyl-2-pyridinyl)-2-oxonicotinamide.

C-17. 1,2-Dihydro-6-n-hexyl-2-oxo-5-(2-pyridinyl)-nicotinamide.

C-18. 1,2-Dihydro-1,6-diméthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinamide.

C-19. 6-Ethyl-1,2-dihydro-1-(2-hydroxyéthyl)-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinamide.

5 C-20. 1-Ethyl-1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinamide.

C-21. 1,6-Diéthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinamide.

D. 1-R<sub>1</sub>-3-Amino-6-(alkyl inférieur)-5-PY-2(1H)-pyridinones

10 D-1. 3-Amino-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, également appelé 5-amino-2-méthyl-[3,4'-bipyridin]-6(1H)-one

A une solution contenant 13 g d'hydroxyde de sodium dans 250 ml d'eau, on ajoute 12 g de 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinamide et on chauffe le mélange résultant sur un bain de vapeur pour effectuer la dissolution. À la solution, on ajoute 250 ml supplémentaires d'eau et on refroidit la solution résultante à environ 35°C en agitant, et il se sépare quelques cristaux. On refroidit le mélange dans un bain de glace et on lui ajoute goutte à goutte un total de 4,0 ml de brome, la dissolution se faisant après addition d'environ 3 ml du brome. On agite le mélange pendant 10 minutes supplémentaires à froid puis on le chauffe sur un bain de vapeur pendant 45 minutes. On concentre ensuite le mélange réactionnel jusqu'à environ la moitié de son volume, on le refroidit dans un bain de glace et on le traite par de l'acide chlorhydrique 6 N jusqu'à pH environ 8. On recueille le produit cristallin résultant, on le rince deux fois avec de l'eau et une fois avec de l'acétone et on le sèche pour obtenir 7,3 g de substance. On traite les 7,3 g par 20 ml d'eau et on filtre le matériau amorphe insoluble. On concentre le filtrat à siccité et on recristallise le matériau cristallin résultant dans un mélange de diméthylformamide et d'eau, ce qui donne 3,8 g de 3-amino-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, p.f. > 300°C.

35 On prépare commodément les sels d'addition d'acides de la 3-amino-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone en ajoutant, à un mélange de 2 g de 3-amino-6-

méthyl-5-(4-pyridinyl)-1(1H)-pyridinone dans environ 40 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié, par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide sulfurique concentré, l'acide phosphorique concentré, jusqu'à un pH d'environ 2 à 3, en refroidissant le mélange après évaporation partielle et en recueillant le sel qui a précipité, respectivement par exemple le diméthylsulfonate, le sulfate et le phosphate. On prépare également commodément le sel d'addition d'acides en solution aqueuse en ajoutant à de l'eau, en agitant, des quantités équimolaires de la 3-amino-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)pyridinone et de l'acide approprié, par exemple l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique, pour préparer respectivement le monolactate ou le monochlorhydrate en solution aqueuse.

15 D-2. 3-Amino-6-éthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, également appelée 5-amino-2-éthyl-3,4'-bipyridine-6(1H)-one, p.f. > 300°C, 8,8 g ; on la prépare en suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple D-1 mais en utilisant 10,0 g de 6-éthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinamide, 8,8 g d'hydroxyde de sodium, 300 ml d'eau, 20 3,0 ml de brome et en effectuant une recristallisation dans un mélange de diméthylformamide et d'alcool isopropylique.

D-3. 3-Amino-6-n-propyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, également appelée 5-amino-2-n-propyl-3,4'-bipyridin-6(1H)-one. A une solution agitée contenant 8,5 g de 1,2-dihydro-2-oxo-6-n-propyl-5-(4-pyridinyl)nicotinamide et 95 ml d'eau à la température ambiante, on ajoute une solution de 1,32 g d'hydroxyde de sodium dans 6 ml d'eau. On refroidit la suspension résultante dans un bain de glace, 25 on agite pendant 10 minutes puis on la traite goutte à goutte par 22 ml d'une solution aqueuse à 13,1 % d'hypochlorite de sodium en trois minutes. Il se produit une dissolution et on poursuit l'agitation sans refroidissement pendant 30 minutes. A la solution résultante à 15°C, on ajoute 27 ml 35 d'hydroxyde de sodium aqueux à 35 % ; on chauffe le mélange réactionnel sur un bain de vapeur à environ 60-70°C pendant une heure, puis on traite la solution chaude lentement avec 14 ml d'acide acétique glacial en 5 minutes, ce qui provoque

la séparation d'un précipité jaune brun. On agite le mélange pendant 5 minutes ; on recueille le précipité, on le lave avec de l'eau chaude et on le sèche sur  $P_2O_5$ . On recristallise les 12 g résultants de produit dans un mélange de 100 ml de 5 diméthylformamide et de 80 ml d'eau, on sèche pendant une nuit à  $95^\circ C$  sur  $P_2O_5$  et on obtient 9,5 g de 3-amino-6-n-propyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, p.f.  $200-202^\circ C$ .

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple D-1 mais en utilisant une quantité équimolaire du 1- $R_1$ -1,2-10 dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinamide approprié (formule I où Q est un groupement carbamyle) à la place du 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinamide, on voit que l'on peut obtenir les 1- $R_1$ -3-amino-5-PY-6-R-2-(1H)-pyridinones correspondantes des Exemples D-4 à D-21.

15 D-4. 3-Amino-6-méthyl-5-(3-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

D-5. 3-Amino-6-méthyl-5-(2-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

20 D-6. 3-Amino-6-isopropyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

D-7. 3-Amino-6-n-butyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

D-8. 3-Amino-6-isobutyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

25 D-9. 3-Amino-6-t-butyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

D-10. 3-Amino-6-n-pentyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

30 D-11. 3-Amino-6-éthyl-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

D-12. 3-Amino-6-méthyl-5-(5-méthyl-2-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

D-13. 3-Amino-6-éthyl-5-(5-éthyl-2-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

35 D-14. 3-Amino-6-éthyl-5-(3-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

D-15. 3-Amino-6-méthyl-5-(4,6-diméthyl-2-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

D-16. 3-Amino-6-isopropyl-5-(6-méthyl-2-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

D-17. 3-Amino-6-n-hexyl-5-(2-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

5 D-18. 3-Amino-1,6-diméthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

D-19. 3-Amino-6-éthyl-1-(2-hydroxyéthyl)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

10 D-20. 3-Amino-1-éthyl-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

D-21. 3-Amino-1,6-diéthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

E. 1-R<sub>1</sub>-6-(alkyl inférieur)-5-PY-2(1H)-pyridinones

15 E.1. 6-Méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, également appelée 2-méthyl-[3,4'-bipyridin]-6(1H)-one. On chauffe à environ 195°C un mélange de 5,3 g de 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile et de 30 ml d'acide sulfurique à 85 %, on chauffe doucement à reflux pendant 24 heures, on refroidit et on ajoute de la glace.  
20 On porte le mélange aqueux à un pH de 8 par addition d'une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de sodium. On traite le précipité résultant (produit + Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) par du chloroforme et on filtre la solution chloroformique. On concentre le filtrat sous vide pour chasser le chloroforme et on  
25 recristallise le résidu cristallin résultant dans un mélange de dichlorure de méthylène et d'éther et on le sèche à 75°C pendant 4 heures, ce qui donne 4,1 g de 6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, p.f. 287-288°C.

30 On prépare commodément les sels d'addition d'acides de la 6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone en ajoutant, à un mélange de 5 g de 6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone dans environ 100 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié, par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide sulfurique concentré, l'acide phosphorique concentré, jusqu'à  
35 un pH d'environ 2 à 3, en refroidissant le mélange après évaporation partielle et en recueillant le sel qui a précipité, par exemple le diméthanesulfonate, le sulfate ou le phosphate respectivement. On prépare également commodément

le sel d'addition d'acide en solution aqueuse en ajoutant à de l'eau, en agitant, des quantités équimolaires de 6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone et de l'acide approprié, par exemple l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique, pour  
5 préparer respectivement le monolactate ou le monochlorhydrate en solution aqueuse.

E-2. 6-Ethyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, également appelée 2-éthyl-[3,4'-bipyridin]-6(1H)-one. On chauffe en agitant à 200°C pendant 24 heures un mélange  
10 contenant 9 g de 6-éthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinonitrile et 50 ml d'acide sulfurique concentré, on refroidit à environ 40°C et on le verse dans 200 ml d'eau glacée. Après avoir alcalinisé la solution aqueuse avec de l'hydroxyde d'ammonium concentré, on recueille le solide qui  
15 se sépare, on le recristallise dans 70 ml d'alcool isopropylique et on le sèche à 60°C sous vide, ce qui donne 3 g de 6-éthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, p.f. 226-228°C. On obtient une seconde récolte de 0,4 g, p.f. 225-227°C, en concentrant le filtrat à environ 20 ml.

E-3. 6-n-Propyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, également appelée 2-(n-propyl)-[3,4'-bipyridin]-6(1H)-one, p.f. 179-180°C, 3,4 g ; on obtient ce produit en suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple E-2, mais en utilisant  
20 10 g de 1,2-dihydro-6-n-propyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotino-nitrile, 42,5 ml d'acide sulfurique à 85 %, et en effectuant une recristallisation dans un mélange de dichlorure de méthylène et d'éther.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple E-2 mais en utilisant à la place du 6-éthyl-1,2-dihydro-2-oxo-  
30 5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile une quantité équimolaire du 1-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-(alkyl inférieur)nicotino-nitrile correspondant, on voit que l'on peut obtenir les 1-R<sub>1</sub>-5-PY-6-(alkyl inférieur)-2(1H)-pyridinones des Exemples E-4 à E-21.

- 35 E-4. 6-Méthyl-5-(3-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.  
E-5. 6-Isopropyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.  
E-6. 6-n-Butyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.  
E-7. 6-Isobutyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.  
E-8. 5-(4-Pyridinyl)-6-t-butyl-2(1H)-pyridinone.

- E-9. 6-n-Pentyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.
- E-10. 6-Ethyl-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.
- E-11. 6-Ethyl-5-(3-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.
- 5 E-12. 1,6-Diméthyl-5-(4-pyridinyl)-2-(1H)-pyridinone.
- E-13. 6-Ethyl-1(2-hydroxyéthyl)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.
- E-14. 1-Ethyl-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-10 pyridinone.
- E-15. 1,6-Diéthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.
- E-16. 6-Méthyl-5-(2-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.
- E-17. 6-Méthyl-5-(5-méthyl-2-pyridinyl)-2(1H)-15 pyridinone.
- E-18. 6-Ethyl-5-(5-éthyl-2-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.
- E-19. 6-Méthyl-5-(4,6-diméthyl-2-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.
- 20 E-20. 6-Isopropyl-5-(6-méthyl-2-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.
- E-21. 6-n-Hexyl-5-(2-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.
- F. 1-R<sub>1</sub>-3-Halo-6-(alkyl inférieur)-5-PY-2(1H)-pyridinones
- F-1. 3-Bromo-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-25 pyridinone, également appelée 5-bromo-2-méthyl-[3,4'-bipyridin]-6(1H)-one. A une solution agitée de 80 g de 6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone dans un litre d'acid acétique, chauffée à 65°C, on ajoute goutte à goutte en 25 minutes 69 g de brome dans 50 ml d'acide acétique. On agit
- 30 le mélange réactionnel pendant 30 minutes supplémentaires, on le refroidit à la température ambiante et on le filtre pour recueillir le précipité cristallin. On sèche le précipi et on le met en suspension dans 1500 ml d'eau. A la suspension vigoureusement agitée, on ajoute goutte à goutte
- 35 25 ml d'une solution à 28 % d'hydroxyde d'ammonium et il se sépare alors un précipité crémeux blanc. On recueille le solide et on le sèche sous vide à 90°C, ce qui donne 101 g de 3-bromo-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, p.f.

252-254°C. On en dissout un échantillon de 15 g dans 200 ml d'acide acétique chaud et on filtre. On concentre le filtrat sous vide, on le dilue avec du méthanol et on recueille le précipité cristallin blanc résultant qu'on sèche à 100°C pendant 16 heures sous vide pour obtenir 9,8 g du produit, p.f. 252-254°C.

On prépare commodément les sels d'addition d'acides de la 3-bromo-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone en ajoutant, à un mélange de 5 g de 3-bromo-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone dans environ 100 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié, par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide sulfurique concentré, l'acide phosphorique concentré, jusqu'à un pH d'environ 2 à 3, en refroidissant le mélange après évaporation partielle et en recueillant le sel qui a précipité, par exemple le diméthane-sulfonate, le sulfate ou le phosphate respectivement. On prépare également commodément le sel d'addition d'acide en solution aqueuse en ajoutant à de l'eau, en agitant, des quantités équimolaires de la 3-bromo-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone et de l'acide approprié, par exemple l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique, pour préparer respectivement le monolactate et le monochlorhydrate en solution aqueuse.

F-2. 3-Chloro-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, également appelée 5-chloro-2-méthyl-[3,4'-bipyridin]-6(1H)-one. On traite un mélange contenant 18,6 g de 6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone et 200 ml d'acide acétique, chauffé sur un bain de vapeur, en y faisant barboter du chlore pendant 4 heures. Après avoir laissé le mélange réactionnel refroidir jusqu'à la température ambiante, on recueille le solide, on le lave avec de l'éther et on le sèche. On dissout le solide dans de l'eau, on neutralise la solution aqueuse avec une solution aqueuse 2 N d'hydroxyde de potassium et on refroidit le mélange. On recueille le solide qui se sépare, on le lave avec de l'eau, on le sèche et on le recrystallise dans l'éthanol, ce qui donne la 3-chloro-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple

F-1 ou F-2 mais en utilisant à la place de la 6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone une quantité équimolaire de la 1-R<sub>1</sub>-6-(alkyl inférieur)-5-PY-2(1H)-pyridinone correspondante et de brome ou de chlore, on voit que l'on peut obtenir les 5 1-R<sub>1</sub>-3-bromo(ou chloro-6-(alkyl inférieur)-5-PY-2(1H)-pyridinones des Exemples F-3 à F-22.

F-3. 3-Chloro-6-éthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

F-4. 3-Chloro-6-méthyl-5-(3-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

F-5. 3-Chloro-6-n-propyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

F-6. 3-Bromo-6-isopropyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

F-7. 3-Bromo-6-n-butyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

F-8. 3-Chloro-6-isobutyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

F-9. 3-Bromo-5-(4-pyridinyl)-6-t-butyl-2(1H)-pyridinone.

F-10. 3-Chloro-6-n-pentyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

F-11. 3-Bromo-6-éthyl-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

F-12. 3-Chloro-6-éthyl-5-(3-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

F-13. 3-Chloro-1,6-diméthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

F-14. 3-Chloro-6-éthyl-1-(2-hydroxyéthyl)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

F-15. 3-Chloro-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

F-16. 3-Bromo-1,6-diéthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

F-17. 3-Bromo-6-méthyl-5-(2-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

F-18. 3-Bromo-6-méthyl-5-(5-méthyl-2-pyridinyl)-2(1H)pyridinone.

F-19. 3-Bromo-6-éthyl-5-(5-éthyl-2-pyridinyl)-

2(1H)-pyridinone.

F-20. 3-Chloro-6-méthyl-5-(4,6-diméthyl-2-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

F-21. 3-Bromo-6-isopropyl-5-(6-méthyl-2-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

F-22. 3-Chloro-6-n-hexyl-5-(2-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

G. 1-R<sub>1</sub>-3-[Mono ou di-(alkyl inférieur)amino]-5-PY-6-(alkyl inférieur)-2(1H)-pyridinones

10 G-1. 6-Méthyl-3-méthylamino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, également appelée 2-méthyl-5-méthylamino-[3,4'-bipyridin]-6(1H)-one. On passe à l'autoclave à 160°C pendant 48 heures un mélange contenant 19 g de 3-bromo-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, 250 ml de méthylamine

15 aqueuse à 70 %, 60 mg de bronze au cuivre et 60 mg de sulfate cuivrique. On reprend la masse cristalline avec du méthanol aqueux chaud et on filtre le mélange pour recueillir le produit. On dissout dans une petite quantité d'acide acétique le solide (6 g) plus une autre portion de 1 g obtenue

20 en concentrant la liqueur mère et en diluant avec du méthanol, on filtre et on dilue le filtrat avec de l'eau. On recueille le précipité cristallin résultant, on le lave soigneusement avec de l'eau et on le sèche à 90°C pendant une nuit, ce qui donne 5,1 g de 6-méthyl-3-méthylamino-5-(4-

25 pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, p.f. 270-275°C avec décomposition. On peut également effectuer cette préparation comme ci-dessus en utilisant une quantité équimolaire de 3-chloro-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone à la place de la 3-bromo-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

30 On prépare commodément les sels d'addition d'acides de la 6-méthyl-3-méthylamino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone en ajoutant à un mélange de 5 g de 6-méthyl-3-méthylamino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone dans environ 100 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié (par exemple l'acide méthane-

35 sulfonique, l'acide sulfurique concentré, l'acide phosphorique concentré), jusqu'à un pH d'environ 2 à 3, en refroidissant le mélange après évaporation partielle et en recueillant le sel qui a précipité, par exemple le diméthanesulfonate, le

sulfate ou le phosphate respectivement. On peut également préparer commodément le sel d'addition d'acide en solution aqueuse en ajoutant à de l'eau, en agitant, des quantités équimolaires de la 6-méthyl-3-méthylamino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone et l'acide approprié, par exemple l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique, pour préparer respectivement le monolactate ou le monochlorhydrate en solution aqueuse.

G-2. 3-Ethylamino-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, également appelée 5-éthylamino-2-méthyl-[3,4'-bipyridin]-6(1H)-one, p.f. 250°C, 1,6 g ; on la prépare en suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple G-1 mais en utilisant 16,5 g de 3-bromo-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, 110 ml d'éthylamine, 15 ml d'eau, 30 mg de bronze au cuivre, 30 mg de sulfate cuivrique, en passant à l'autoclave à 150°C pendant 45 heures et en recristallisant deux fois dans l'acétonitrile.

G-3. 6-Méthyl-3-(diméthylamino)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, également appelé 5-(diméthylamino)-2-méthyl-[3,4'-bipyridin]-6(1H)-one. A une solution agitée contenant 20 g de 3-amino-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone dissous dans 200 ml d'acide formique, on ajoute goutte à goutte en agitant en 5 minutes 20 ml d'une solution à 37 % de formaldéhyde. On chauffe le mélange à reflux pendant 1 heure et 45 minutes, on chauffe sous vide à siccité et on reprend le résidu avec du dichlorure de méthylène. On lave la solution de dichlorure de méthylène avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et on filtre. On sèche le filtrat sur sulfate de sodium anhydre, on le filtre et on distille le solvant sous vide pour obtenir 14 g d'un solide cristallin jaune. On dissout solide dans 250 ml de dichlorure de méthylène chaud, on traite la solution chaude avec du charbon décolorant et on filtre, et on concentre le filtrat sous vide à presque siccité puis on le traite par de l'acétonitrile. On refroidit le mélange résultant de matériau cristallin et d'acétonitrile on recueille le solide et on le sèche, ce qui donne 10,5 g d'un produit cristallisé jaune contenant une trace

d'impureté (indiquée par CCM). On dissout le solide dans une solution chloroformique et on chasse les traces d'impureté en filtrant la solution chloroformique sur une colonne de gel de silice de 6,35 cm. On dissout le produit résultant (10,5 g) dans du dichlorure de méthylène, on dilue la solution avec de l'alcool isopropylique et on la concentre sous vide puis on la refroidit. On recueille le précipité et on le sèche à 80°C, ce qui donne 9,0 g de 6-méthyl-3-(diméthylamino)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, p.f. 223-225°C.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple G-1 ou G-2 mais en utilisant à la place de la 3-bromo-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone une quantité équimolaire de la 1-R<sub>1</sub>-3-bromo (ou chloro)-5-PY-6-(alkyl inférieur)-2(1H)-pyridinone et l'alkylamine inférieure ou la di(alkyl inférieur)amine appropriée, on voit que l'on peut obtenir les 1-R<sub>1</sub>-3-[mono- ou di-(alkyl inférieur)-amino]-5-PY-6-(alkyl inférieur)-2(1H)-pyridinones des Exemples G-4 à G-23.

G-4. 6-Ethyl-3-méthylamino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

G-5. 3-Méthylamino-6-méthyl-5-(3-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

G-6. 3-n-Propylamino-6-n-propyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

G-7. 3-Méthylamino-6-isopropyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

G-8. 6-n-Butyl-3-diméthylamino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

G-9. 3-n-Butylamino-6-isobutyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

G-10. 3-Méthylamino-5-(4-pyridinyl)-6-t-butyl-2(1H)-pyridinone.

G-11. 3-Isopropylamino-6-n-pentyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

G-12. 6-Ethyl-3-diéthylamino-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

G-13. 6-Ethyl-3-éthylamino-5-(3-pyridinyl)-2(1H)-

pyridinone.

G-14. 3-Méthylamino-1,6-diméthyl-5-(4-pyridinyl)-  
2(1H)pyridinone.

G-15. 6-Ethyl-3-éthylamino-1-(2-hydroxyéthyl)-5-  
5 (4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

G-16. 1-Ethyl-6-méthyl-3-méthylamino-5-(4-  
pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

G-17. 1,6-Diéthyl-3-méthylamino-5-(4-pyridinyl)-  
2(1H)-pyridinone.

10 G-18. 3-n-Hexylamino-6-méthyl-5-(2-pyridinyl)-  
2(1H)-pyridinone.

G-19. 3-Ethylamino-6-méthyl-5-(5-méthyl-2-  
pyridinyl)-2(1H)pyridinone.

G-20. 6-Ethyl-5-(5-éthyl-2-pyridinyl)-3-  
15 diméthylamino-2(1H)-pyridinone.

G-21. 3-Diisopropylamino-6-méthyl-5-(4,6-diméthyl)-  
2-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

G-22. 3-Ethylamino-6-isopropyl-5-(6-méthyl-2-  
pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

20 G-23. 3-Méthylamino-6-n-hexyl-5-(2-pyridinyl)-  
2(1H)-pyridinone.

H. 1-R<sub>1</sub>-3-(acylamino inférieur)-6-(alkyl inférieur)-5-PY-2-  
(1H)-pyridinones

H-1. 3-Acétylamino-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-  
25 pyridinone, également appelée N-[1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-  
5-(4-pyridinyl)acétamide.

On chauffe au bain de vapeur pendant une heure  
un mélange contenant 10,1 g de 3-amino-6-méthyl-5-(4-  
pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, 5,7 g d'anhydride acétique et  
30 120 ml de pyridine puis on le laisse refroidir. On recueille  
le produit qui se sépare, on le lave avec de l'éther, on le  
sèche et on le recristallise dans le diméthylformamide pour  
obtenir la 3-acétylamino-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-  
pyridinone.

35 On prépare commodément les sels d'addition d'acides  
de la 3-acétylamino-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone  
en ajoutant, à un mélange de 5 g de 3-acétylamino-6-méthyl-5-  
(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone dans environ 100 ml de méthanol

aqueux, l'acide approprié (par exemple l'acide méthane-sulfonique, l'acide sulfurique concentré, l'acide phosphorique concentré) jusqu'à un pH d'environ 2 à 3, en refroidissant le mélange après évaporation partielle et en  
 5 recueillant le sel précipité, par exemple le diméthane-sulfonate, le sulfate et le phosphate respectivement. On peut également préparer commodément le sel d'addition d'acide en solution aqueuse en ajoutant à de l'eau, en agitant, des quantités équimolaires de 3-acétylamino-6-méthyl-5-(4-  
 10 pyridinyl)-2(1H)-pyridinone et de l'acide approprié, par exemple l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique, pour préparer respectivement le monolactate et le monochlorhydrate en solution aqueuse.

H-2. 3-[2-(Acétoxy)propanoylamino]-6-méthyl-2(1H)-  
 15 pyridinone - A une solution agitée contenant 20,1 g de 3-amino-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone et 300 ml de pyridine à la température ambiante, on ajoute goutte à goutte en environ une heure 16,5 g de chlorure de 2-acétoxy-propanoyle et on refroidit le mélange résultant dans un bain  
 20 de glace. On recueille le produit qui se sépare, on le lave avec de l'éther, on le sèche, on le recristallise dans du méthanol, on le lave successivement avec de l'éthanol et de l'éther et on le sèche, pour obtenir la 3-[2-(acétoxy)-propanoylamino]-6-méthyl-2(1H)-pyridinone.

25 En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple H-1 ou H-2 mais en utilisant à la place de la 3-amino-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-(2(1H)-pyridinone et/ou de l'anhydride acétique ou du chlorure de 2-acétoxypropanoyle des quantités équimolaires de la 1-R<sub>1</sub>-3-amino-5-PY-6-(alkyl inférieur)-2(1H)-  
 30 pyridinone et/ou des agents d'acylation appropriés correspondants, on voit que l'on peut obtenir les 3-(acylamino inférieur)-5-PY-6-(alkyl inférieur)-2(1H)-pyridinones des Exemples H-3 à H-17.

H-3. 3-Acétylamino-6-éthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-  
 35 pyridinone.

H-4. 6-Méthyl-3-propionylamino-5-(3-pyridinyl)-  
 2(1H)-pyridinone.

H-5. 3-Butyrylamino-6-n-propyl-5-(4-pyridinyl)-

- 2(1H)-pyridinone.  
 H-6. 6-n-Butyl-3-acétylamino-5-(4-pyridinyl)-  
 2(1H)-pyridinone.  
 H-7. 3-formylamino-6-isobutyl-2-oxo-5-(4-  
 5 pyridinyl)-2(1H)pyridinone.  
 H-8. 3-Acétylamino-6-n-pentyl-5-(4-pyridinyl)-  
 2(1H)pyridinone.  
 H-9. 3-[2-(Acétoxy)propanoylamino]-6-éthyl-5-(2-  
 méthyl-4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.  
 10 H-10. 6-Ethyl-3-propionylamino-5-(3-pyridinyl)-2-  
 (1H)-pyridinone.  
 H-11. 3-Acétylamino-1,6-diméthyl-2-oxo-5-(4-  
 pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.  
 H-12. 3-Acétyl-6-éthyl-1-(2-hydroxyéthyl)-5-(4-  
 15 pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.  
 H-13. 1,6-Diéthyl-3-propionylamino-5-(4-pyridinyl)  
 2(1H)pyridinone.  
 H-14. 3-Acétylamino-6-méthyl-5-(2-pyridinyl)-2(1H)  
 pyridinone.  
 20 H-15. 6-Ethyl-5-(5-éthyl-2-pyridinyl)-3-formyl-  
 amino-2(1H)-pyridinone.  
 H-16. 3-Acétylamino-6-méthyl-5-(4,6-diméthyl-2-  
 pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.  
 H-17. 3-Acétylamino-6-n-hexyl-5-(2-pyridinyl)-2-  
 25 (1H)-pyridinone.

I. Acides A-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-6-(alkyl inférieur)-2-oxo-5-PY-  
 nicotiniques

- I-1. Acide 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-  
 pyridinyl)nicotinique, également appelé acide 1,6-dihydro-  
 30 2-méthyl-6-oxo[3,4'-bipyridine]-5-carboxylique. On ajoute  
 30 g de 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotino-  
 nitrile, en agitant, à une solution chaude contenant 220 ml  
 d'eau et 245 ml d'acide sulfurique concentré. On chauffe le  
 mélange réactionnel à reflux pendant 7 heures (environ  
 35 122°C) puis on le laisse reposer pendant la fin de semaine  
 à la température ambiante. On le dilue ensuite avec de l'eau  
 on le refroidit dans un bain de glace et on le traite goutte  
 à goutte en agitant avec de l'hydroxyde d'ammonium jusqu'

pH neutre. On recueille le précipité cristallin résultant, on le rince successivement avec trois portions de 100 ml d'eau et plusieurs fois avec de l'acétone puis de l'éther et on le sèche à 80°C. On délaie le matériau cristallin avec 5 200 ml de chloroforme et 200 ml de méthanol pendant 30 minutes et on concentre le mélange sous vide jusqu'à un volume de 150 ml. On recueille le produit cristallin et on le sèche à 95°C sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, ce qui donne environ 24 g de produit. On chauffe un échantillon de 10 g du produit avec 10 200 ml d'eau à l'ébullition commençante, on refroidit le mélange et on recueille le solide qu'on sèche à 80°C pour obtenir 9 g d'acide 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinique, p.f. > 260°C.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 15 I-1 mais en utilisant à la place du 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile une quantité équimolaire de 1-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-(alkyl inférieur)-nicotinonitrile correspondant, on voit que l'on peut obtenir les acides 1-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-(alkyl inférieur)- 20 nicotiniques des Exemples I-2 à I-21.

I-2. Acide 6-éthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinique.

I-3. Acide 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(3-pyridinyl)nicotinique.

25 I-4. Acide 1,2-dihydro-2-oxo-6-n-propyl-5-(4-pyridinyl)nicotinique.

I-5. Acide 1,2-dihydro-2-oxo-6-isopropyl-5-(4-pyridinyl)nicotinique.

I-6. Acide 6-n-butyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinique.

I-7. Acide 1,2-dihydro-6-isobutyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinique.

I-8. Acide 1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-6-t-butylnicotinique.

35 I-9. Acide 1,2-dihydro-2-oxo-6-n-pentyl-5-(4-pyridinyl)nicotinique.

I-10. Acide 6-éthyl-1,2-dihydro-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-2-oxonicotinique.

I-11. Acide 6-éthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(3-pyridinyl)nicotinique.

I-12. Acide 1,2-dihydro-1,6-diméthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinique.

5 I-13. Acide 6-éthyl-1,2-dihydro-1-(2-hydroxy-éthyl)-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinique.

I-14. Acide 1-éthyl-1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinique.

10 I-15. Acide 1,6-diéthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinique.

I-16. Acide 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(2-pyridinyl)nicotinique.

I-17. Acide 1,2-dihydro-6-méthyl-5-(5-méthyl-2-pyridinyl)-2-oxonicotinique.

15 I-18. Acide 6-éthyl-5-(5-éthyl-2-pyridinyl)-1,2-dihydro-2-oxonicotinique.

I-19. Acide 1,2-dihydro-6-méthyl-5-(4,6-diméthyl-2-pyridinyl)-2-oxonicotinique.

20 I-20. Acide 1,2-dihydro-6-isopropyl-5-(6-méthyl-2-pyridinyl)-2-oxonicotinique.

I-21. Acide 1,2-dihydro-6-n-hexyl-2-oxo-5-(2-pyridinyl)nicotinique.

J. 1-R<sub>1</sub>-6-(alkyl inférieur)-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-nicotinates d'alkyle inférieur

25 J-1. 1,2-Dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinate d'éthyle. On chauffe une portion de 4 g d'acide 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinique dans 200 ml d'éthanol à reflux avec 1 g d'acide méthanesulfonique pendant 18 heures. On distille l'excès d'éthanol sous vide et  
30 on recristallise le résidu dans le diméthylformamide pour obtenir le 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinate d'éthyle sous forme de son sel d'acide méthanesulfonique. On dissout le sel dans de l'eau chaude et on alcalinise la solution avec un excès d'une solution aqueuse de  
35 carbonate de potassium. On recueille le solide qui se sépare, on le sèche, on le recristallise dans l'alcool isopropylique et on le sèche, ce qui donne le 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinate d'éthyle.

On prépare commodément les sels d'addition d'acides du 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinate d'éthyle en ajoutant à un mélange de 5 g de 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinate d'éthyle dans environ 5 100 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié (acide méthane-sulfonique, acide sulfurique concentré, acide phosphorique concentré par exemple) jusqu'à un pH d'environ 2 à 3, en refroidissant le mélange après évaporation partielle et en recueillant le sel qui a précipité, par exemple le diméthane-10 sulfonate, le sulfate ou le phosphate respectivement. On prépare également commodément le sel d'addition d'acide en solution aqueuse en ajoutant à de l'eau, en agitant, des quantités équimolaires de 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinate d'éthyle et de l'acide approprié, par 15 exemple l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique, pour préparer respectivement le monolactate ou le monochlorhydrate en solution aqueuse.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple J-1 mais en utilisant à la place de l'acide 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinique et de l'éthanol des 20 quantités équimolaires de l'acide 1-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-(alkyl inférieur)nicotinique et de l'alcanol inférieur appropriés, on voit que l'on peut obtenir les 1-R<sub>1</sub>-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-(alkyl inférieur)nicotinate d'alkyle 25 inférieur des Exemples J-2 à J-19.

J-2. 1,2-Dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinate de méthyle.

J-3. 6-Ethyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinate d'éthyle.

30 J-4. 1,2-Dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(3-pyridinyl)-nicotinate de n-propyle.

J-5. 1,2-Dihydro-2-oxo-6-n-propyl-5-(4-pyridinyl)-nicotinate d'éthyle.

J-6. 1,2-Dihydro-2-oxo-6-isopropyl-5-(4-pyridinyl)-35 nicotinate d'isopropyle.

J-7. 6-n-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinate d'éthyle.

J-8. 1,2-Dihydro-6-isobutyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinate d'éthyle.

- J-9. 1,2-Dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-6-t-butyl-nicotinate de méthyle.
- J-10. 1,2-Dihydro-2-oxo-6-n-pentyl-5-(4-pyridinyl)nicotinate de méthyle.
- 5 J-11. 6-Ethyl-1,2-dihydro-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-2-oxonicotinate de n-butyle.
- J-12. 6-Ethyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(3-pyridinyl)-nicotinate d'éthyle.
- J-13. 1,2-Dihydro-1,6-diméthyl-2-oxo-5-(4-10 pyridinyl)nicotinate d'éthyle.
- J-14. 6-Ethyl-1,2-dihydro-1-(2-hydroxyéthyl)-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinate d'éthyle.
- J-15. 1,6-Diéthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinate d'éthyle.
- 15 J-16. 1,2-Dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(2-pyridinyl)-nicotinate de n-hexyle.
- J-17. 6-Ethyl-5-(5-éthyl-2-pyridinyl)-1,2-dihydro-2-oxonicotinate de méthyle.
- J-18. 1,2-Dihydro-6-méthyl-5-(4,6-diméthyl-2-20 pyridinyl)-2-oxonicotinate d'éthyle.
- J-19. 1,2-Dihydro-6-n-hexyl-2-oxo-5-(2-pyridinyl)nicotinate d'éthyle.

L'utilité des composés de formule I ou de leurs sels comme agents cardiotoniques est démontrée par leur 25 efficacité dans des essais pharmacologiques classiques, par exemple en provoquant une augmentation significative de la force de contraction dans le mode opératoire utilisant des oreillettes et des muscles papillaires isolés de chat et e provoquant une augmentation significative de la force de 30 contraction cardiaque dans le mode opératoire sur le chien anesthésié avec des changements faibles ou minimaux de la vitesse du coeur et de la pression sanguine. On trouvera de descriptions détaillées de ces modes opératoires d'essai dans le brevet des E.U.A. N° 4.072.746.

35 Quand on les essaie par le mode opératoire sur oreillettes et muscles papillaires isolés de chat indiqués précédemment, les composés de formule I essayés à des doses de 3, 10 ou 30 µg/ml, se révèlent provoquer une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force

du muscle papillaire et une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force de l'oreillette droite, tout en ne provoquant qu'une faible augmentation (environ un tiers ou moins du pourcentage d'augmentation de la force de l'oreillette droite ou de la force du muscle papillaire) sur la vitesse de l'oreillette droite. En outre, on trouve que les composés à groupement 6-(alkyl inférieur) de formule I sont nettement plus actifs comme agents cardiotoniques quand on les essaie par ce mode opératoire, que les composés correspondants sans groupement alkyl inférieur) en position 6 de la technique antérieure. En outre, certains d'entre eux, en particulier où Q dans la formule I est un groupement carbamyle ou bromo, se sont révélés être actifs comme agents cardiotoniques alors qu'au contraire les dérivés correspondants sans groupement alkyle inférieur en position 6 ne sont que des intermédiaires n'ayant pas de propriétés cardiotoniques.

L'activité cardiotonique nettement supérieure des dérivés à groupement (alkyle inférieur) en position 6 par rapport aux composés de la technique antérieure correspondants non substitués en position 6 est illustrée par les comparaisons suivantes des données d'essai obtenues en utilisant le mode opératoire sur oreillette et muscle papillaire isolés de chat. On trouve que les pourcentages d'augmentation de la force du muscle papillaire et de la force de l'oreillette droite pour la 3-amino-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2-(1H)-pyridinone sont de 96 % et 74 % quand on fait un essai à 10 µg/ml, à comparer avec les augmentations correspondantes de  $109 \pm 11,3$  % et  $49,9 \pm 8,4$  % pour la 3-amino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone (amrinone) à une dose de 100 µg/ml, c'est-à-dire dix fois la dose ; on trouve que les pourcentages d'augmentation de la force du muscle papillaire et de la force de l'oreillette droite pour la 3-amino-6-éthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridine sont de 53 % et 37 % quand on les essaie à une dose de 3 µg/ml, à comparer aux augmentations correspondantes de  $54,1 \pm 5,3$  % et de  $33,6 \pm 4,4$  % pour la 3-amino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone à une dose de 30 µg/ml, c'est-à-dire dix fois la dose ; on

trouve que les pourcentages d'augmentation de la force du muscle papillaire et de la force de l'oreillette droite pour le 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile et le 6-éthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotino-  
5 nitrile sont de 45 % et 51 % pour le composé 6-méthylé et de 107 % et 79 % pour le composé 6-éthylé, à une dose de 3 µg/ml, à comparer aux augmentations correspondantes de 65 % et 15 % pour le 1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile de la technique antérieure sans groupement alkyle en position  
10 6 à une dose de 30 µg/ml, c'est-à-dire une dose dix fois supérieure ; on trouve que les pourcentages d'augmentation de la force du muscle papillaire et de la force de l'oreillette droite pour le 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile sont de 135 % et 102 % à une  
15 dose de 10 µg/ml tandis que le composé déméthylé en position 6 correspondant de la technique antérieure est inactif à une dose de 10 µg/ml ; on trouve que les pourcentages d'augmentation de la force du muscle papillaire et de la force de l'oreillette droite pour la 6-méthyl-3-méthylamino-5-(4-  
20 pyridinyl)-2(1H)-pyridinone sont de 68 % et 41 % à une dose de 30 µg/ml, à comparer aux augmentations correspondantes de 64 % et 39 % pour la 3-méthylamino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone de la technique antérieure à une dose de 100 µg/ml, c'est-à-dire plus de trois fois la dose.

25 On donne ci-dessous des exemples de composés actifs sur le plan cardiotonique de formule I où Q est un groupement carbamyle ou un atome d'halogène tandis que les composés 6-dé-(alkyle inférieur) de la technique antérieure correspondants sont décrits seulement comme intermédiaires et non comme agents  
30 cardiotoniques : quand on l'essaie par l'essai in vitro sur les oreillettes et les muscles papillaires de chat, on trouve que le 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinamide présente des pourcentages d'augmentation de la force du muscle papillaire et de la force de l'oreillette droite de  
35 35 % et 22 % respectivement à une dose de 30 µg/ml et de 87 % et 37 % respectivement à une dose de 100 µg/ml ; quand on l'essaie par le même procédé, on trouve que le 6-éthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinamide présente des

pourcentages d'augmentation de la force du muscle papillaire et de la force de l'oreillette droite de 29 % et 7 % respectivement à 100 µg/ml et de 89 % et 27 % respectivement à 300 µg/ml ; et, quand on l'essaie par le même mode opératoire, on trouve que la 3-bromo-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone présente des pourcentages d'augmentation de la force du muscle papillaire et de la force de l'oreillette droite de 87 % et 99 % respectivement à une dose de 1 µg/ml et de 107 % et 58 % respectivement à une dose de 10 µg/ml.

L'activité cardiotonique nettement supérieure des composés à groupement (alkyle inférieur) en position 6 de formule I où Q est un atome d'hydrogène, par rapport aux composés non substitués en position 6 correspondants de la technique antérieure est illustrée par les comparaisons suivantes des données d'essai en utilisant le mode opératoire des oreillettes et muscles papillaires isolés de chat : on trouve que les pourcentages d'augmentation de la force des muscles papillaires et de la force de l'oreillette droite pour la 6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone sont de 115 % et 48 % quand on l'essaie à 10 µg/ml, à comparer avec les augmentations respectives correspondantes de 48 % et 51 % pour la 5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone de la technique antérieure à une dose de 100 µg/ml, c'est-à-dire dix fois la dose du composé de la présente demande ; on trouve que les pourcentages d'augmentation de la force du muscle papillaire et de la force de l'oreillette droite pour la 6-éthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridine sont de 106 % et 50 % à une dose de 30 µg/ml, à comparer aux augmentations correspondantes de 48 % et 51 % pour la 5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone à une dose de 100 µg/ml, c'est-à-dire plus de trois fois la dose.

Comme exemple d'un composé de formule I où Q est un groupement carboxy actif sur le plan cardiotonique alors que les composés correspondants de la technique antérieure sans groupement alkyle inférieur en position 6 sont décrits seulement comme intermédiaires et non comme agents cardiotoniques, on trouve que l'acide 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinique quand on l'essaie par le

même essai similaire sur des oreillettes et muscles papillaires de cobayes in vitro, présente des pourcentages d'augmentation de la force du muscle papillaire et de la force de l'oreillette droite de 36 % et 27 % à 30 µg/ml respectivement et de 44 % et 69 % respectivement à 100 µg/ml

5 Quand on les essaie par le mode opératoire sur le chien anesthésié décrit précédemment, les composés de formule I administrés par voie intraveineuse sous forme d'une seule injection de 0,01, 0,03, 0,10, 0,30, 1,0 et/ou 3,0 mg/kg  
10 provoquent une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force de contraction cardiaque ou de la contractilité cardiaque avec seulement des changements faibles ou minimaux (moins de 25 %) de la vitesse du cœur et de la pression sanguine. En outre, les composés de formule I à groupement alkyle inférieur en position 6 se sont révélés  
15 être nettement plus actifs comme agents cardiotoniques quand on les essaie dans ce mode opératoire que les composés correspondants de la technique antérieure sans groupement alkyle en position 6, comme le montrent les exemples  
20 suivants : on trouve que le pourcentage d'augmentation de la force de contraction cardiaque ou contractilité cardiaque pour la 3-amino-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone testée comme indiqué chez le chien anesthésié à 1,0 mg/kg par voie intraveineuse, est de 136 % à comparer à  
25 l'augmentation de  $125,67 \pm 10,59$  % pour le composé 6-déméthylé correspondant, l'amrinone, essayé à dix fois la dose, c'est-à-dire à 10 mg/kg par voie intraveineuse ; de même, on trouve que les pourcentages d'augmentation de la force de contraction cardiaque pour la 3-amino-6-éthyl-5-  
30 (4-pyridinyl)-2(1H)pyridinone essayée dans le même mode opératoire à des doses de 0,03 mg/kg et de 0,10 mg/kg par voie intraveineuse sont de 33 % et 72 % respectivement, à comparer aux augmentations de  $24,67 \pm 3,15$  % et de  $70,64 \pm 7,85$  % respectivement pour l'amrinone de la technique  
35 antérieure testée à dix fois les doses correspondantes, c'est-à-dire à 0,3 mg/kg et 1,0 mg/kg par voie intraveineuse on trouve que les pourcentages d'augmentation de la contractilité cardiaque pour le 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile, testé par le même mode

opératoire à des doses de 0,03 mg/kg et 0,10 mg/kg, sont respectivement de 49,5 % et de 87,5 %, à comparer aux augmentations de 44 % et 78 % respectivement pour le dérivé 6-déméthylé correspondant de la technique antérieure testé 5 à 100 fois les doses correspondantes, c'est-à-dire à 3 mg/kg et 10 mg/kg ou à comparer aux augmentations de  $24,67 \pm 3,15$  % et  $70,63 \pm 7,85$  % respectivement pour l'amrinone de la technique antérieure testée à dix fois les doses correspondantes, c'est-à-dire à 0,3 mg/kg et 1,0 mg/kg respectivement ; de même, on trouve que les pourcentages d'augmentation de la force de contraction pour le 6-éthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile testé par ce mode opératoire aux doses de 0,03 mg/kg et 0,10 mg/kg sont respectivement de 68,5 % et 135 % à comparer aux augmentations 15 de 44 % et 78 % respectivement pour le composé 6-déméthylé correspondant de la technique antérieure quand on le teste à 100 fois les doses correspondantes, c'est-à-dire à 3 mg/kg et 10 mg/kg respectivement.

La présente invention inclut une composition 20 cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque, ladite composition comprenant un support acceptable sur le plan pharmaceutique et, comme composant actif, la 1-R<sub>1</sub>-3-Q-6-(alkyl inférieur)-5-PY-2(1H)-pyridinone cardiotonique de formule I ou ses sels d'addition 25 d'acides ou sels cationiques pharmaceutiquement acceptables. L'invention décrit également l'augmentation de la contractilité cardiaque chez un patient nécessitant un tel traitement, par administration à ce patient d'une quantité efficace de ladite 1-R<sub>1</sub>-3-Q-6(alkyl inférieur)-5-PY-2(1H)- 30 pyridinone de formule I ou de ses sels d'addition d'acides ou sels cationiques pharmaceutiquement acceptables. Dans le domaine clinique, le composé ou son sel sera normalement administré par voie orale ou parentérale sous une grande variété de formes posologiques.

35 Les compositions solides destinées à l'administration par voie orale comprennent les comprimés, les pilules, les poudres et les granulés. Dans de telles compositions solides, au moins 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 des diluants inertes, par exemple des agents  
5 lubrifiants, comme le stéarate de magnésium, le talc, etc.

Les compositions liquides pour l'administration par voie orale comprennent les émulsions, les solutions, les suspensions, les sirops et les élixirs acceptables sur le plan pharmaceutique, contenant des diluants inertes  
10 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 de mise en suspension, et des agents édulcorants, aromatisants, des parfums et des agents de  
15 conservation. Selon l'invention, les composés pour l'administration par voie orale comprennent également des capsules de matériau absorbable, comme la gélatine, contenant ledit composant actif avec ou sans addition de diluants ou excipients.

20 Les préparations selon l'invention pour 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  
25 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  
30 émulsifiants et des agents de mise en dispersion.

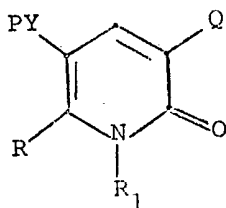
Elles peuvent être stérilisées, par exemple par filtration sur un filtre retenant les bactéries, par incorporation d'agents stérilisants dans les compositions, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également  
35 être préparées sous forme de compositions solides stériles que l'on peut dissoudre dans de l'eau stérile ou tout autre milieu injectable stérile immédiatement avant l'utilisation.

Les pourcentages de composants actifs dans ladite

composition peuvent varier pour obtenir une dose appropriée. La dose administrée à un patient particulier est variable selon le jugement du médecin en utilisant les critères suivants : voie d'administration, durée du traitement, taille et état du patient, puissance du composé actif et réaction du patient. Une dose efficace de composé actif peut seulement être déterminée par le clinicien en considérant tous ces critères et en utilisant son meilleur jugement sur le comportement du patient.

REVENDEICATIONS

1. 1-R<sub>1</sub>-3-Q-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinone de formule



10

dans laquelle Q est un atome d'hydrogène ou un radical amino, cyano, carbamyle, halo, alkylamino inférieur, di-(alkyl inférieur)amino, acylamino inférieur, carboxy ou carbalcoxy inférieur, R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur, R est un groupement alkyle inférieur et PY est un groupement 4-, 3- ou 2-pyridinyle ou 4-, 3- ou 2-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur, ou un de ses sels cationiques ou d'addition d'acides.

20 2. Composé selon la revendication 1, où R est un groupement méthyle ou éthyle et PY est un groupement 4-pyridinyle.

3. 3-Amino-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone selon la revendication 1.

25 4. 3-Amino-6-éthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone selon la revendication 1.

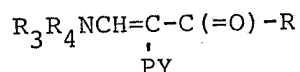
5. 1,2-Dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinonitrile selon la revendication 1.

6. 6-Méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

30 7. 6-Ethyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

8. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

a. on fait réagir un composé de formule



35

où R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont chacun un groupement alkyle inférieur, avec le malonamide pour produire un composé de formule I où Q est un groupement carbamyle ou

b. on fait réagir un composé de formule III ou un composé de formule IV



5

avec un N-R<sub>1</sub>-α-cyanoacétamide pour préparer un composé de formule I où Q est un groupement cyano,

si on le désire, on effectue l'hydrolyse partielle d'un composé de formule I obtenu où Q est un groupement cyano, pour obtenir le composé correspondant où Q est un groupement carbamyle,

si on le désire, on fait réagir un composé de formule I obtenu où Q est un groupement carbamyle, avec un réactif pouvant transformer le groupement carbamyle en groupement amino pour obtenir le composé correspondant où Q est un groupement amino,

si on le désire, on fait réagir un composé de formule I obtenu où Q est un groupement amino, avec un ou deux équivalents molaires d'un agent d'alkylation pour obtenir le composé correspondant où Q est un groupement alkylamino inférieur ou di-(alkyl inférieur) amino respectivement,

si on le désire, on fait réagir un composé de formule I obtenu où Q est un groupement amino avec un agent d'acylation à groupement inférieur pour obtenir le composé correspondant où Q est un groupement acylamino inférieur,

si on le désire, on hydrolyse un composé de formule I obtenu où Q est un groupement cyano pour obtenir le composé correspondant où Q est un groupement carboxy,

si on le désire, on chauffe un composé de formule I obtenu où Q est un groupement carboxy, avec un mélange d'acide sulfurique concentré et d'acide nitrique concentré pour obtenir le composé correspondant où Q est un groupement nitro, le composé où Q est un groupement nitro étant ensuite réduit pour obtenir le composé où Q est un groupement amino,

si on le désire, on chauffe un composé de formule I obtenu où Q est un groupement cyano ou carboxy, avec un acide minéral aqueux pour obtenir le composé correspondant

où Q est un atome d'hydrogène,

si on le désire, on estérifie avec un alcanol inférieur un composé de formule I obtenu où Q est un groupement carboxy, pour obtenir le composé correspondant

5 où Q est un groupement carbalcoxy inférieur,

si on le désire, on fait réagir un composé de formule I obtenu où  $R_1$  est un atome d'hydrogène, avec un agent d'alkylation de formule  $R'-An$  où R' est un groupement alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur, et An est un  
10 anion d'un acide minéral fort ou d'un acide sulfonique organique, pour préparer le composé correspondant où  $R_1$  est R',

si on le désire, on fait réagir un composé de formule I obtenu où Q est un atome d'hydrogène, avec un  
15 halogène pour obtenir le composé correspondant où Q est un radical halo,

et, si on le désire, on fait réagir un composé de formule I obtenu où Q est un radical halo, avec une alkylamine inférieure ou une di-(alkyl inférieur)amine, pour  
20 obtenir le composé correspondant où Q est un groupement alkylamino inférieur ou di(alkyl inférieur)amino respectivement,

et, si on le désire, on transforme une base libre obtenue en un sel d'addition d'acides ou on transforme un  
25 composé obtenu en un de ses sels cationiques.

9. Composition cardiotonique pour augmenter la contractilité cardiaque, ladite composition étant caractérisée en ce qu'elle contient un support inerte acceptable sur le plan pharmaceutique, comme composant actif, une quantité  
30 efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.