

Brevet N° **83498**  
 du 20 juillet 1981  
 Titre délivré : **17 F21 1982**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



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

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société dite: STERLING DRUG INC., 90 Park Avenue, à (1)  
NEW-YORK, Etat de New-York, Etats-Unis d'Amérique, représentée  
 par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de man- (2)  
 dataire

dépose(nt) ce vingt juillet 1980 quatre-vingt-un (3)  
 à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :  
"Pyridinyl-amino-phénols, leur préparation et leur utilisation" (4)  
 comme agents cardiotoniques".

2. la délégation de pouvoir, datée de \_\_\_\_\_ le \_\_\_\_\_  
 3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;

4. // planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,  
 le 20 juillet 1981

Affirmé et assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'inventeur(s) est (sont) / (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de  
 (6) brevet déposée(s) en / à aux Etats-Unis d'Amérique  
 le 21 juillet 1980 (No. 170,896) (8)

au nom de S inventeurs (9)  
conjointe  
 élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg  
35, bd. Royal (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les  
 annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 6 mois. (11)

Le mandataire

### II. Procès-verbal de Dépôt

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

20 juillet 1981

à 15 heures



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

D. 51.529

REVENDICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / du modèle d'utilité /

/En Aux ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Du 21 juillet 1980

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de: STERLING DRUG INC.

pour: "Pyridinyl-amino-phénols, leur préparation et leur utilisation  
comme agents cardiotoniques".

Cette invention contient des (pyridinyl)-amino-phénols, leur préparation et leur utilisation comme agents cardiotoniques.

Coates et al [J. Chem. Soc. 1943, 406] décrivent la préparation du 4-(2-pyridinyl)-2-aminophénol en quatre étapes à partir de la N-acétyl-4-(2-pyridinyl)aniline, les deux dernières étapes consistant à transformer la 2-nitro-4-(2-pyridinyl)aniline en 2-nitro-4-(2-pyridinyl)phénol et à réduire ce dernier pour transformer le groupement nitro en groupement amino. Coates et al décrivent également le 3-(4-pyridinyl)phénol, utilisé dans ce procédé comme intermédiaire. Cette référence utilisait les pyridinyl-phénols comme intermédiaires de préparation de pyridinyl-quinoléines sur lesquelles des essais de détermination d'une activité spasmodique possible ont eu des résultats décevants.

Heilbron et al [J. Chem. Soc. 1940, 1279] décrivent comme intermédiaires dans la préparation de 3- et 4-pyridyl-diphényles, les composés suivants :  $\beta$ -3-aminophénylpyridine,  $\beta$ -4-aminophénylpyridine et  $\gamma$ -4-aminophénylpyridine et les dérivés N-acétylés de chacune, y compris le chlorhydrate de la  $\beta$ -4-acétamidophénylpyridine ; ces trois aminophénylpyridines sont couramment appelées 3-(3-pyridinyl)benzène-amine, 4-(3-pyridinyl)benzène-amine et 4-(4-pyridinyl)benzène-amine, respectivement, et sont utilisées ici comme intermédiaires.

Les brevets des E.U.A. N° 3.753.993 et 3.907.808 décrivent comme intermédiaires de préparation de quinoléine utilisables comme agents antibactériens, diverses 3-(pyridinyl substitué)benzène-amines où le groupement pyridinyle est substitué, entre autres, par des groupements alkyle inférieur, par exemple les 3-(2-méthyl-4-pyridinyl)benzène-amine, 3-(2,6-diméthyl-4-pyridinyl)benzène-amine, 3-(2,6-diéthyl-4-pyridinyl)benzène-amine, 3-(2,5 diméthyl-4-pyridinyl)benzène-amine, 3-(3-méthyl-4-pyridinyl)benzène-amine, 3-(2-éthyl-4-pyridinyl)benzène-amine et 3-(2,3-diméthyl-4-pyridinyl)benzène-amine, qui sont utilisées ici comme intermédiaires.

La présente invention concerne les 2-amino-3(4 ou 5)-PY-phénols ou un de leurs sels d'addition d'acides, où PY

est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur.

On peut préparer les composés précédents en faisant réagir un 2-nitro-3(4 ou 5)-PY-phénol avec un agent 5 réducteur pouvant transformer un groupement nitro en groupement amino et, si on le désire, en transformant la base libre obtenue en un de ses sels d'addition d'acides.

Une composition cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque comprend un support pharmaceutique 10 acceptable sur le plan pharmaceutique et, comme composant actif, une quantité efficace du 2-amino-3(4 ou 5)-PY-phénol cardiotonique ou d'un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, où PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux 15 substituants alkyle inférieur. De préférence PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle.

On peut augmenter la contractilité cardiaque chez un patient nécessitant un tel traitement, en administrant à un tel patient une quantité efficace du 2-amino-3(4 ou 5)-PY- 20 phénol cardiotonique précédent ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'expression "alkyle inférieur" telle qu'utilisée ici, par exemple comme définition du substituant de PY, désigne les radicaux alkyle ayant de un à six atomes de 25 carbone en chaînes droites ou ramifiées, représentés par les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, s-butyle, t-butyle, isobutyle, n-amyle, n-hexyle, etc.

Des exemples de PY où PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ayant 1 ou 2 substituants alkyle inférieur sont 30 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), 2,3-diméthyl-4-pyridinyle, 2,6-diméthyl-4-pyridinyle, 2-éthyl-4-pyridinyle, 2-isopropyl-4-pyridinyle, 2-n-butyl-4- 35 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.

Le 2-amino-3(4 ou 5)-PY-phénol est utilisable tant

sous la forme de base libre que sous la forme des sels d'addition d'acides et ces deux types de formes font partie du domaine de l'invention. Les sels d'addition d'acides sont simplement une forme plus commode pour l'utilisation ;  
 5 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 donnent, une fois combinés avec la base libre, des sels pharmaceutiquement  
 10 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 intéressantes inhérentes à la base libre ne soient pas viciées par des effets secondaires attribuables aux  
 15 anions. Dans la mise en oeuvre de l'invention, il est commode d'utiliser le chlorhydrate ou le lactate. Cependant, d'autres sels pharmaceutiquement acceptables appropriés faisant partie du domaine de l'invention sont ceux obtenus à partir d'acides minéraux comme l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique,  
 20 l'acide phosphorique et l'acide sulfamique ; et des acides organiques comme l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide cyclohexylsulfamique, l'acide quinique, etc., en  
 25 donnant respectivement le bromhydrate, le sulfate, le phosphate, le sulfamate, l'acétate, le citrate, le tartrate, le méthanesulfonate, l'éthanesulfonate, le benzènesulfonate, le p-toluènesulfonate, le cyclohexylsulfamate et le quinate.

On prépare les sels d'addition d'acides du composé  
 30 basique en dissolvant la base libre dans une solution aqueuse ou aqueuse-alcoolique ou dans d'autres solvants appropriés contenant l'acide approprié, et en isolant le sel par évaporation de la solution, ou bien en faisant réagir la base libre et l'acide dans un solvant organique, auquel cas le sel  
 35 se sépare directement ou peut être obtenu par concentration de la solution.

Bien que l'on préfère les sels pharmaceutiquement acceptables du composé basique, les sels d'addition d'acides

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

La structure moléculaire du 2-amino-3(4 ou 5)-PY-phénol a été attribuée sur la base des données fournies par  
10 les spectres infrarouge, ultra-violet, de résonance magnétique nucléaire et de masse, par les mobilités chromatographiques, par la correspondance entre les valeurs calculées et trouvées pour les analyses élémentaires et par son procédé de  
15 préparation.

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

On effectue commodément la réaction du 2-nitro-3(4 ou 5)-PY-phénol avec un agent réducteur pour obtenir le 2-amino-3(4 ou 5)-PY-phénol, par des moyens de réduction catalytiques ou chimiques. Dans la mise en oeuvre de l'invention, cette réduction est commodément effectuée dans un solvant approprié, par exemple l'acide acétique, le  
25 diméthylformamide, en présence d'un catalyseur d'hydrogénation, par exemple l'oxyde de platine, le palladium sur charbon, dans des conditions d'hydrogénation catalytiques à la température ambiante (environ 20 à 25°C) jusqu'à ce que s'arrête l'absorption d'hydrogène. D'autres solvants appropriés  
30 comprennent le tétrahydrofuranne, le dioxanne, le méthanol, l'éthanol, l'eau (contenant une base, par exemple l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc.) etc. D'autres catalyseurs d'hydrogénation appropriés comprennent le nickel de Raney et les catalyseurs de ce type.  
35 Les agents réducteurs chimiques utilisables dans la réduction du composé 2-nitré en composé 2-aminé comprennent le fer et l'acide acétique, le zinc et l'acide chlorhydrique, etc.

On prépare les 2-nitro-3(4 ou 5)-5-PY-phénols

intermédiaires en nitrant les 3(ou 4)-PY-phénols connus de façon générale, selon des modes opératoires classiques de nitration comme illustré ci-dessous dans les Exemples B-1 à B-20.

5 Les 3(ou 4)-PY-phénols connus de façon générale sont préparés commodément par le mode opératoire connu permettant de transformer les 3(ou 4)-PY-benzène-amines correspondantes par hydrolyse aqueuse de leurs sels de diazonium.

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

A. 3(4 ou 5)-PY-PHENOLS

Ces intermédiaires qui comprennent tant des composés nouveaux que des composés connus, sont préparés par le mode  
15 opératoire connu de façon générale qui consiste à transformer la 3(4 ou 5)-PY-benzène-amine correspondante généralement connue en son sel de diazonium puis à transformer le sel en 3(4 ou 5)PY-phénol désiré, comme représenté ci-dessous dans les Exemples A-1 à A-11.

20 A-1. 4-(4-Pyridinyl)phénol

A un mélange agité refroidi dans de la glace contenant 85 g de 4-(4-pyridinyl)benzène-amine, 250 ml d'acide sulfurique concentré et un litre d'eau, on ajoute en agitant en deux heures une solution contenant 35 g de nitrite  
25 de sodium dans 100 ml d'eau, en maintenant la température de réaction en-dessous de 5°C pendant l'addition. On laisse la solution foncée résultante à la température ambiante pendant une nuit puis on la filtre. On chauffe le filtrat au bain de vapeur pendant 4 heures, on le traite par du charbon  
30 décolorant et on le filtre. On refroidit le filtrat dans un bain de glace et on le neutralise en ajoutant de l'hydroxyde d'ammonium concentré. On recueille le précipité jaune résultant, on le lave à l'eau et on le sèche à 80°C, ce qui donne 75,8 g de 4-(4-pyridinyl)phénol, p.f. 240-244°C.

35 A-2. 3-(4-Pyridinyl)phénol, 242,4 g, p.f. 223-224°C, [Coates et al, J. Chem. Soc. 1943, 406 (411), p.f. 227-228°C]. On obtient ce composé en suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple A-1 et en utilisant 255 g de 3-(4-pyridinyl)-

benzène-amine, 400 ml d'acide sulfurique concentré, 2 litres d'eau et 104 g de nitrite de sodium dans 250 ml d'eau, ce dernier étant ajouté en 100 minutes.

En suivant le mode opératoire décrit dans

5 l'Exemple A-1 mais en utilisant une quantité équimolaire de la 3(ou 4)-PY-benzène-amine correspondante à la place de la 4-(4-pyridinyl)benzène-amine, on voit que l'on peut obtenir les 3(ou 4)-PY-phénols correspondants des Exemples A-3 à A-11.

A-3. 4-(3-Pyridinyl)phénol, en utilisant la 4-(3-  
10 pyridinyl)benzène-amine.

A-4. 3-(2-Méthyl-4-pyridinyl)phénol, en utilisant la 3-(2-méthyl-4-pyridinyl)benzène-amine.

A-5. 3-(2,6-Diméthyl-4-pyridinyl)phénol, en utilisant la 3-(2,6-diméthyl-4-pyridinyl)benzène-amine.

15 A-6. 3-(2,6-Diéthyl-4-pyridinyl)phénol, en utilisant la 3-(2,6-diéthyl-4-pyridinyl)benzène-amine.

A-7. 3-(2,5-Diméthyl-4-pyridinyl)phénol, en utilisant la 3-(2,5-diméthyl-4-pyridinyl)benzène-amine.

A-8. 3-(2,3-Diméthyl-4-pyridinyl)phénol, en  
20 utilisant la 3-(2,3-diméthyl-4-pyridinyl)benzène-amine.

A-9. 3-(3-Méthyl-4-pyridinyl)phénol, en utilisant la 3-(3-méthyl-4-pyridinyl)benzène-amine.

A-10. 3-(2-Ethyl-4-pyridinyl)phénol, en utilisant la 3-(2-éthyl-4-pyridinyl)benzène-amine.

25 A-11. 3-(3-Pyridinyl)phénol, en utilisant la 3-(3-pyridinyl)benzène-amine.

#### B. 2-NITRO-3(4 ou 5)-PY-PHENOLS

B-1. 2-Nitro-4-(4-pyridinyl)phénol

A un mélange agité contenant 51,3 g de 4-(4-  
30 pyridinyl)phénol et 500 ml d'acide acétique refroidi dans un bain d'eau à la température de la glace, on ajoute en 20 minutes une solution contenant 15 ml d'acide nitrique concentré dans 50 ml d'acide acétique. On chauffe doucement le mélange résultant en agitant sur un bain de vapeur pendant  
35 4 heures puis on le laisse reposer à la température ambiante pendant la fin de semaine. On chauffe le mélange réactionnel résultant sous vide pour distiller environ 400 ml d'acide acétique. Au résidu, on ajoute 300 ml d'eau et 75 ml

d'hydroxyde d'ammonium concentré. On recueille le solide qui se sépare, on le lave à l'eau et on le sèche à 80°C, ce qui donne 61,2 g de 2-nitro-4-(4-pyridinyl)phénol, p.f. 210-212°C.

5                    B-2. 2-Nitro-5-(4-pyridinyl)phénol

Ce composé ainsi que deux autres isomères, à savoir le 4-nitro-3-(4-pyridinyl)phénol et le 2-nitro-3-(4-pyridinyl)phénol (Exemple B-3) sont tous obtenus quand on nitre le 3-(4-pyridinyl)phénol comme dans l'Exemple B-1. A  
 10 un mélange à la température de la glace de 242 g de 3-(4-pyridinyl)phénol et de 1 litre d'acide acétique glacial, on ajoute en agitant une solution contenant 60 ml d'acide  
 nitrique concentré dans 200 ml d'acide acétique glacial en  
 40 minutes, en maintenant la température de réaction entre 10  
 15 et 15°C. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant une heure, puis on le chauffe doucement sur un bain de vapeur pendant quatre heures et on le laisse  
 reposer à la température ambiante pendant 16 heures. On concentre le mélange réactionnel sur un évaporateur rotatif  
 20 pour chasser environ 700 ml d'acide acétique. On verse la suspension résultante dans un litre d'eau et on la neutralise en ajoutant de l'hydroxyde d'ammonium aqueux. On recueille le solide résultant, on le lave à l'eau et on le sèche à 80°C. On le cristallise dans l'acide acétique (2  
 25 litres), on le recueille et on le sèche à 80°C, ce qui donne 50,4 g de 4-nitro-3-(4-pyridinyl)phénol, p.f. > 300°C. On concentre la liqueur mère et l'on obtient 34 g supplémentaires de 4-nitro-3-(4-pyridinyl)phénol brut.

Après enlèvement des 34 g de l'isomère 4-nitré, on  
 30 concentre à siccité la liqueur mère résultante. On dissout le résidu dans 2 litres d'éthanol bouillant et on filtre pour enlever une petite quantité (4 g) de matériau insoluble. On concentre le filtrat jusqu'à un volume d'environ un litre et on le laisse refroidir. On recueille le précipité cristallin  
 35 et on le sèche à 80°C, ce qui donne 64 g de 2-nitro-5-(4-pyridinyl)phénol, p.f. 174-176°C.

Le filtrat, qui contient le troisième isomère, est traité comme décrit dans l'Exemple B-3.

B-3. 2-Nitro-3-(4-pyridinyl)phénol

On concentre à siccité le filtrat mentionné dans le dernier paragraphe de l'Exemple B-2 et l'on obtient 67,2 g d'un solide jaune dont le spectre RMN indique qu'il s'agit d'un mélange de 4-nitro-3-(4-pyridinyl)phénol essentiellement et de petites quantités de 2-nitro-3-(4-pyridinyl)phénol et de 2-nitro-5-(4-pyridinyl)phénol. Ce mélange est utilisé dans l'Exemple C-3 ci-dessous.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple B-1, B-2 ou B-3 mais en utilisant une quantité équimolaire du 3(ou 4)-PY-phénol approprié à la place du 4-(4-pyridinyl)-phénol ou du 3-(4-pyridinyl)-phénol respectivement, on voit que l'on peut obtenir les 2-nitro-3(4 ou 5)-PY-phénols correspondants des Exemples B-4 à B-20.

15 B-4. 2-Nitro-4-(3-pyridinyl)phénol, en utilisant le 4-(3-pyridinyl)phénol.

B-5 et B-6. 2-Nitro-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-phénol et 2-Nitro-3-(2-méthyl-4-pyridinyl)phénol, en utilisant le 3-(2-méthyl-4-pyridinyl)phénol.

20 B-7 et B-8. 2-Nitro-5-(2,6-diméthyl-4-pyridinyl)-phénol et 2-Nitro-3-(2,6-diméthyl-4-pyridinyl)phénol, en utilisant le 3-(2,6-diméthyl-4-pyridinyl)phénol.

B-9 et B-10. 2-Nitro-5-(2,6-diéthyl-4-pyridinyl)-phénol et 2-Nitro-3-(2,6-diéthyl-4-pyridinyl)phénol, en 25 utilisant le 3-(2,6-diéthyl-4-pyridinyl)phénol.

B-11 et B-12. 2-Nitro-5-(2,5-diméthyl-4-pyridinyl)-phénol et 2-Nitro-3-(2,5-diméthyl-4-pyridinyl)phénol, en utilisant le 3-(2,5-diméthyl-4-pyridinyl)phénol.

B-13 et B-14. 2-Nitro-5-(2,3-diméthyl-4-pyridinyl)-phénol et 2-Nitro-3-(2,3-diméthyl-4-pyridinyl)phénol, en 30 utilisant le 3-(2,3-diméthyl-4-pyridinyl)phénol.

B-15 et B-16. 2-Nitro-5-(3-méthyl-4-pyridinyl)-phénol et 2-Nitro-3-(3-méthyl-4-pyridinyl)phénol, en utilisant le 3-(3-méthyl-4-pyridinyl)phénol.

35 B-17 et B-18. 2-Nitro-5-(2-éthyl-4-pyridinyl)-phénol et 2-Nitro-3-(2-éthyl-4-pyridinyl)phénol, en utilisant le 3-(2-éthyl-4-pyridinyl)phénol.

B-19 et B-20. 2-Nitro-5-(3-pyridinyl)phénol et 2-Nitro-3-(3-pyridinyl)phénol, en utilisant le 3-(3-pyridinyl)-

phénol.

C. 2-AMINO-3(4 ou 5)-PY-PHENOLS

C-1. 2-Amino-4-(4-pyridinyl)phénol

On agite sous hydrogène dans des conditions  
5 d'hydrogénation catalytique un mélange contenant 21,6 g de 2-nitro-4-(4-pyridinyl)phénol, 175 ml d'acide acétique, 25 ml d'eau et 1 g de dioxyde de platine, jusqu'à ce que la quantité d'hydrogène nécessaire ait été absorbée. On filtre le catalyseur et, au filtrat, on ajoute 100 ml d'acide  
10 chlorhydrique concentré et on chauffe le mélange sous vide à siccité. On agite le résidu avec du méthanol et on recueille le produit, on le sèche à 90°C, et l'on obtient 22,4 g de 2-amino-4-(4-pyridinyl)phénol sous forme de son chlorhydrate, p.f. > 300°C.

15 On prépare commodément d'autres sels d'addition d'acide du 2-amino-4-(4-pyridinyl)phénol en ajoutant à un mélange de 1 g de 2-amino-4-(4-pyridinyl)phénol dans environ 20 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié, par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide sulfurique concentré,  
20 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 prépare également commodément le sel d'addition d'acide en  
25 solution aqueuse, en ajoutant à de l'eau, en agitant, une quantité équimolaire de 2-amino-4-(4-pyridinyl)phénol et de l'acide approprié, par exemple l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique, pour préparer respectivement le lactate ou le chlorhydrate du 2-amino-4-(4-pyridinyl)phénol en solution  
30 aqueuse.

C-2. 2-Amino-5-(4-pyridinyl)phénol

On agite dans des conditions d'hydrogénation catalytique un mélange contenant 47 g de 2-nitro-5-(4-pyridinyl)phénol, 1,2 g de palladium sur charbon à 10 % et  
35 200 ml de diméthylformamide, jusqu'à absorption de la quantité nécessaire d'hydrogène. On filtre le catalyseur et on traite le filtrat par du charbon décolorant puis on l'évapore à siccité sous vide. On digère le résidu avec 300 ml d'éthanol

puis on le laisse reposer à la température ambiante pendant quatre heures. On recueille le produit, on le lave soigneusement avec de l'éthanol et on le sèche à 90°C, ce qui donne 21,2 g de 2-amino-5-(4-pyridinyl)phénol, p.f. 212-5 215°C avec décomposition.

On prépare commodément les sels d'addition d'acide du 2-amino-5-(4-pyridinyl)phénol en ajoutant, à un mélange de 1 g de 2-amino-5-(4-pyridinyl)phénol dans environ 20 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié, par exemple l'acide chlorhydrique, 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 dichlorhydrate, le diméthanesulfonate, le sulfate et le phosphate respectivement. On prépare également commodément le sel d'addition d'acide en solution aqueuse, en ajoutant à de l'eau en agitant une quantité équimolaire du 2-amino-5-(4-pyridinyl)phénol et de l'acide approprié, par exemple l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique, pour préparer respectivement le lactate ou le chlorhydrate du 2-amino-5-(4-pyridinyl)phénol en solution aqueuse.

### C-3. 2-Amino-3-(4-pyridinyl)phénol

On mélange une portion de 21,6 g du mélange de 67,2 g des trois 2-nitro-3-(4-pyridinyl)phénol, 4-nitro-3-(4-pyridinyl)phénol et 2-nitro-5-(4-pyridinyl)phénol isomères de l'Exemple B-3 ci-dessus, avec 200 ml de diméthylformamide et 1 g de palladium sur charbon à 10 % ; puis on agite le mélange sous azote dans des conditions d'hydrogénation catalytique jusqu'à absorption de la quantité nécessaire d'hydrogène. On filtre le catalyseur et on évapore le filtrat à siccité. On réduit de la même manière la portion restante de 45,6 g du mélange de 67,2 g des trois isomères et on recristallise dans le méthanol les résidus réunis et l'on obtient 30,2 g de 4-amino-3-(4-pyridinyl)phénol, p.f. 213-215°C avec décomposition. Le résidu (environ 20 g) obtenu par évaporation de la liqueur-mère méthanolique est séparé par chromatographie en utilisant 600 g d'une colonne de gel de silice dans un entonnoir Buchner en verre fritté d'un litre, et 15 litres de

3 % de méthanol dans de l'éther comme éluant, ce qui donne 11,2 g supplémentaires de 4-amino-3-(4-pyridinyl)phénol et, après recristallisation dans l'éthanol, 6,5 g de 2-amino-3-(4-pyridinyl)phénol, p.f. 283-285°C avec décomposition.

- 5 On prépare commodément les sels d'addition d'acide du 2-amino-3-(4-pyridinyl)phénol en ajoutant, à un mélange de 1 g de 2-amino-3-(4-pyridinyl)phénol dans environ 20 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié, par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide sulfurique concentré, l'acide phosphorique concentré, jusqu'à 10 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 dichlorhydrate, le diméthanesulfonate, le sulfate ou le phosphate respectivement. On prépare également 15 commodément le sel d'addition d'acide en solution aqueuse en ajoutant à de l'eau en agitant une quantité équimolaire de 2-amino-3-(4-pyridinyl)phénol et de l'acide approprié, par exemple l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique, pour 20 préparer respectivement le lactate ou le chlorhydrate du 2-amino-3-(4-pyridinyl)phénol en solution aqueuse.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple C-2 mais en utilisant une quantité équimolaire du 2-nitro-3(4 ou 5)-PY-phénol approprié à la place du 2-nitro-5-(4-pyridinyl)phénol, on voit que l'on peut obtenir les 2-amino-25 3-(4 ou 5)-PY-phénols correspondants des Exemples C-4 à C-20.

C-4. 2-Amino-4-(3-pyridinyl)phénol, p.f. 180-182°C sous forme de son diméthanesulfonate.

- C-5. 2-Amino-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)phénol.  
 C-6. 2-Amino-3-(2-méthyl-4-pyridinyl)phénol.  
 30 C-7. 2-Amino-5-(2,6-diméthyl-4-pyridinyl)phénol.  
 C-8. 2-Amino-3-(2,6-diméthyl-4-pyridinyl)phénol.  
 C-9. 2-Amino-5-(2,6-diéthyl-4-pyridinyl)phénol.  
 C-10. 2-Amino-3-(2,6-diéthyl-4-pyridinyl)phénol.  
 C-11. 2-Amino-5-(2,5-diméthyl-4-pyridinyl)phénol.  
 35 C-12. 2-Amino-3-(2,5-diméthyl-4-pyridinyl)phénol.  
 C-13. 2-Amino-5-(2,3-diméthyl-4-pyridinyl)phénol.  
 C-14. 2-Amino-3-(2,3-diméthyl-4-pyridinyl)phénol.  
 C-15. 2-Amino-5-(3-méthyl-4-pyridinyl)phénol.

C-16. 2-Amino-3-(3-méthyl-4-pyridinyl)phénol.

C-17. 2-Amino-5-(2-éthyl-4-pyridinyl)phénol.

C-18. 2-Amino-3-(2-éthyl-4-pyridinyl)phénol.

C-19. 2-Amino-5-(3-pyridinyl)phénol.

5 C-20. 2-Amino-3-(3-pyridinyl)phénol.

Le composé C-21 décrit ci-dessous est en dehors du domaine de la présente invention et est donné ici essentiellement à titre de comparaison.

C-21. 4-Amino-3-(4-pyridinyl)phénol, 11,5 g, 212-  
10 214°C ; on le prépare selon le mode opératoire décrit dans l'Exemple C-2 en utilisant 16 g de 4-nitro-3-(4-pyridinyl)-phénol, 1 g de palladium sur charbon à 10 % et 200 ml de diméthylformamide.

L'utilité du 2-amino-3(4 ou 5)-PY-phénol ou de ses  
15 sels en tant qu'agent cardiotonique est démontrée par leur efficacité dans des modes opératoires d'essai pharmacologiques classiques, par exemple en ce qu'il provoque une augmentation significative de la force de contraction des oreillettes et muscles papillaires isolés de chat. Ce mode opératoire est  
20 décrit dans le brevet des E.U.A. N° 4.072.746.

Quand on les essaie par le mode opératoire sur oreillettes et muscles papillaires isolés de chat décrit ci-dessus, on trouve que le 2-amino-3(4 ou 5)-PY-phénol ou son sel à des doses de 30, 100 ou 300 µg/ml provoque une  
25 augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force des muscles papillaires et une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force de l'oreillette droite, tout en provoquant un pourcentage d'augmentation inférieur (par rapport à celui de la force du  
30 muscle papillaire et de la force de l'oreillette droite) de la vitesse de l'oreillette droite. Au contraire, le nouveau 4-amino-3-(4-pyridinyl)phénol isomère (Exemple C-21) se révèle être inactif à des doses de 30 et 100 µg/ml dans le même essai sur oreillette de chat. On trouve qu'un composé  
35 préféré, à savoir le 2-amino-4-(4-pyridinyl)phénol ou un de ses sels, par exemple le dichlorhydrate, provoque des augmentations de 115 % et de 191 % de la force des muscles papillaires à 30 et 100 µg/ml respectivement, et provoque des

augmentations de 43 et 85 % de la force de l'oreillette droite pour les mêmes doses.

Quand on l'essaie d'une façon similaire, on trouve que le 2-amino-4-(3-pyridinyl)phénol sous forme de son  
5 diméthanesulfonate provoque des augmentations de 88 % et de 182 % de la force des muscles papillaires à des doses de 30 et 100 µg/ml respectivement, et provoque des augmentations de 56 % et 67 % de la force de l'oreillette droite aux mêmes doses. Au contraire, le 2-amino-4-(2-pyridinyl)phénol  
10 isomère de la technique antérieure, sous forme de son diméthanesulfonate est inactif, trouve-t-on, quand on l'essaie d'une façon similaire à des doses de 30 et 100 µg/ml.

En pratique clinique, un composé de l'invention sera normalement administré par voie orale ou parentérale  
15 sous une grande variété de formes posologiques. Les compositions solides pour l'administration par voie orale comprennent les comprimés, les pilules, les poudres et les granules. Dans de telles compositions solides, au moins un des composés actifs est mélangé avec au moins un diluant  
20 inerte comme l'amidon, le carbonate de calcium, le saccharose ou le lactose. Ces compositions peuvent également contenir des substances supplémentaires autres que les diluants inertes, par exemple des agents lubrifiants, comme le stéarate de magnésium, le talc, etc.

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

Les préparations pour l'administration parentérale

comprennent les solutions, suspensions et émulsions aqueuses, aqueuses-organiques et organiques stériles. Des exemples des solvants ou des milieux de suspension organiques sont le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, les huiles végétales  
5 comme l'huile d'olive et les esters organiques injectables comme l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants comme des stabilisants, des conservateurs, des agents mouillants, des agents émulsifiants et des agents de mise en dispersion.

10 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. On peut également les préparer sous forme de compositions solides stériles que l'on  
15 peut dissoudre dans de l'eau stérile ou dans tout autre milieu injectable stérile immédiatement avant l'utilisation.

Les pourcentages d'un composé de cette invention en tant que composants actifs des compositions destinées à augmenter la contractilité cardiaque peuvent varier de façon  
20 à obtenir une dose appropriée. La dose administrée à un patient particulier varie selon le jugement du médecin en utilisant comme critères : la voie d'administration, la durée du traitement, la taille et l'état du patient, la puissance du composé actif et la réaction du patient à ce composé. Une  
25 dose efficace d'un composé actif ne peut donc être déterminée que par le médecin en considérant tous les critères précédents et en utilisant son meilleur jugement sur le comportement du patient.

REVENDEICATIONS

1. 2-Amino-3(4 ou 5)-PY-phénol ou un de ses sels d'addition d'acide , où PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle 5 inférieur.
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que PY est un groupement 4-pyridinyle.
3. 2-Amino-3-(4-pyridinyl)phénol selon la revendication 1.
- 10 4. 2-Amino-4-(4-pyridinyl)phénol selon la revendication 1.
5. 2-Amino-5-(4-pyridinyl)phénol selon la revendication 1.
6. Procédé de préparation d'un composé selon la 15 revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir le 2-nitro-3(4 ou 5)-PY-phénol avec un agent réducteur pouvant transformer un groupement nitro en groupement amino et, si on le désire, on transforme la base libre obtenue en un sel d'addition d'acides.
- 20 7. Composition cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque, caractérisée en ce qu'elle comprend un support inerte acceptable sur le plan pharmaceutique et, comme composant actif, une quantité efficace d'un 2-amino-3(4 ou 5)-PY-phénol cardiotonique ou d'un 25 de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.