



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 213/32
 C 07 D 239/26
 A 61 K 31/44
 A 61 K 31/495

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑪

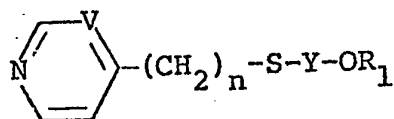
646 425

⑲ Numéro de la demande: 7719/80

⑳ Date de dépôt: 15.10.1980

㉑ Priorité(s): 15.10.1979 US 085011

㉒ Brevet délivré le: 30.11.1984

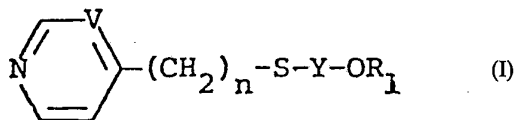
㉓ Fascicule du brevet
publié le: 30.11.1984㉔ Titulaire(s):
Pfizer Inc., New York/NY (US)㉕ Inventeur(s):
Lombardino, Joseph George, Niantic/CT (US)
Harbert, Charles Armon, Waterford/CT (US)㉖ Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich⑤④ **Composés hétérocycliques azotés thérapeutiquement actifs, et médicament les contenant.**⑤⑦ On décrit une série de 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)
pyridines et de composés apparentés de formule:

dans laquelle V représente N ou C-H, n est égal à 1 ou 2, Y est un radical organique et R_1 est un atome d'hydrogène ou un radical organique; ainsi que leurs sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique.

Ces composés sont doués d'activité anti-inflammatoire et immunorégulatrice. Des composés appréciés comprennent la 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)-pyridine de même que la 4-(2-hydroxyphénylthiométhyl)pyridine, la 4-(2-hydroxy-1-propylthiométhyl)pyridine, la 4-(3-hydroxy-2-butylthiométhyl)pyridine, la 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyrimidine, les acétates correspondants et la 4-(2,3-dihydroxy-1-propylthiométhyl)pyridine.

REVENDECATIONS

1. Composé thérapeutiquement actif de formule:

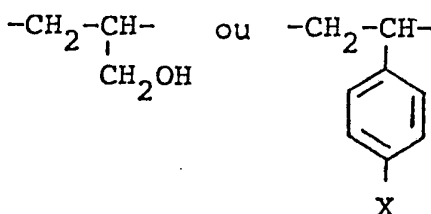


et les sels acceptables du point de vue pharmaceutique de ce composé, formule dans laquelle:

V représente $-\text{N}=\text{}$ ou $-\text{CH}=\text{}$;

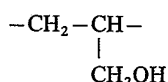
n est égal à 1 ou 2;

Y est un groupe o-phénylène, propylène, éthylène substitué ou non avec jusqu'à deux groupes méthyle et/ou un groupe phényle, ou un groupement de formule:



où X est un radical nitro ou méthoxy;

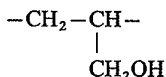
R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, alcanoylé en C₂ à C₆ ou benzoylé, à condition que, lorsque Y est un groupe:



R₁ soit un atome d'hydrogène et à condition que, lorsque R₁ = méthyle, Y soit autre que propylène.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que V représente $-\text{CH}=\text{}$.

3. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que n est égal à 1 et Y est un groupe o-phénylène, éthylène non substitué ou substitué avec 1 ou 2 groupes méthyle, ou un groupement de formule:

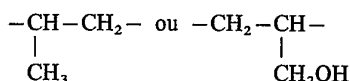


4. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle.

5. Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce que R₁ est un atome d'hydrogène.

6. Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce que Y est un groupe o-phénylène.

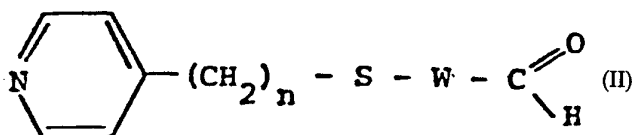
7. Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce que Y est un groupe de formule:



8. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que V représente $-\text{N}=\text{}$.

9. Composé selon la revendication 8, caractérisé en ce que n est égal à 1, Y est un groupe éthylène non substitué et R₁ est un atome d'hydrogène.

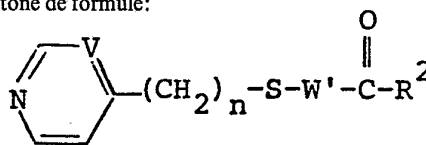
10. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on réduit ou grignardise, respectivement, un aldéhyde de formule:



ou son acétal,

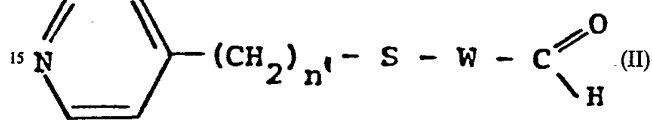
2

ou une cétone de formule:

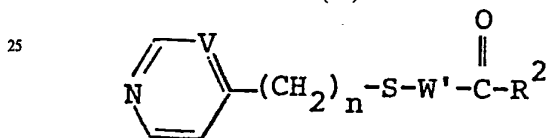
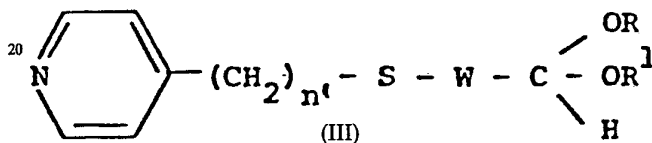


formules dans lesquelles V et n sont tels que définis à la revendication 1, W représente un groupement méthylène substitué ou non par un radical phényle, W' est un groupement méthylène substitué ou non par un radical phényle, p-méthoxyphényle ou p-nitrophényle, et R² représente méthyle ou phényle.

11. Composé de formule:



ou



où

- n' = 1,
n = 1 ou 2,
W = $-\text{CH}_2-$,
R, R¹ = éthoxy,
R² = méthyle ou phényle,
W' = $-\text{CH}_2-$ éventuellement substitué par phényle, p-méthoxyphényle ou p-nitrophényle, et
V = $-\text{CH}=\text{}$ ou $-\text{N}=\text{}$,

et les sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables des composés de formules (II) et (III), pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 10.

12. Médicament, caractérisé en ce qu'il est constitué par ou en ce qu'il contient un composé selon l'une des revendications 1 à 9.

La présente invention concerne des composés thérapeutiquement actifs, à savoir des pyridines et des pyrimidines substituées en position 4 par une chaîne latérale contenant un thioéther et un groupe hydroxy, l'éther méthylique et les esters d'acides carboxyliques correspondants de ces composés, et les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables desdits alcools, éthers méthyliques et esters.

On connaît déjà de nombreux composés utiles comme agents anti-inflammatoires, par exemple des corticostéroïdes, la phénylbutazone, l'indométhacine, le piroxicam et d'autres dioxydes de benzothiazine (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3591584), des 2-oxo-2,3-dihydrobenzofuranne-3-carboxamides (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3676463) et des diarylimidazoles substitués (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3707475). Par conséquent, ces composés ont une valeur thérapeutique dans le traitement d'états arthritiques et d'autres états inflammatoires. De tels états ont aussi été traités par administration d'agents immunorégulateurs tels que le lévamisole, comme décrit par exemple dans «Arthritis and Rheumatism», 20, 1445 (1977) et dans «Lancet», 1, 393 (1976). En recherchant des agents thérapeutiques nouveaux et perfectionnés pour le traitement de ces états, on vient de découvrir que les nouvelles pyri-

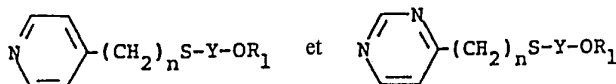
dines et pyrimidines de la présente invention sont actives soit comme agents anti-inflammatoires soit comme régulateurs de la réponse immunitaire chez les mammifères, et que, dans de nombreux cas, elles possèdent les deux types d'activité. Du fait que ces activités sont complémentaires, elles offrent un intérêt particulier dans le traitement de l'arthrite rhumatoïdale et d'autres états qui nécessitent une atténuation de l'inflammation et une régulation de la réponse immunitaire.

Les composés de la présente invention sont nouveaux. Un isomère, la 3-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridine, a été décrit dans la littérature [Vejdelek et collaborateurs, «Chem. Listy.», 47, 49 (1953); voir «Chem. Abstr.», 49, 336f (1955)]; toutefois, aucune activité pharmaceutique n'a été indiquée pour ce composé.

De même, la 4-[2-(2-hydroxyéthylthio)éthyl]pyridine et la 4-[2-(2-hydroxyphénylthio)éthyl]pyridine ont été décrites (voir US-A Nos 3409629 et 3636074) mais aucune activité ou propriété pharmacologique n'a été rapportée.

Conformément à la présente invention, on vient de découvrir le fait surprenant que certains dérivés de pyridine et de pyrimidine, ainsi que leurs sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique, sont utiles lorsqu'on les utilise thérapeutiquement comme régulateurs de la réponse immunitaire. Ils sont particulièrement utiles pour combattre les affections telles que l'arthrite rhumatoïdale.

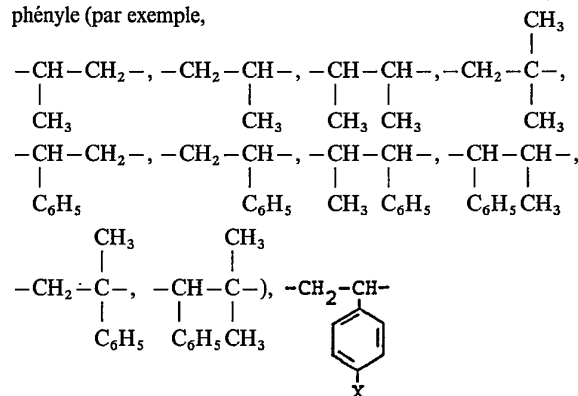
Les nouveaux agents thérapeutiques de l'invention, et leurs sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique, répondent aux formules:



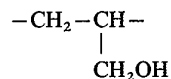
dans lesquelles

n est égal à 1 ou 2;

Y est l'un des radicaux carbonés indiqués ci-après: éthylène ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), propylène ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), éthylène substitué par un ou deux groupes méthyle et/ou par un groupe phényle (par exemple,

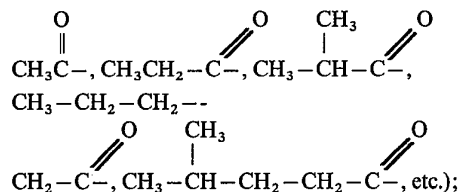


(où X est un radical nitro ou méthoxy),

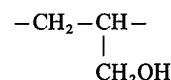


ou o-phénylène: ();

et R₁ est un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, un groupe benzoyle ou un groupe alcanoyle ayant 2 à 6 atomes de carbone (par exemple:

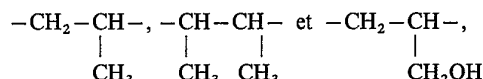


à condition que, lorsque Y est un groupe



R₁ soit un atome d'hydrogène, et à condition que, lorsque R₁ = méthyle, Y soit autre que propylène.

Parmi ces composés, on apprécie les pyridines dans lesquelles Y est un groupe o-phénylène, éthylène,



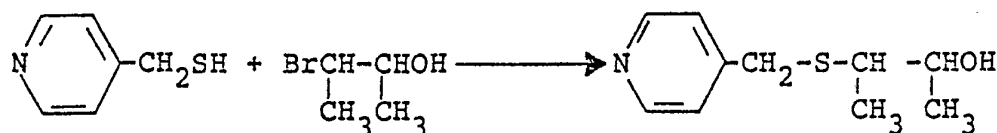
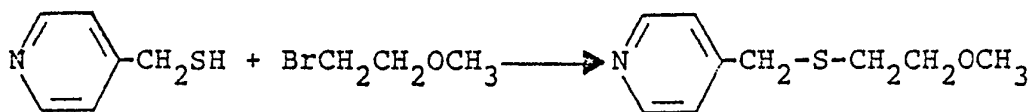
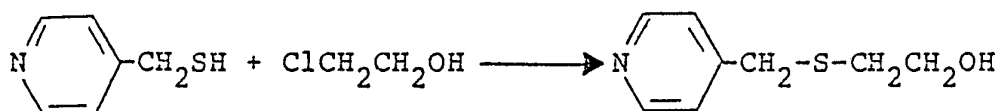
en particulier sous la forme de l'alcool ou de l'ester acétique (c'est-à-dire que R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle). Du fait de son excellente activité orale comme agent immunorégulateur, le composé que l'on apprécie le plus (qui peut aussi être formé *in vivo* comme métabolite de l'ester acétique) est la 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridine elle-même.

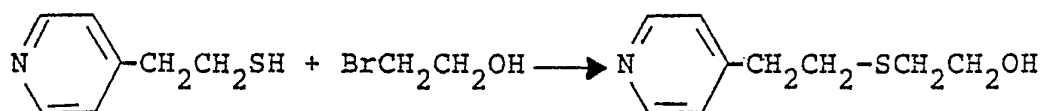
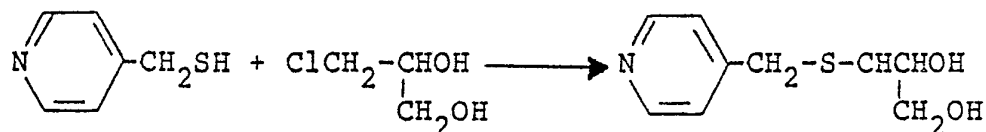
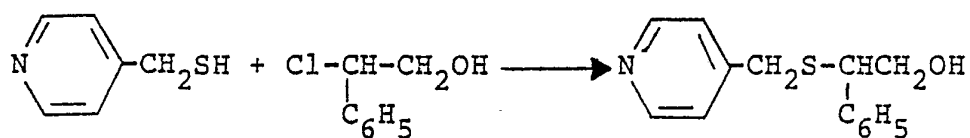
L'activité immunorégulatrice est déterminée par la méthode dite des rosettes érythrocytaires chez la souris, dans laquelle on mesure l'aptitude du composé d'essai à rétablir la formation de rosette érythrocytaire chez des souris thymectomisées. Ces tests sont décrits en détail dans ce qui suit.

L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques à base des dérivés du pyridine et de pyrimidine énumérés ci-dessus.

On dispose de divers procédés pour la préparation des pyridine-alcools, éthers et esters de la présente invention. Les procédés sont énumérés ci-après:

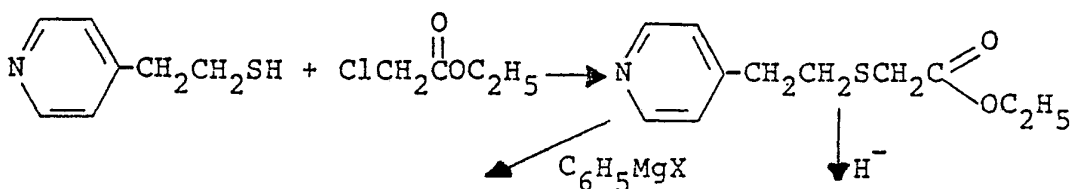
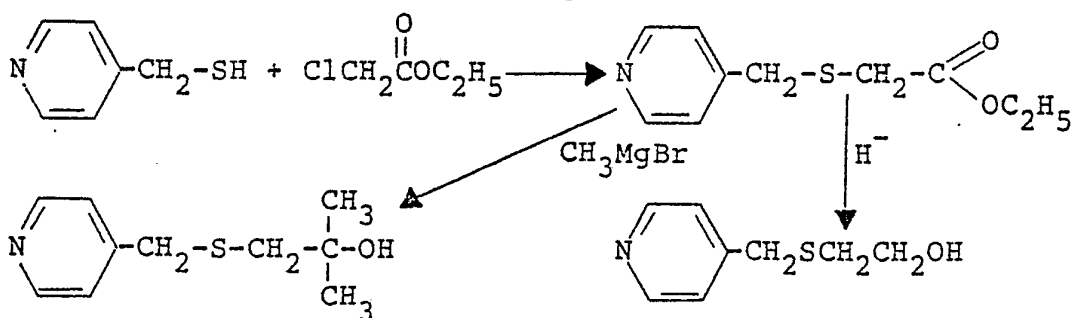
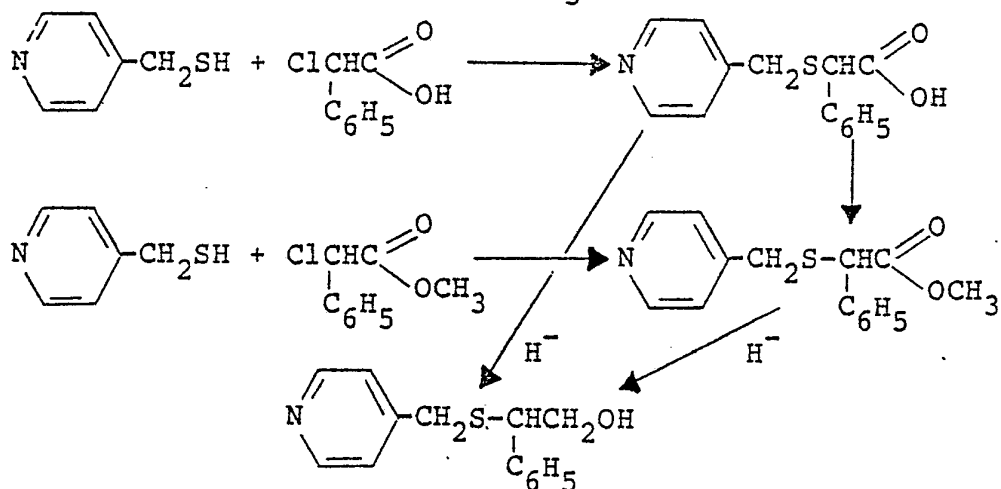
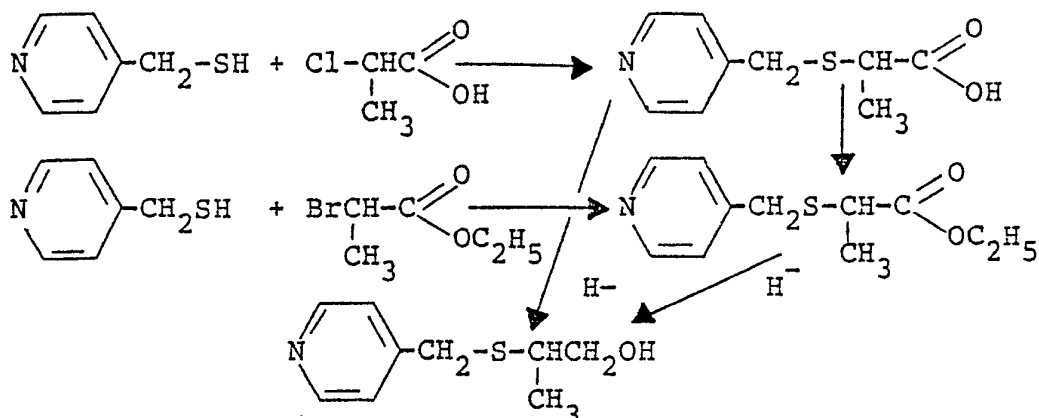
1) Réaction du 4-picolylmercaptan ou du 2-(4-pyridyl)éthylmercaptan avec une halogénohydrine convenablement substituée. Par exemple:

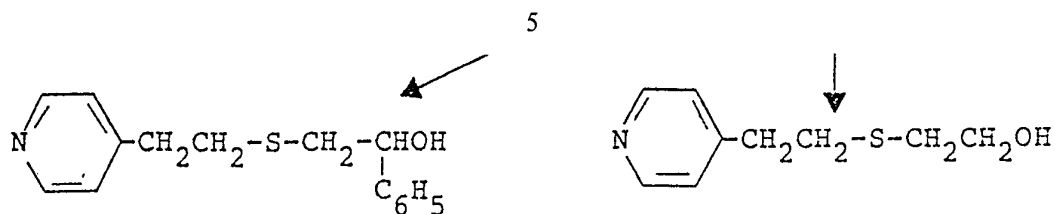




2) Réaction du 4-picolylmercaptan ou du 2-(4-pyridyl)éthylmercaptan avec un acide α -halogéné ou un ester, suivie d'une réduction en

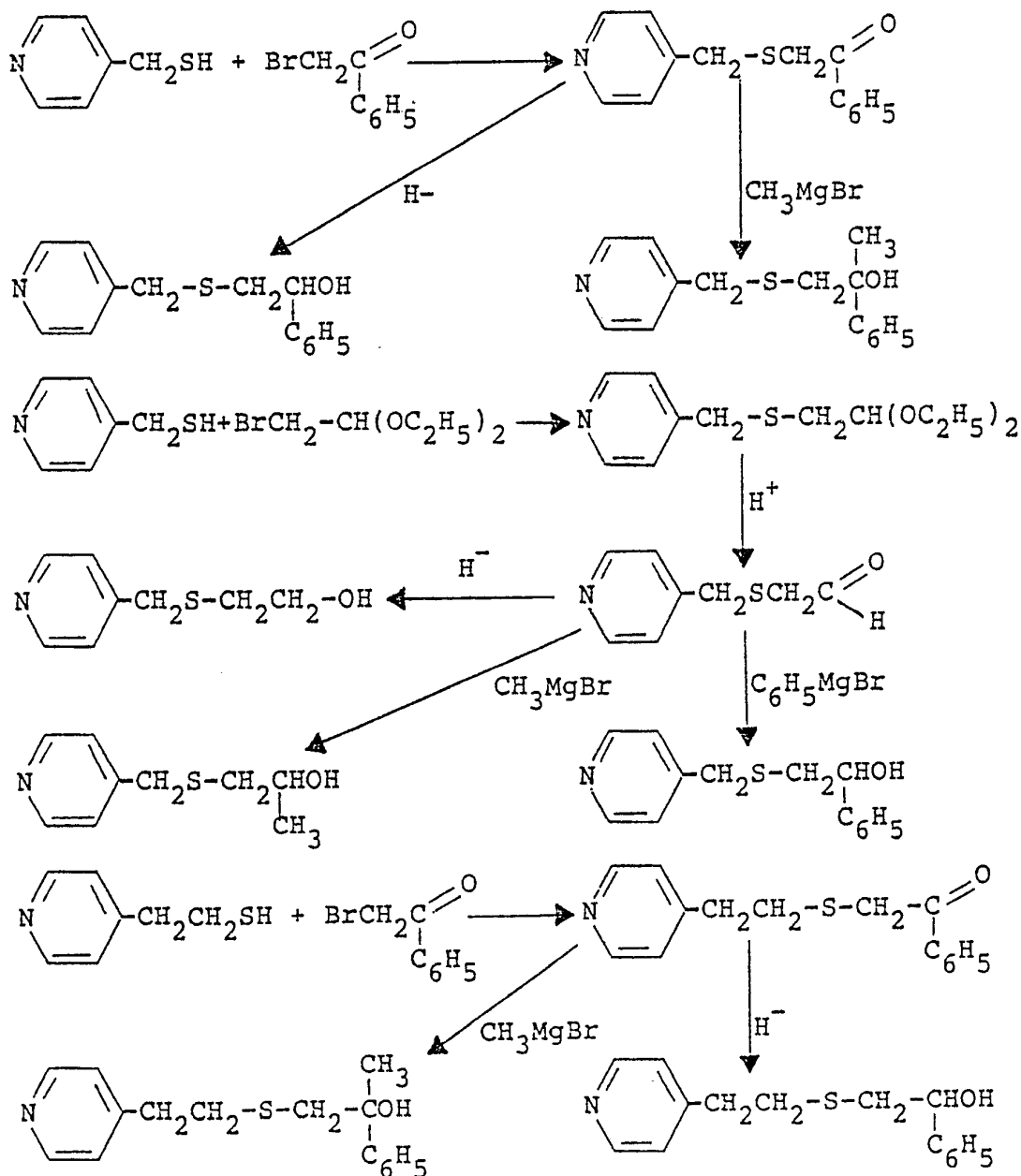
alcool avec un hydrure convenable, ou de l'addition d'un réactif de Grignard convenable. Par exemple:



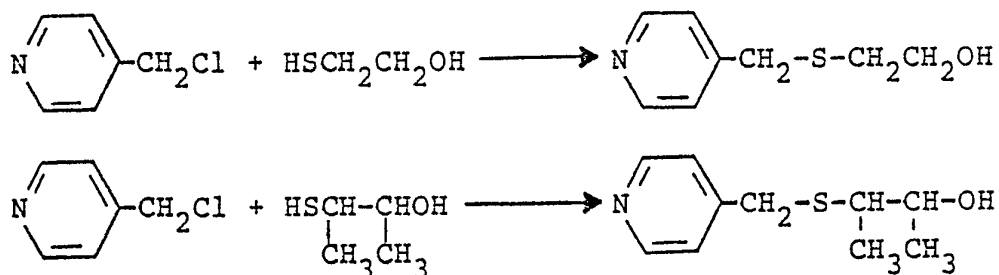


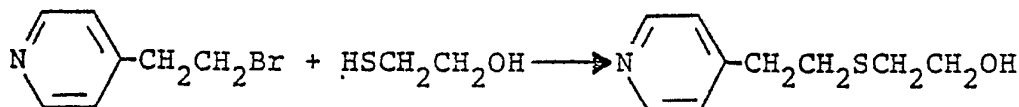
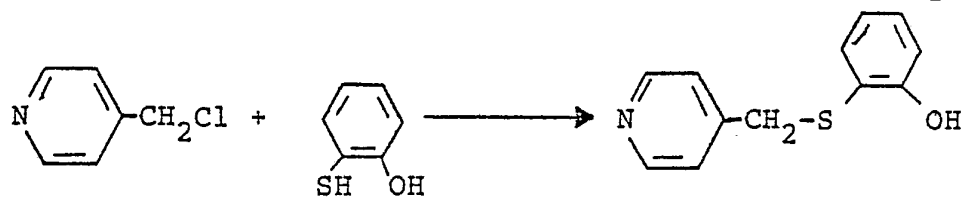
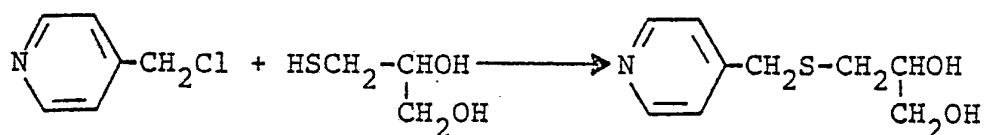
3) Réaction du 4-picolylmercaptan ou du 2-(4-pyridyl)éthylmercaptan avec une α -halogénocétone ou un α -halogénaldéhyde (de préférence protégé sous la forme de l'acétal), suivie de l'élimination éven-

tuelle du groupe protecteur puis réduction avec un hydrure convenable ou addition d'un réactif de Grignard convenablement choisi. Par exemple:



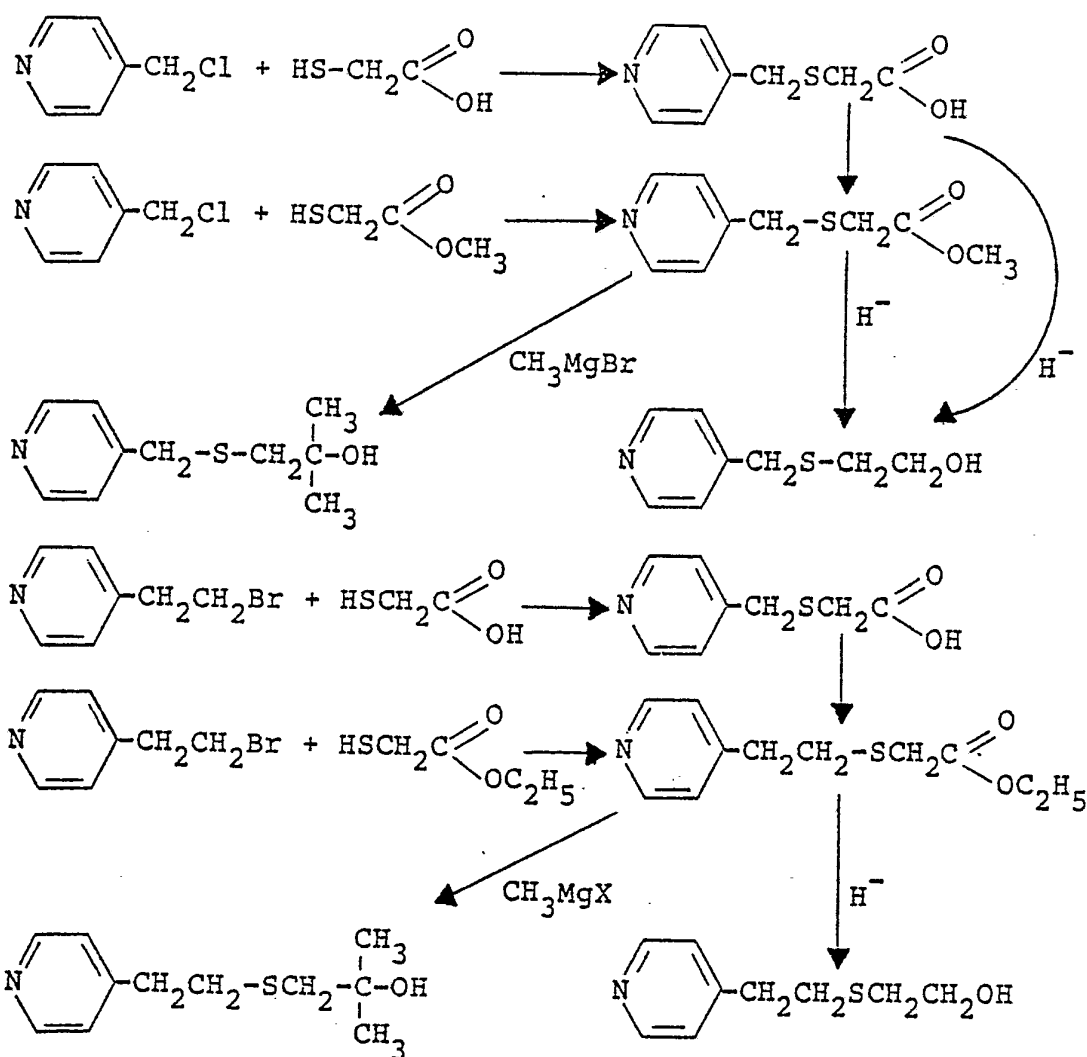
4) Réaction d'un halogénure de 4-picolyle ou d'un halogénure de 2-(4-pyridyl)éthyle avec un mercaptan substitué convenable (voir procédé 1). Par exemple:





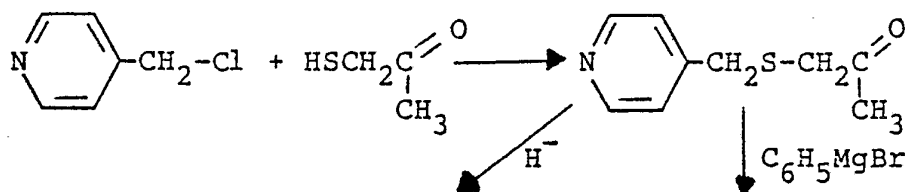
5) Réaction d'un halogénure de 4-picolyle ou d'un halogénure de 2-(4-pyridyl)éthyle avec un α -mercaptoacide ou un α -mercaptoester,

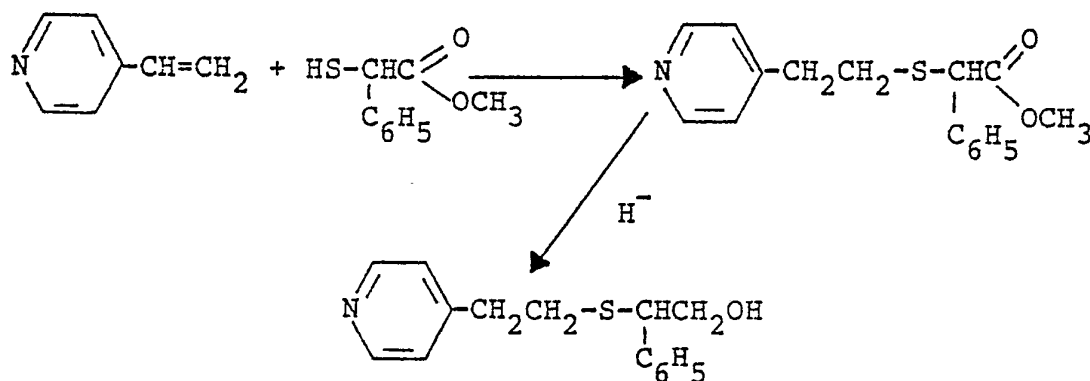
suivie d'une réduction par un hydrure convenable ou d'une addition d'un réactif de Grignard convenable (voir procédé 2). Par exemple:



6) Réaction d'un halogénure de 4-picolyle ou d'un halogénure de 2-(4-pyridyl)éthyle avec une α -mercaptocétone, suivie d'une réduction

par un hydrure ou d'une réaction avec un réactif de Grignard convenablement choisi (voir procédé 3). Par exemple:





8) Acylation ou alkylation des alcools préparés par les procédés 1 à 7.

Les procédés de préparation 1 à 6 impliquent dans tous les cas une réaction dans laquelle l'halogène d'un halogénure organique est remplacé par un résidu thio-organique. La réaction est facilitée par l'utilisation d'un équivalent d'une base forte pour convertir le mercaptan en un sel anionique, qui est beaucoup plus efficace dans la transformation de l'halogène organique en thioéther. Lorsqu'un sel d'acide de la pyridine (par exemple chlorhydrate de chlorure de 4-picolyle) ou un acide (par exemple acide α -mercaptopropionique) est utilisé comme l'un des corps réactionnels, on ajoute en compensation une certaine quantité d'une base. Des solvants très divers conviennent pour cette réaction, par exemple des alcools, l'acétonitrile, le diméthylformamide, etc., la seule condition à satisfaire étant que le solvant soit inerte vis-à-vis des corps réactionnels et du produit et que les corps réactionnels aient un certain degré de solubilité. De préférence, le solvant doit être moins acide que le mercaptan, de manière à faciliter la formation de l'anion thio. La température utilisée dans cette réaction n'est pas déterminante (par exemple 0 à 120° C). Elle doit être assez haute pour permettre une vitesse raisonnable, pas assez cependant pour conduire à une décomposition indésirable. Comme cela est bien connu dans la pratique, la vitesse varie avec la nature de l'halogénure organique (vitesse: I > Br > Cl), la structure de l'halogénure et du mercaptan et le solvant. La durée de réaction peut être choisie de manière que la réaction soit à peu près complète (par exemple, un taux de transformation de plus de 95% lorsqu'on utilise des quantités équivalentes d'halogénure et de mercaptan) pour maximiser les rendements (1 h à plusieurs jours). Ces réactions sont faciles à contrôler par la chromatographie sur couche mince, en utilisant l'une des diverses plaques de gel de silice disponibles dans le commerce, renfermant un indicateur ultraviolet. Des éluants convenables sont des mélanges de chloroforme et de méthanol; on fait varier la proportion de ces solvants avec la polarité du produit réactionnel, selon une méthode bien connue dans l'art antérieur. Pour la plupart des réactions de ce type, il est très avantageux d'utiliser un éluant formé de 9 parties de chloroforme et de 1 partie de méthanol. Pour les composés les plus polaires, on élève la proportion de méthanol (par exemple chloroforme 4 / méthanol 1). Il est parfois avantageux d'ajouter jusqu'à 5% d'acide acétique à l'éluant, notamment lorsqu'on opère sur des sels d'addition d'acides. On peut aussi utiliser dans l'éluant l'acétate d'éthyle et d'autres alcools (par exemple le butanol) de même qu'une certaine proportion d'eau. A mesure que la réaction progresse, un équivalent d'acide fort est produit, neutralisant la mole de base utilisée dans la réaction. Pour cette raison, on peut aussi utiliser le pH comme auxiliaire de contrôle de cette réaction.

Le procédé 7, c'est-à-dire l'addition de mercaptans à la 4-vinylpyridine, est mis en œuvre dans des conditions de température et de solvant qui correspondent à celles que l'on choisit pour le remplacement de l'halogène organique par un radical thio-organique, comme indiqué ci-dessus. Dans ce cas également, des durées convenables de réaction peuvent être déterminées par l'utilisation des mêmes systèmes de chromatographie sur couche mince.

Les réductions par un hydrure nécessaires dans les procédés 2, 3, 5, 6 et 7 peuvent être conduites avec divers réactifs, généralement dans des conditions douces. Les agents réducteurs du type d'hydrures métalliques que l'on rencontre le plus souvent dans le commerce sont, par ordre d'activité décroissante, l'hydrure de lithium et d'aluminium, le borohydrure de lithium et le borohydrure de sodium. Ce dernier peut être activé par l'addition de chlorure de lithium ou de chlorure d'aluminium. On trouve également dans le commerce un dérivé moins réactif de l'hydrure de lithium et d'aluminium vendu sous la marque déposée Red-al, qui est une solution à 70% d'hydrure de bis-(2-méthoxyéthoxy)aluminium dans le benzène, et l'hydrure de lithium et d'aluminium sous la forme d'une suspension à 50% dans l'huile, qui est plus facile à manipuler que l'hydrure de lithium et d'aluminium lui-même. La réduction d'acides carboxyliques et d'esters (procédés 2 et 5) nécessite un agent fortement réducteur du type hydrure tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium lui-même ou le borohydrure de sodium activé au chlorure d'aluminium. Il est essentiel que le solvant utilisé pour une telle réduction par un hydrure soit aprotique et ne porte pas de groupes réductibles (fonction carbonyle de tout type, nitrile, nitro, halogène aliphatique, sulfonate, etc.). Les solvants que l'on apprécie sont des éthers tels que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, le 1,2-diméthoxyéthane, l'éther de bis-(2-méthoxyéthyle), etc. La température et la durée de la réaction ne sont pas déterminantes, la température étant habituellement comprise dans la plage de 0 à 100° C pour une durée atteignant 24 h. Pour la réduction d'esters (procédés 2, 5 et 7), on peut choisir les mêmes réactifs que ceux que l'on utilise pour la réduction d'acides. On peut aussi utiliser le borohydrure de lithium seul, mais des conditions plus énergiques (par exemple le tétrahydrofuranne au reflux) sont exigées. De même, le produit Red-al défini ci-dessus convient bien pour la réduction d'esters. Des solvants avantageux à utiliser avec le produit Red-al sont le toluène, le benzène, l'éther de diéthyle, le tétrahydrofuranne, le diméthoxyéthane, etc. La température et les durées de réaction sont celles qui viennent d'être indiquées ci-dessus. Pour la réduction d'aldéhydes ou de cétones (procédés 3, 6 et 7), excepté toutefois une cétone aromatique à substituant nitro, les conditions choisies pour la réduction d'acides et d'esters peuvent être utilisées également. Le borohydrure de lithium, dans les conditions douces (par exemple 25° C dans le tétrahydrofuranne) avec les mêmes considérations concernant le solvant que celles qui ont été indiquées ci-dessus à propos de l'hydrure de lithium et d'aluminium, peuvent aussi être utilisées pour la réduction de cétones et d'aldéhydes. Toutefois, on apprécie le réactif plus doux que constitue le borohydrure de sodium. Ce dernier réactif est généralement utilisé dans un solvant protique non acide (par exemple eau, alcool en C₁ à C₃) à des températures égales ou inférieures à 85° C (habituellement moins de 35° C dans l'eau). La durée de réaction n'est pas déterminante; elle se situe ordinairement dans la plage de 1 à 24 h. Le borohydrure de sodium peut aussi être utilisé dans des solvants du type d'éthers, mais la présence d'un solvant protique est généralement nécessaire pour l'obtention d'une vitesse raisonnable de réduction. Un agent réducteur du type hydrure encore plus doux, à savoir le cyanoborohydrure de sodium, est utilisé de préférence pour la réduction de la cétone en présence d'une fonction nitro-aromatique.

De l'eau légèrement acide ou du méthanol est utilisé(e) de préférence avec ce réactif, bien que le pH soit maintenu à une valeur supérieure à 3 pour éviter une décomposition indésirable du réactif. La température se situe ordinairement dans la plage de 0 à 40° C, la durée de réaction pouvant atteindre 24 h.

Les additions de réactif de Grignard (procédés 2, 3, 5, 6 et 7) sont généralement conduites par addition d'une solution dans l'éther du réactif de Grignard préalablement formé à une solution de la forme base libre de l'ester de pyridine ou de la cétone dans un solvant du type d'un éther tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne ou le 1,2-diméthoxyéthane à des températures généralement comprises dans la plage de 0 à 60° C, avantageusement entre 0 et 25° C, avec des durées de réaction pouvant atteindre 3 d.

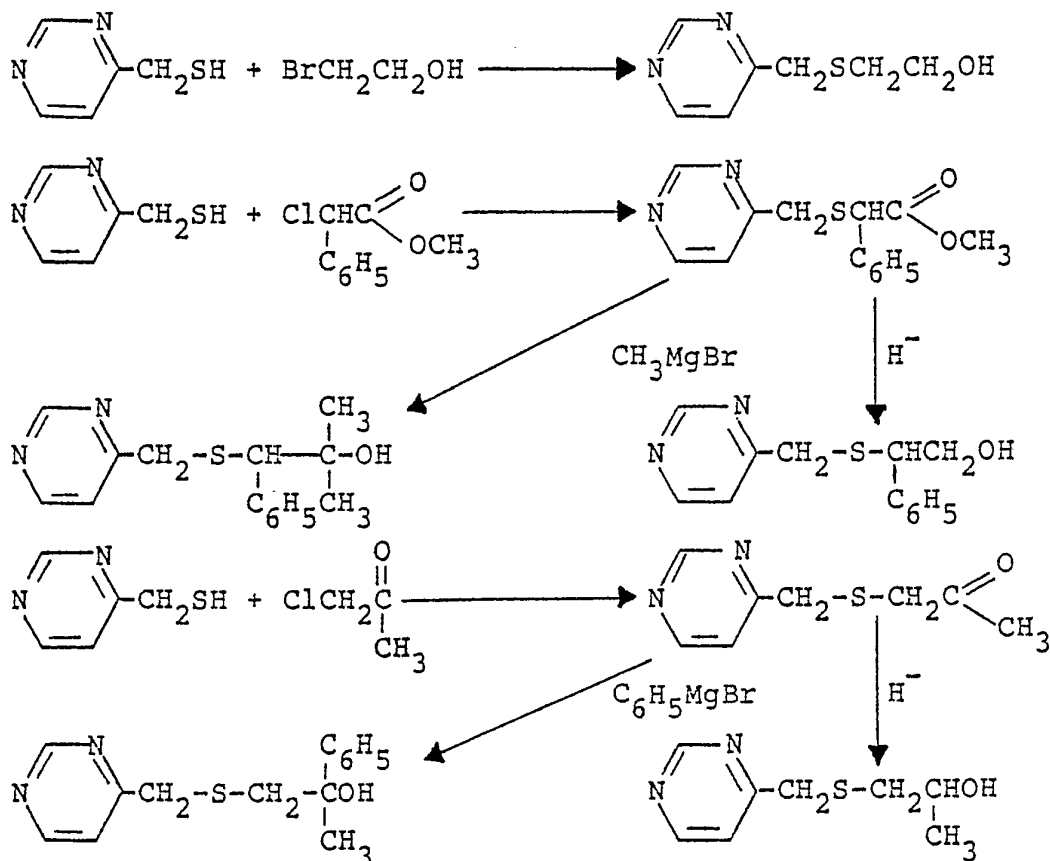
Les éthers de méthyle du procédé 8 peuvent être formés à partir des alcools des procédés 1 à 7 par l'utilisation d'halogénures de méthyle (de préférence l'iodure de méthyle en raison de son excellente réactivité) ou de sulfate de diméthyle, que l'on fait réagir avec le sel alcalino-terreux préformé de l'alcool précurseur dans un solvant aprotique inerte tel qu'un hydrocarbure (par exemple le toluène, le méthylcyclohexane), un éther (par exemple le tétrahydrofuranne, le diméthoxyéthane), ou un autre solvant inerte (par exemple le diméthylformamide). La température de réaction, qui se situe généralement dans la plage de 0 à 100° C, n'est pas déterminante, la température ambiante étant acceptable. La réaction peut être contrôlée par chromatographie sur couche mince, de même que par le pH, comme décrit ci-dessus à propos de la réaction d'halogénures organiques avec des mercaptans.

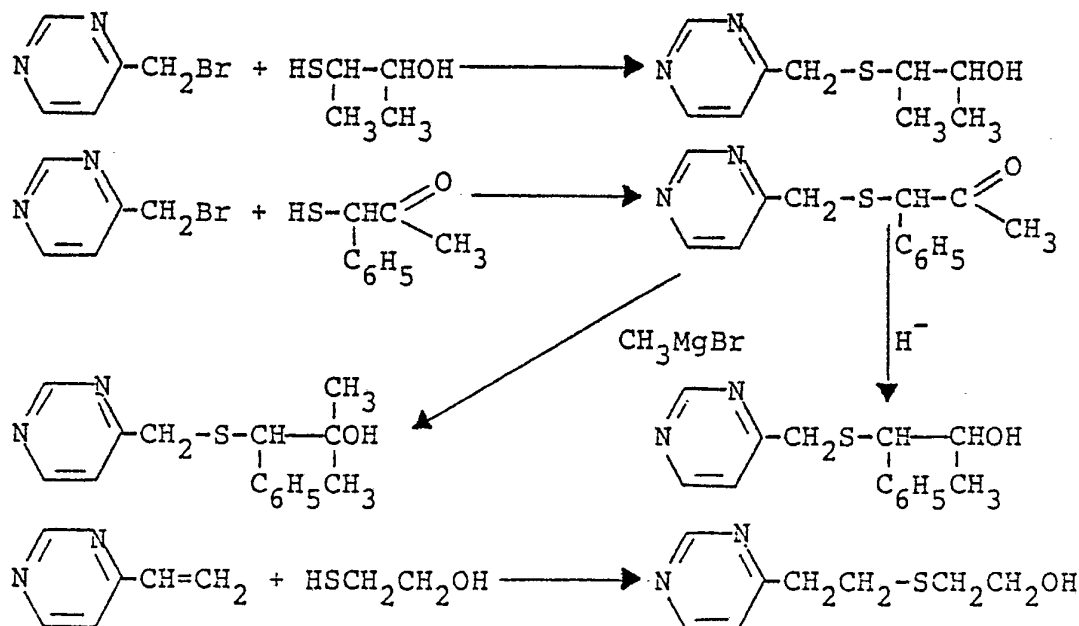
On dispose de divers moyens pour conduire les acylations selon le procédé 8. La réaction la plus directe est celle de la forme base libre de la pyridine-alcool (comme préparée par les procédés 1 à 7) avec un chlorure d'acide ou un anhydride d'acide. Une base additionnelle (base inorganique ou amine tertiaire) peut être ajoutée le cas échéant. A titre de variante, un sel d'acide de la pyridine-alcool peut être acylé avec les mêmes réactifs en présence d'au moins un équivalent de base ajoutée. Dans un procédé similaire, l'acide est amené à réagir avec un chloroformiate en présence d'un équivalent

d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la N-méthylmorpholine, la diméthylaniline, la N-méthylpiperidine, etc., pour former un anhydride mixte qui est ensuite amené à réagir avec la pyridine-alcool. Des solvants utilisés pour ces réactions d'acylation peuvent être l'anhydride lui-même ou tout solvant qui est aprotique et inerte vis-à-vis des corps réactionnels et des produits, par exemple des hydrocarbures halogénés (tels que le chlorure de méthylène), le diméthylformamide, le diméthylacétamide, les éthers (par exemple le tétrahydrofuranne, le 1,2-diméthoxyéthane), etc.

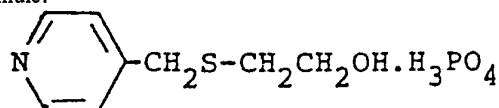
Les matières de départ que l'on doit utiliser pour les procédés 1-7 sont disponibles d'une manière tout à fait générale d'après les indications données dans la littérature, ou bien dans le commerce. Les mercaptans aliphatiques peuvent être préparés à partir des halogénures correspondants par réaction de l'halogénure avec la thio-urée pour former le sel d'isothiuronium, suivie d'une hydrolyse basique (voir préparations 1 et 2 ci-après), par réaction d'halogénures organiques avec l'hydrogène sulfuré ou un sulfhydrate de métal alcalin [par exemple mercaptoacétone, Hromatka et collaborateurs, «Monatsh.», 78, 32 (1948)] ou par hydrolyse d'esters de thiols [par exemple le 2-méthoxyéthylmercaptopan, 2-mercapto-1-propanol, α -mercapto- α -phénylacétone, Chapman et collaborateurs, «J. Chem. Soc.», 579 (1950); Sjöberg, «Ber.», 75, 13 (1942); von Wacek et collaborateurs, «Ber.», 75, 1353 (1942)], tandis que le seul mercaptan aromatique nécessaire comme matière première pour le procédé de l'invention, à savoir le 2-mercaptophénol, est disponible dans le commerce. Les halogénures organiques nécessaires comme matières de départ sont aussi généralement disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature. Des procédés classiques de préparation des halogénures nécessaires sont l'halogénéation directe, l'action de l'hydrogène ou d'halogénures de phosphore sur un alcool ou l'addition d'halogénures d'hydrogène à des époxydes. Les réactifs nécessaires, comprenant les hydrures réducteurs et les réactifs de Grignard, sont disponibles dans le commerce.

Les mêmes procédés pratiques sont disponibles pour la préparation des pyrimidines-alcools, éthers et esters de la présente invention. Par exemple:





Les sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique des composés de l'invention entrent également dans le cadre de la présente invention et sont faciles à préparer par contact de la base libre avec l'acide minéral ou organique correspondant en solution aqueuse ou dans un solvant organique convenable. Le sel peut ensuite être obtenu par précipitation ou par évaporation du solvant. Les sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique de l'invention comprennent, à titre non limitatif, ceux qui sont formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, phosphorique, sulfurique, benzènesulfonique, citrique, laurylsulfonique, fumarique, oxalique, maléique, méthanesulfonique, tartrique, p-toluènesulfonique et succinique. Avec des polyacides, le sel peut renfermer plus de 1 mol de base par mole d'acide. Toutefois, on préfère des sels d'addition d'acides qui sont formés sur une base équimolaire. Un sel d'intérêt particulier pour l'invention est le dihydrogénophosphate de 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridinium de formule:



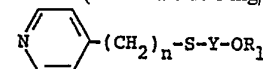
qui est facilement cristallisé et purifié et qui a une excellente solubilité dans l'eau, ce qui facilite sa disponibilité dans l'organisme.

Comme mentionné ci-dessus, l'activité immunorégulatrice des composés de l'invention se détermine par la méthode des rosettes érythrocytaires chez la souris. La présence d'un thymus est nécessaire chez la souris pour une expression totale de la formation normale de rosettes avec des érythrocytes de mouton [voir par exemple Bach et Dardenne, «Immunol.», 25, 353 (1973)]. La méthode examine l'aptitude d'un médicament à rétablir des cellules sensibles à l'azathioprine, formant des rosettes, chez des souris adultes thymectomisées, avec retour aux taux que l'on rencontre chez des animaux normaux. Plus particulièrement, la formation des rosettes est examinée chez des souris CD-1 thymectomisées lorsqu'elles sont âgées de 4 semaines et que l'on ne les utilise dans la manipulation qu'au moins 14 d après l'intervention chirurgicale (souris ATX). On fait absorber aux souris ATX par voie orale le véhicule formé d'une solution de sel ou le médicament. 16 h plus tard, on prépare des suspensions de cellules individuelles dans la solution équilibrée en sels de Hanks (HBSS) à partir des rates rassemblées de trois souris. On ajoute dans chaque tube 0,1 ml de lymphocytes (6×10^7 /ml) dans la solution HBSS et 0,1 ml de l'HBSS ou 0,1 ml d'azathioprine à 40 µg/ml dans la solution HBSS. Après 90 min d'incubation à 37° C, on lave les cellules deux fois avec 5 ml de HBSS, on réajuste le volume à 0,2 ml et on ajoute 0,2 ml de globules rouges de

mouton (érythrocytes) en quantité de $1,2 \times 10^8$ cellules/ml. On dépose à la pipette des volumes de 10 µl sur des lames d'hémagglutination et on compte les rosettes. On détermine l'aptitude du composé à l'essai à ramener à la normale ou au-dessus de la normale le nombre de cellules sensibles à l'azathioprine formant des rosettes. Chez des souris normales, on trouve une sensibilité à l'azathioprine de $42 \pm 12\%$. Chez des souris adultes thymectomisées, on trouve une sensibilité à l'azathioprine de $3 \pm 3\%$. L'aptitude des composés de la présente invention à ramener à la normale ou au-dessus de la normale les cellules formant des rosettes par sensibilité à l'azathioprine à diverses doses orales (milligrammes par kilo, c'est-à-dire milligrammes de substance active par kilo de poids corporel de la souris) est indiquée sur le tableau I. Le composé a une activité immunorégulatrice d'autant plus grande que le pourcentage est plus fort et que la dose efficace est plus faible. Dans le même essai, la 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyrimidine donne un rétablissement de la formation des rosettes de 38% à la dose orale de 1 mg/kg.

Tableau I
Activité immunorégulatrice

Activité de dérivés de pyridine dans la méthode des rosettes érythrocytaires chez la souris (dose orale de 1 mg/kg)



Y	R ¹	n	Cellules formant des rosettes (%)
-CH ₂ -CH ₂ -	H	1	50, 43 ^{a, b}
-CH-CH- CH ₃ CH ₃	H	1	63
-CH ₂ -CH- CH ₂ OH	H	1	57
	H	1	59
-CH-CH ₂ - CH ₃	H	1	40
-CH-CH ₂ - C ₆ H ₅	H	1	33

Tableau I (suite)

Y	R ¹	n	Cellules formant des rosettes (%)
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	1	56
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	1	8, 39 ^{a, c}
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	H	1	43
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	H	1	40
$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	1	33
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	1	39
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	1	36
$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	CH ₃	1	33
$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	CCH ₃	1	40
$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$	1	50
Témoins non traités (souris thymectomisées)	H	2	0-3

^a Résultats séparés obtenus dans deux essais.

^b 60, 58 à 0,3 mg/kg; 42, 53 à 0,3 mg/kg; 42, 51 à 0,1 mg/kg; 21, 33 à 0,03 mg/kg; 16 à 0,01 mg/kg.

^c 50 à 10 mg/kg.

L'activité de la 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridine (Y est un groupe $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; R₁ est un atome d'hydrogène) dans la méthode immunorégulatrice (tableau I) est remarquable. En outre, ce composé n'inhibe pas la synthèse des prostaglandines dans les cellules MC5-5 *in vitro* (CI₅₀ > 100 µm) et, par conséquent, il ne partage pas l'effet secondaire désavantageux accentué de nombreux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (NSAI), c'est-à-dire l'effet ulcérogène. Le fait que la 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridine est facile à distinguer des médicaments classiques NSAI est en outre démontré par son manque d'activité dans le test de l'érythème induit par la lumière ultraviolette à la dose de 33 mg/kg par voie orale, méthode dans laquelle l'indométhacine, la phénylbutazone et d'autres médicaments NSAI produisent une nette suppression de l'érythème.

La 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridine offre une protection, en rapport avec la dose, vis-à-vis de la polyarthrite produite par injection de l'adjuvant complet de Freund à des rats Wistar-Lewis. Cet argent est actif dans ce test dans une plage de doses de 3,3 à 33 mg/kg par voie orale et a une valeur DE₅₀ d'environ 33 mg/kg. Son effet antiarthritique est sélectif vis-à-vis de la réponse secondaire

à déclenchement lent, sous la médiation des cellules lymphoïdes (extension de la maladie à la patte n'ayant pas reçu d'injection) sans effet sur l'inflammation aiguë à déclenchement rapide de la patte traitée par injection de l'adjuvant, au quatrième jour ou au seizième jour. Elle n'affecte pas la perte de poids provoquée par la maladie due à l'adjuvant. Le piroxicam et la phénylbutazone, en revanche, ont pour effet de supprimer les réponses primaire et secondaire et d'empêcher partiellement la perte de poids. Ce mode d'activité antiarthritique distingue là encore la 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridine des médicaments NSAI classiques. Quatre doses quotidiennes orales de 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridine de 33 mg/kg n'ont pas affecté la réponse immunitaire humorale de souris à des érythrocytes de mouton. Dans les mêmes conditions, les médicaments immunosuppresseurs tels que méthotrexate, cyclophosphamide, azathioprine et 6-mercaptopurine sont profondément inhibiteurs.

La 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridine n'exerce pas d'effet ulcérogène important chez des rats à la dose de 100 mg/kg par voie orale. Bien qu'une légère tendance à la formation d'ulcères s'observe pour le lévamisole à 100 mg/kg par voie orale, aucun effet d'importance statistique n'est produit. Ces résultats sont en net contraste avec ceux que l'on obtient dans le cas de la phénylbutazone, de l'aspirine et de l'indométhacine pour lesquels on observe de nets effets ulcérogènes aux doses orales de 100, 50 et 10 mg/kg, respectivement.

La toxicité aiguë de la 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridine chez les rats et les souris est moins grande que celle du lévamisole. Sa DL₅₀ orale chez la souris est supérieure à 1000 mg/kg. Chez le rat, la valeur DL₅₀ est également supérieure à 1000 mg/kg. Administrée par voie orale en capsules (non formulées) pendant 14 d à des chiens à la dose de 30 mg/d, elle ne produit aucune anomalie en pathologie générale et en histopathologie. On n'observe aucune modification de la chimie clinique, de l'hématologie ou du poids corporel.

Les nouvelles pyridines et pyrimidines de la présente invention et leurs sels d'addition d'acides acceptables au point de vue pharmaceutique sont thérapeutiquement utiles comme régulateurs de la réponse immunitaire chez les animaux à sang chaud. Les composés de la présente invention agissent en atténuant la douleur et l'œdème associés à de tels états tout en exerçant un effet régulateur sur la réponse immunitaire du sujet et en atténuant ainsi la perturbation immunitaire à la base, par le maintien de l'immunocompétence. Par conséquent, on peut obtenir une régulation de la réponse immunitaire chez un animal à sang chaud par administration à ce dernier d'une pyridine ou pyrimidine de la présente invention ou d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique de ce composé, en une quantité suffisante pour agir par régulation de la réponse immunitaire. Conformément à cette méthode, les composés de la présente invention peuvent être administrés au sujet qui nécessite un traitement par les voies classiques, par exemple par voie orale ou parentérale, à des doses comprises dans la plage d'environ 0,10 à environ 50 mg/kg de poids corporel du sujet par jour, de préférence d'environ 0,10 à environ 10 mg/kg de poids corporel par jour, administrés en une seule fois ou en plusieurs doses divisées. Toutefois, la posologie optimale pour l'individu en traitement est déterminée par la personne responsable du traitement, des doses plus faibles étant en général administrées initialement et étant ensuite élevées graduellement de manière à déterminer la posologie qui convient le mieux. Cette posologie varie en fonction du composé particulier utilisé et du sujet que l'on traite.

Chaque composé peut être utilisé dans des préparations pharmaceutiques qui le contiennent ou qui contiennent l'un de ses sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique, en association avec un support ou diluant acceptable du point de vue pharmaceutique. Des exemples convenables de supports acceptables du point de vue pharmaceutique comprennent des charges ou diluants solides inertes et des solutions aqueuses ou organiques stériles. Le composé actif est présent dans ces compositions pharmaceutiques en quantités qui suffisent pour procurer la quantité posologique désirée, dans la plage décrite ci-dessus. Ainsi, pour une adminis-

tration orale, les composés peuvent être associés avec un support ou diluant solide ou liquide convenable pour former des capsules, des comprimés, des poudres, des sirops, des solutions, des suspensions, etc. Les compositions pharmaceutiques peuvent, le cas échéant, contenir d'autres composants tels que des parfums, des édulcorants, des excipients, etc. Pour une administration parentérale, les composés peuvent être associés à des milieux aqueux ou organiques stériles en vue de former des solutions ou suspensions injectables. Par exemple, on peut utiliser des solutions dans l'huile de sésame ou l'huile d'arachide, dans du propylène glycol aqueux, etc., de même que des solutions aqueuses de sels hydrosolubles d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique des composés. Les solutions injectables préparées de cette manière peuvent ensuite être administrées par voie intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée ou intramusculaire, l'administration intraveineuse et l'administration intramusculaire étant préférées. Pour le traitement localisé d'une inflammation, les composés peuvent aussi être administrés topiquement sous la forme d'onguents, de crèmes, de pâtes, etc., conformément à la pratique pharmaceutique classique.

La présente invention est illustrée par les exemples suivants, donnés à titre non limitatif.

Exemple 1:

4-(2-Hydroxyéthylthiométhyl)pyridine

A) En opérant sous une atmosphère d'azote, on dissout 170,1 g (3,15 mol), 2,1 Eq de méthylate de sodium dans 2,7 l d'éthanol absolu, et on refroidit la solution sous agitation dans un bain de glace. On ajoute par portions 253,6 g de chlorhydrate de chlorure de 4-picolyle solide à 97% (1,5 mol, 1 Eq) en une période d'environ 15 min. On ajoute ensuite goutte à goutte en 30 min environ, une solution de 128,9 g (1,65 mol) de 2-mercaptoéthanol dans 300 ml d'éthanol. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante et on l'agite pendant 21,5 h. On ajoute de la terre de diatomées au mélange réactionnel qu'on filtre après une brève période d'agitation. Le résidu du filtre est remis en suspension dans 2 fois 1500 ml d'éthanol absolu, les filtrats sont rassemblés avec le filtrat initial et la solution éthanolique totale est évaporée en donnant une huile contenant une substance solide (environ 290 g). On dissout l'huile dans 1500 ml de chloroforme chaud, on traite la solution avec du carbone activé, on la filtre, on la concentre à nouveau pour obtenir 274 g d'une huile et on chromatographie cette huile sur 1,5 kg de gel de silice dans une colonne de 10 cm de diamètre en utilisant le chloroforme comme éluant. On recueille des fractions d'environ 3,5 l. On rassemble les fractions 3 à 18, on les concentre en une huile, on reprend cette huile dans environ 1 l d'acétate d'éthyle et on évapore la solution pour obtenir 195,7 g de 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridine relativement pure [spectre infrarouge (film): 3,17, 3,51, 3,58, 6,27, 9,45 et 12,27 μm ; résonance magnétique des protons/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\delta$: 8,63-8,42 (m, 2H), 7,38-7,18 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,98 (s, large, 1H) et 2,63 (t, 2H) ppm]. Au repos, le produit préparé par ce procédé cristallise lentement (point de fusion 47-48° C).

Le dihydrogénophosphate est préparé comme suit. La base libre (huile fraîchement préparée, 195,7 g, 1,16 mol) est dissoute dans 488 ml d'acétate d'éthyle et la solution est refroidie au bain de glace. On ajoute goutte à goutte en 10 min environ une solution d'acide phosphorique aqueux (85,5%, 132,5 g, 1,16 mol) dans 488 ml d'acétate d'éthyle à une solution sous agitation de la base libre. Le dihydrogénophosphate précipite au cours de cette addition sous la forme d'un mélange d'huile et de matière solide. La cristallinité complète s'obtient en retirant la suspension du bain de glace, en ajoutant 687 ml de méthanol et en agitant. On obtient par filtration le dihydrogénophosphate brut (274,5 g). Par recristallisation dans environ 7 l d'éthanol absolu chaud, dissolution à chaud et filtration, puis évaporation à environ 5,5 l et refroidissement, on obtient le dihydrogénophosphate de 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridinium purifié [228,9 g; point de fusion 96,5-98,5° C; spectre infrarouge

(KBr): 3,00, 3,57, 6,12, 7,75, 9,44 μm ; résonance magnétique des protons/ $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}/\delta$: 8,73-8,33 (m, 6H, échange de 4H contre D_2O), 7,53-7,25 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,55 (t, 2H) et 2,52 (t, 2H) ppm].

Analyse pour $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NOS} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$:

Calculé: C 35,96 H 5,28 N 5,24 P 11,59%

Trouvé: C 35,61 H 5,03 N 5,08 P 11,71%

La base libre très purifiée (point de fusion 48-49° C) est régénérée à partir du phosphate par dissolution du sel dans l'eau, alcalinisation de la solution à l'hydroxyde de sodium, extraction de la base libre dans le chloroforme et évaporation à sec.

B) Dans une variante, on dissout 11,9 g (0,152 mol) de 2-mercaptoéthanol dans 138,5 ml d'éthanol absolu et on refroidit la solution à 18° C. On ajoute 15,7 g (0,291 mol) de méthylate de sodium; la température s'élève à 38° C et on obtient une solution claire. On refroidit légèrement le mélange réactionnel, et tout en maintenant la température au-dessous de 30° C, on ajoute par portions en 10 min 35 g (0,138 mol) de bromhydrate de bromure de 4-picolyle. On chauffe ensuite le mélange réactionnel au reflux et on le fait refluer pendant 80 min. On concentre le mélange réactionnel en une masse épaisse que l'on dissout dans 140 ml d'eau et que l'on extrait deux fois avec 140 ml d'acétate d'éthyle. Le sel est dissous dans la phase aqueuse pendant la seconde extraction. Après avoir rassemblé les phases d'extraction à l'acétate d'éthyle, on les lave à nouveau deux fois avec 150 ml de NaOH 1N, on les déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on les filtre et on les concentre à la moitié du volume environ. Tout en maintenant la température entre 30 et 35° C, on ajoute très lentement 12,0 g (0,122 mol) d'acide phosphorique pour précipiter directement le produit brut sous la forme du dihydrogénophosphate que l'on recueille par filtration après agitation pendant 1 h. Par recristallisation du produit brut dans l'éthanol absolu, on obtient 14,0 g de dihydrogénophosphate de 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridinium purifié.

Exemple 2:

4-(3-Hydroxy-2-butylthiométhyl)pyridine

On dissout 3,40 g (63 mmol) de méthylate de sodium dans 30 ml d'éthanol absolu, sous atmosphère d'azote, et on refroidit la solution dans un bain de glace. On ajoute à la solution refroidie une suspension de 5,07 g (30 mmol) de chlorhydrate de chlorure de 4-picolyle finement broyé en suspension dans environ 30 ml d'éthanol absolu, en une période de 15 min, puis on ajoute une solution de 3-mercapto-2-butanol [3,19 g, 30 mmol, Price et collaborateurs, «J. Am. Chem. Soc.», 75, 2396 (1953)] dans 6 ml d'éthanol absolu, en une période de 5 min. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante, puis on le maintient sous agitation pendant 14 h. On le filtre et on extrait les matières solides avec de l'éthanol additionnel. Les solutions éthanoliques sont rassemblées et évaporées en donnant une huile contenant 6,31 g de matières solides, que l'on reprend dans du chloroforme, on enlève les matières solides par filtration et on concentre la solution en une huile. L'huile résultante est chromatographiée sur 200 g de gel de silice, l'élution étant effectuée avec du chloroforme. Les fractions de produit sont rassemblées et évaporées en donnant 5,03 g d'une huile. Par dissolution dans environ 50 ml d'acétate d'éthyle, filtration sur de la terre de diatomées et élimination du solvant, on obtient la 4-(3-hydroxy-2-butylthiométhyl)pyridine purifiée [huile; spectre infrarouge (film): 3,08, 3,40, 3,45, 6,24, 7,08, 9,20, 12,27 μm ; m/e calculé: 197, trouvé: 197; résonance magnétique des protons/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\delta$: 8,57 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,12 (s, large, 1H, échangé avec D_2O), 2,75 (m, 1H) et 1,20 (d, 6H)].

Analyse pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NOS}$:

Calculé: C 60,88 H 7,66 N 7,10%

Trouvé: C 60,81 H 7,77 N 7,18%

Exemple 3:**4-(2,3-Dihydroxy-1-propylthiométhyl)pyridine**

On dissout 3,24 g (60 mmol) de méthylate de sodium dans 36 ml d'éthanol absolu sous une atmosphère d'azote et on refroidit la solution sous agitation au bain de glace. Sans interrompre le refroidissement, on ajoute en 15 min 5,07 g (30 mmol) de chlorhydrate de chlorure de 4-picolyle finement divisé en suspension dans environ 35 ml d'éthanol absolu, puis on ajoute goutte à goutte en 5 min environ une solution de 3,24 g (30 mmol) de 3-mercapto-1,2-propanediol dans 6 ml d'alcool absolu. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante et on l'agite pendant environ 16 h. Le mélange réactionnel est clarifié par filtration sur de la terre de diatomées; les insolubles et la terre de diatomées sont extraits avec de l'éthanol, le filtrat initial est rassemblé avec l'extrait obtenu et le tout est concentré en donnant 5,83 g d'une huile. Une distillation sous vide, qui semble produire une dégradation considérable, donne environ 2,0 ml de produit raisonnablement pur (point d'ébullition 230° C/40,0 Pa). On reprend le distillat dans du méthanol froid, on enlève par filtration une impureté solide et on recueille la 4-(2,3-dihydroxy-1-propylthiométhyl)pyridine purifiée par évaporation du filtrat jusqu'à l'obtention d'une huile [2,15 g; spectre infrarouge (film): 2,97, 3,46, 3,50, 6,21, 7,05, 9,40 et 12,25 μm].

Analyse pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$:

Calculé: C 54,25 H 6,58 N 7,03%

Trouvé: C 54,11 H 6,39 N 7,31%

Exemple 4:**4-(2-Hydroxyphénylthiométhyl)pyridine**

On dissout 2,16 g (40 mmol) de méthylate de sodium dans 24 ml d'alcool absolu, en agitant sous atmosphère d'azote et on refroidit la solution dans un bain de glace. On ajoute goutte à goutte, en 15 min environ, 3,38 g (20 mmol) de chlorhydrate de chlorure de 4-picolyle finement divisé et en suspension dans environ 20 ml d'éthanol absolu. On ajoute ensuite en une période d'environ 5 min une solution de 2,52 g (20 mmol) de 2-mercaptophénol dans 4 ml d'éthanol absolu. On chauffe lentement le mélange réactionnel et on le maintient agité sous atmosphère d'azote pendant 14 h à la température ambiante. On filtre le mélange réactionnel avec de la terre de diatomées. On remet les matières solides en suspension avec un volume additionnel de 75 ml d'éthanol. Les filtrats éthanoliqes sont rassemblés et concentrés en donnant un produit brut sous la forme d'une matière solide (2,02 g). Par recristallisation dans l'éthanol absolu, on obtient 1,24 g de 4-(2-hydroxyphénylthiométhyl)pyridine purifiée fondant à 142-145° C.

Analyse pour $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOS}$:

Calculé: C 66,33 H 5,10 N 6,45% m/e 217

Trouvé: C 66,23 H 5,19 N 6,43% m/e 217

Exemple 5:**2-(4-Picolylthio)propionate de sodium**

On dissout 5,1 g (94 mmol) de méthylate de sodium dans 50 ml d'éthanol absolu et on refroidit la solution au bain de glace. On ajoute une suspension de 5,0 g (30,4 mmol) de chlorhydrate de chlorure de 4-picolyle dans 45 ml d'éthanol et on agite le mélange réactionnel refroidi pendant environ 10 min. Enfin, on ajoute en une période de 10 min 3,23 g (30,4 mmol) d'acide 2-mercapto-propionique dissous dans 5 ml d'éthanol. On laisse le mélange se réchauffer à la température ambiante et on l'agite pendant environ 16 h. On filtre le mélange réactionnel sur l'auxiliaire de filtration pour enlever les sels, on traite le filtrat au carbone et on le concentre pour obtenir le 2-(4-picolylthio)propionate de sodium brut (environ 7 g d'huile utilisée directement dans l'opération suivante).

Exemple 6:**Phényl(4-picolylthio)acétate de sodium**

On dissout 6,8 g (0,124 mol) de méthylène de sodium dans 150 ml d'éthanol et on refroidit la solution à 0° C. On ajoute en une période de 5 min une solution de 7,0 g (0,042 mol) d'acide α -mercaptophénylacétique dans 50 ml d'éthanol à la solution froide de méthylate. Au bout de 5 min, une suspension de 6,83 g (0,042 mol) de chlorhydrate de chlorure de 4-picolyle dans 50 ml d'éthanol est ajoutée en une période de 5 min. Le mélange réactionnel est retiré du bain de glace et maintenu sous agitation pendant environ 60 h. Il est filtré et évaporé en donnant 11,8 g de phényl(4-picolylthio)acétate de sodium (substance solide cireuse; spectre infrarouge: 3,0, 6,1, 6,25, 7,3, 13,6 μm) que l'on utilise directement dans l'opération suivante.

Exemple 7:**2-(4-Picolylthio)propionate d'éthyle**

On reprend environ 7 g de 2-(4-pyridylméthylthio)propionate de sodium brut dans 100 ml d'éthanol absolu et on ajoute environ 5 cm^3 de tamis moléculaire 3A. On fait barboter du gaz chlorhydrique anhydre dans le mélange réactionnel que l'on fait refluer pendant 75 min tout en continuant de le saturer de gaz chlorhydrique pendant les 15 premières minutes. On laisse refroidir le mélange à la température ambiante et on le maintient sous agitation pendant environ 16 h. On le filtre sur de la terre de diatomées et on le concentre pour obtenir un mélange semi-solide. L'estérification est répétée sur ce mélange, mais la saturation avec du gaz chlorhydrique est poursuivie pendant 1 h de chauffage au reflux, puis on continue de chauffer au reflux pendant environ 16 h. On laisse refroidir le mélange réactionnel à la température ambiante, on le filtre sur de la terre de diatomées et on l'évapore pour obtenir une huile. On extrait l'huile avec du chloroforme, on enlève les sels pouvant être filtrés et on évapore le chloroforme pour obtenir le 2-(4-picolylthio)propionate d'éthyle [substance solide cireuse; spectre infrarouge (KBr): 3,0, 3,5, 5,75, 6,15, 6,30, 6,70, 8,6, 12,25 μm ; spectre de masse: m/e calculé: 225; trouvé: 225, 152, 124, 102, 92, 45].

Exemple 8:**Phényl-4-pyridylméthylthioacétate de méthyle**

On dissout du phényl(4-pyridylméthylthio)acétate de sodium dans un méthanol et on ajoute lentement du gaz chlorhydrique anhydre de manière à maintenir un reflux modéré pendant 1 h. Après refroidissement et agitation pendant environ 16 h, on filtre le mélange réactionnel et on le concentre pour obtenir 11,6 g de phényl(4-pyridylméthylthio)acétate de méthyle sous la forme d'une huile; spectre de masse, m/e calculé: 273; trouvé: 273, 214, 150, 136, 124, 121, 105, 77, 65.

Exemple 9:**4-(1-Hydroxy-2-propylthiométhyl)pyridine**

Du Red-al [solution à 70% d'hydrure de sodium et de bis-(2-méthoxyéthyl)aluminium dans le benzène, 1,2 g, 1,1 ml, 5,86 mmol] est refroidi sous atmosphère d'azote dans un bain de glace. Une solution de 2-(4-pyridylméthylthio)propionate d'éthyle dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre est ajoutée goutte à goutte en 10 min. On chauffe ensuite le mélange et on le fait refluer modérément pendant 1 h, puis on l'agite à la température ambiante pendant environ 16 h. On verse le mélange réactionnel dans 40 ml d'acide chlorhydrique 1N refroidi à la glace et on enlève les sels par filtration. On alcalinise le filtrat avec du bicarbonate de sodium et on extrait le produit dans de l'acétate d'éthyle (quatre fois avec des portions aliquotes de 50 ml). Après avoir rassemblé les phases d'extraction à l'acétate d'éthyle, on les déshydrate (par lavage avec du chlorure de sodium saturé, puis déshydratation sur du sulfate anhydre de sodium) et on les concentre pour obtenir la 4-(1-hydroxy-2-propylthiométhyl)pyridine [huile; environ 200 mg; résonance magnétique

des protons/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\tau$: 8,6 (d, 3H), 7,2 (s, large, 1H), 6,3 (m, 5H), 2,7 (d, 2H), 1,5 (d, 2H): m/e calculé: 183; trouvé: 183, 152, 118, 92, 65; spectre infrarouge (film): 3,1, 6,25, 7,1, 9,25, 12,25 μm . Pour purifier davantage le produit, on le reprend dans du chloroforme, on le traite au carbone activé et on le concentre pour obtenir une huile (194 mg).

Exemple 10:

4-(1-Phényl-2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridine

On dissout 5 g (0,018 mol) de phényl(4-pyridylméthylthio)acétate de méthyle brut dans 30 ml de toluène et on ajoute la solution goutte à goutte à 7,4 ml de Red-al froid sous agitation [solution à 70% d'hydruure de sodium et de bis-(2-méthoxyéthoxy)aluminium dans le benzène] préalablement refroidi dans un bain de glace. Lorsque le moussage a cessé, on laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante et on l'agite pendant environ 16 h. Pour isoler le produit, on verse le mélange réactionnel dans environ 60 ml d'acide chlorhydrique 1N froid, on enlève par filtration les sels précipités, on alcalinise légèrement le substrat par addition de bicarbonate de sodium, on le verse par décantation pour le séparer des sels précipités et on extrait le produit dans du toluène en excès. Les sels basiques sont extraits avec de l'acétate d'éthyle chaud. Les extraits organiques (toluène et acétate d'éthyle) sont rassemblés, déshydratés sur du sulfate anhydre de magnésium et concentrés en donnant une huile (2,05 g). L'huile est chromatographiée sur 110 g de gel de silice, l'éluant utilisé étant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle à 1:1. On recueille des fractions d'environ 10 ml chacune et on effectue ensuite une chromatographie sur couche mince (gel de silice élué avec de l'acétate d'éthyle). Les fractions de produits (qui sont éluées après trois bandes correspondant à des impuretés) ont un R_f d'environ 0,25 dans le système sur couche mince. Les fractions de produit sont rassemblées et évaporées en donnant le phényl(4-pyridylméthylthio)acétate de méthyle sous la forme d'une huile.

Analyse pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NOS} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:

Calculé: C 67,39 H 6,21 N 5,60% m/e 245

Trouvé: C 67,57 H 6,30 N 5,32% m/e 245

Autres pics du spectre de masse à 214, 136, 121, 103, 92, 91, 77 et 45.

Exemple 11:

4-Picolylthioacétone

En opérant sous atmosphère d'azote, on dissout 2,6 g (48 mmol) de méthylate de sodium dans 40 ml d'éthanol et on refroidit la solution au bain de glace. On ajoute en 5 min 6,0 g (48 mmol) de 4-picolylmercaptan dans 40 ml d'éthanol puis on ajoute 4,5 g (48 mmol) de chloracétone dans 25 ml d'éthanol en 5 min. Après agitation pendant encore 15 min à 0-5° C, on laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante et on l'agite pendant environ 65 h. Pour isoler le produit, on filtre le mélange réactionnel sur de la terre de diatomées et on évapore la liqueur mère pour obtenir le produit brut sous la forme d'une huile (8,3 g). Le produit brut entier est chromatographié sur 480 g de gel de silice, l'éluant utilisé étant le chloroforme. Lorsque le produit désiré commence à sortir de la colonne, on ajoute du méthanol à 2% à l'éluant chloroformé. Les fractions de produit sont rassemblées et concentrées en donnant une huile. Finalement, par dissolution dans l'acétate d'éthyle, déshydratation sur du sulfate anhydre de magnésium et nouvelle concentration, on obtient 4,91 g de 4-picolylthioacétone purifiée: m/e calculé: 181; trouvé: 181, 138, 124, 92, 65, 43; spectre infrarouge (KBr): 5,8, 6,2, 7,05, 12,25 μm .

Exemple 12:

α -(4-Picolylthio)acétophénone

En opérant sous une atmosphère d'azote, on dissout 0,81 g (15 mmol) de méthylate de sodium dans 17,9 ml d'éthanol absolu

sous agitation et on refroidit la solution au bain de glace. On ajoute goutte à goutte en 5 min environ 1,88 g (15 mmol) de 4-picolylmercaptan dans 3 ml d'éthanol absolu puis on ajoute 3,05 g (15 mmol) d' α -bromacétophénone dans 10 ml d'éthanol absolu chaud. Le mélange réactionnel sous agitation est réchauffé à la température ambiante et il est maintenu sous agitation pendant 17 h. Les sels sont enlevés par filtration sur de la terre de diatomées et les matières solides sont remises en suspension pendant ½ h avec un volume additionnel d'éthanol, puis la suspension est filtrée à l'eau. Les filtrats éthanoliqes sont rassemblés et concentrés en donnant une substance solide cireuse. La substance solide cireuse est reprise dans environ 11 volumes d'éther de diéyle, la solution est traitée avec du carbone activé, filtrée, et la liqueur mère est concentrée en une matière solide (1,90 g). Par recristallisation dans un mélange d'éther de diéyle et d'hexane, on obtient l' α -(4-picolylthio)acétophénone purifiée [1,25 g dans deux récoltes, point de fusion 55-59° C; spectre infrarouge (KBr): 5,92, 6,18, 7,00, 7,76, 9,78, 12,38, 13,70 μm].

Analyse pour $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ONS}$:

Calculé: C 69,11 H 5,39 N 5,76% m/e 243

Trouvé: C 69,07 H 5,47 N 5,70% m/e 243

Exemple 13:

α -(4-Picolylthio)-p-méthoxyacétophénone

En opérant sous une atmosphère d'azote, on dissout 0,62 g (11,4 mmol) de méthylate de sodium dans environ 15 ml d'éthanol absolu et on refroidit la solution au bain de glace. On ajoute en une période d'environ 5 min 1,43 g (11,4 mmol) de 4-picolylmercaptan dans environ 3 ml d'éthanol absolu. Après agitation pendant encore 10 min, on ajoute en 10 min une suspension de 2,62 g (11,4 mmol) d' α -bromo-p-méthoxyacétophénone dans environ 5 ml d'éthanol absolu. On laisse le mélange se réchauffer à la température ambiante et on l'agite pendant environ 16 h. On concentre le mélange réactionnel en une huile contenant des matières solides, qu'on triture avec du chloroforme, on enlève les sels par filtration et on obtient par reconcentration 3,6 g d'une huile. On chromatographie cette huile sur 120 g de gel de silice en utilisant le chloroforme comme éluant. Les fractions contenant le produit sont rassemblées et évaporées en donnant une huile qui cristallise par trituration avec de l'éther froid. On obtient par filtration 2,27 g d' α -(4-picolylthio)-p-méthoxyacétophénone bouillant à 64-65° C; spectre infrarouge (KBr): 3-3,5, 5,95, 6,25, 7,95, 8,55, 12,0 et 12,2 μm ; spectre de masse: m/e calculé: 273, trouvé: 273, 150, 135, 124, 107, 92; résonance magnétique des protons/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\tau$: 6,35 (s, 2H), 6,3 (s, 2H), 6,1 (s, 3H), 3,1 (d, 2H), 2,7 (d, 2H), 2,0 (d, 2H), 1,4 (d, 2H).

Exemple 14:

α -(4-Picolylthio)-p-nitroacétophénone

En opérant sous une atmosphère d'azote, on dissout 0,52 g (9,6 mmol) de méthylate de sodium dans 15 ml d'éthanol absolu et on refroidit la solution à 0-5° C. On ajoute en 5 min 1,2 g (9,6 mmol) de 4-picolylmercaptan dans 15 ml d'éthanol. On ajoute ensuite en 5 min 2,3 g (9,6 mmol) d' α -bromo-p-nitroacétophénone dans 20 ml d'éthanol chaud, on laisse le mélange se réchauffer à la température ambiante et on le maintient sous agitation pendant environ 16 h. On filtre le mélange réactionnel et on concentre le filtrat pour obtenir 4,3 g d'une huile. On chromatographie cette huile sur 175 g de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle à 1:1. Les fractions contenant le produit sont rassemblées et évaporées en donnant 1,40 g d' α -(4-picolylthio)-p-nitroacétophénone sous la forme d'une huile. Résonance magnétique des protons/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\tau$: 6,5 (3, 4H), 2,7 (d, 2H), 1,9 (d, 4H), 1,5 (d, 2H); spectre de masse: m/e calculé: 288; trouvé: 288, 242, 165, 150, 138, 124, 104, 92, 76, 65, 39; spectre infrarouge (film): 3-3,5, 5,95, 6,25, 6,55, 7,35, 7,85, 11,70 μm .

Exemple 15:***α-(4-Picolylthio)propiophénone***

En opérant sous atmosphère d'azote, on dissout 0,60 g (11 mmol) de méthylate de sodium dans environ 15 ml d'éthanol sous agitation et on refroidit au bain de glace. On ajoute en 5 min 1,4 g (11 mmol) de 4-picolylmercaptan dans environ 3 ml d'éthanol absolu et on agite le mélange pendant 15 min. On ajoute ensuite en 5 min 2,4 g (11 mmol) d' α -bromopropiophénone dans environ 15 ml d'éthanol absolu. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante et on l'agite pendant environ 16 h. On filtre le mélange réactionnel et on évapore le filtrat pour obtenir une huile qu'on chromatographie sur 100 g de gel de silice, en utilisant le chloroforme comme éluant, de manière à obtenir 2,17 g d' α -(4-picolylthio)propiophénone purifiée sous la forme d'une huile. Spectre infrarouge (CHCl_3): 3,5, 6,0, 6,25, 6,95, 7,05, 10,55; spectre de masse: m/e calculé: 257; trouvé: 251, 197, 152, 134, 105; résonance magnétique des protons/ CHCl_3 /TMS/ τ : 8,5 (d, 3H), 6,4 (s, 2H), 5,7 (q, 1H), 2,8, 2,6, 2,1, 1,5 (tous multiplets, 9H).

Exemple 16:***4-(2-Hydroxy-1-propylthiométhyl)pyridine***

En opérant sous une atmosphère d'azote, on dissout 9,10 g (50 mmol) de 4-picolylthioacétone dans 130 ml d'alcool isopropylique sous agitation. On ajoute avec précaution, par portions, 0,76 g (20 mmol, 1,6 Eq) de borohydrure de sodium. Une petite quantité de mousse se forme. Le mélange réactionnel est placé sous atmosphère d'azote et chauffé au reflux pendant 1,5 h. Il est refroidi et concentré en donnant une huile. L'huile est agitée et refroidie dans un bain de glace, puis additionnée lentement de 150 ml d'acide chlorhydrique 4N, de manière à limiter la formation de la mousse qui résulte de l'addition. La solution est agitée pendant encore 15 min, puis rendue fortement basique par l'addition d'hydroxyde de sodium 10N. L'huile qui se forme par alcalinisation est extraite au chloroforme (trois portions de 250 ml), les phases chloroformiques rassemblées étant rincées avec de l'hydroxyde de sodium dilué. La solution chloroformique est déshydratée sur du sulfate anhydre de sodium et évaporée en donnant 8,71 g de 4-(2-hydroxy-1-propylthiométhyl)pyridine sous la forme d'une huile.

Résonance magnétique des protons/ CDCl_3 /TMS/ δ : 8,57 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 3,90 (sextuplet, 1H), 3,87 (s, 1H, échangé avec D_2O), 3,72 (s, 2H), 2,52 (d, 2H) et 1,23 (d, 3H).

Le chlorhydrate est obtenu sous la forme d'une huile par dissolution de 0,367 g (2 mmol) de la base libre dans 2 ml d'acide chlorhydrique 1N (2 mmol) et évaporation du solvant.

Le dihydrogénophosphate est préparé par dissolution de 5,00 g (27,3 mmol) de base libre dans 11,6 ml d'acétate d'éthyle, refroidissement de la solution à 0°C, addition d'acide phosphorique à 85,5% (3,13 g, 27,3 mmol) dans 11,6 ml d'acétate d'éthyle. Le sel précipite sous la forme d'une substance solide à consistance de gomme. On ajoute 100 ml de méthanol, on chauffe le mélange jusqu'à l'obtention d'une solution claire, et on concentre la solution pour obtenir une huile qui cristallise au repos. Par recristallisation dans l'alcool isopropylique, on obtient le dihydrogénophosphate purifié [3,78 g; point de fusion 88-91°C; spectre infrarouge (KBr): 2,95, 3,55, 6,10, 6,65 μm ; résonance magnétique des protons/ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ /TMS/ δ : 8,57 (m, 2H), 8,33 (s, 4H, échangé avec D_2O), 3,80 (s, 2H), 3,77 (sextuplet, 1H), 2,44 (d, 2H) et 1,10 (d, 3H)].

Analyse pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$:

Calculé: C 38,4 H 5,7 N 5,0% m/e 183

Trouvé: C 38,6 H 5,3 N 5,2% m/e 183

Exemple 17:***4-(2-Hydroxy-2-phényléthylthiométhyl)pyridine***

En opérant sous atmosphère d'azote, on dissout 852 mg (3,5 mmol) d' α -(4-picolylthio)acétophénone dans 8,75 ml d'alcool

isopropylique. On ajoute 54 mg (1,4 mmol, 1,6 Eq) de borohydrure de sodium. Après agitation pendant ½ h à la température ambiante, on fait refluer le mélange réactionnel pendant 1 h. On refroidit légèrement le mélange réactionnel puis on l'évapore pour obtenir une huile. On ajoute lentement à l'huile en agitant 10 ml d'acide chlorhydrique 4N, de manière à limiter l'échauffement et la production de mousse. Lorsque l'addition est terminée et que l'on n'observe pas de dégagement de gaz, on alcalinise fortement la solution acide par addition d'hydroxyde de sodium à 20%. L'huile qui précipite est extraite au chloroforme. Le chloroforme est rincé avec de l'hydroxyde de sodium dilué, déshydraté sur du sulfate anhydre de sodium et concentré en une huile (0,87 g) qui cristallise au repos en donnant une matière solide cireuse. La matière solide est triturée avec de l'éther et filtrée en donnant 0,61 g de produit brut. Par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 0,42 g de 4-(2-hydroxy-2-phényléthylthiométhyl)pyridine purifiée fondant à 116,5-119°C (fusion incomplète); [spectre infrarouge (KBr): 3,17, 5,1-5,8, 6,22, 6,88, 9,49, 12,25, 13,88 et 14,25 μm ; spectre de masse: m/e calculé: 245; trouvé: 245; résonance magnétique des protons/ CDCl_3 /TMS/ δ : 8,73-8,37 (m, 2H), 7,57-7,10 (m, 7H), 4,75 (t, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,10 (s, 1H, échangé avec D_2O) et 2,72 (d, 2H)].

Exemple 18:***4-[2-(4-Méthoxyphényl)-2-hydroxyéthylthiométhyl]pyridine***

En opérant sous atmosphère d'azote, on dissout 1,99 g (7,3 mmol) d' α -(4-picolylthio)-p-méthoxyacétophénone dans 25 ml d'éthanol sous agitation. On ajoute par portions 0,45 g (11,7 mmol) de borohydrure de sodium puis on fait refluer modérément le mélange pendant 30 min. On le refroidit partiellement et on l'évapore à sec. On ajoute 50 ml d'eau au résidu que l'on acidifie ensuite avec de l'acide chlorhydrique 1N en excès. La solution acide est rendue basique par addition de bicarbonate de sodium solide et le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. L'acétate d'éthyle est déshydraté sur du sulfate anhydre de sodium et concentré en donnant une huile qui cristallise au repos. Par trituration avec de l'éther de diéthylique et filtration, on obtient 1,50 g de 4-[2-(4-méthoxyphényl)-2-hydroxyéthylthiométhyl]pyridine fondant à 70-72,5°C; [résonance magnétique des protons/ CDCl_3 /TMS/ τ : 7,2 (d, 2H), 6,4 (s, 2H), 6,3 (1H, échangé avec D_2O), 6,2 (d, 3H), 5,3 (t, 1H), 3,2 (large doublet, 2H), 2,7 (d et s, 4H), 1,5 (d, 2H); spectre infrarouge (KBr): 3,25, 6,25, 6,65, 8,05, 8,6, 12,5 μm].

Analyse pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S} \cdot \text{O} \cdot 25\text{H}_2\text{O}$:

Calculé: C 64,34 H 6,12 N 5,00%

Trouvé: C 64,34 H 6,06 N 4,95%

Exemple 19:***4-[2-Hydroxy-2-(4-nitrophényl)éthylthiométhyl]pyridine***

En opérant sous atmosphère d'azote, on dissout 0,45 g (1,56 mmol) d' α -(4-picolylthio)-p-nitroacétophénone et 0,10 g (1,56 mmol) de cyanoborohydrure de sodium dans 15 ml de méthanol anhydre et on ajoute des traces de vert de bromocrésol comme indicateur de pH (bleu à pH 5,5, jaune à pH 3,8). La réaction donne une couleur vert-bleu. On ajoute goutte à goutte une solution méthanolique de gaz chlorhydrique jusqu'au moment où le mélange réactionnel vire au jaune (pH égal à 4 environ). On effectue de petites additions de solution méthanolique de gaz chlorhydrique chaque fois que le mélange réactionnel prend une teinte foncée, pendant une période de 4 h. On maintient ensuite le mélange réactionnel sous agitation pendant encore 16 h. On le concentre en une huile que l'on reprend dans 10 ml d'eau et on extrait le produit dans trois fois 20 ml d'acétate d'éthyle. Après avoir rassemblé les phases d'extraction à l'acétate d'éthyle, on les rince avec du bicarbonate de sodium saturé (deux fois 15 ml) puis avec du chlorure de sodium saturé, on les déshydrate sur du sulfate anhydre de sodium et on les évapore pour obtenir 0,347 g de 4-[2-hydroxy-2-(4-nitrophényl)éthylthiométhyl]pyridine fondant à 135-137°C; [spectre infrarouge

(KBr): 3,25, 6,25, 6,6, 7,35, 9,35, 11,75, 13,75 μm ; résonance magnétique des protons/DMSO- d_6 /TMS/ τ : 7,2 (d, 2H), 6,5 (large, s, 1H), 6,2 (s, 2H), 5,1 (t, 1H), 2,6 (d, 2H), 2,3 (d, 2H), 1,7 (d, 2H), 1,4 (d, 2H)].

Analyse pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{O} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$:

Calculé: C 56,23 H 5,05 N 9,36%

Trouvé: C 56,50 H 4,87 N 9,50%

Exemple 20:

4-(1-Hydroxy-1-phényl-2-propylthiométhyl)pyridine

En opérant sous atmosphère d'azote, on dissout 2,0 g (7,8 mmol) d' α -(4-picolylthio)propionophénone dans 20 ml d'éthanol sous agitation. On ajoute par portions en 10 min 0,48 g (12,4 mmol) de borohydrure de sodium, puis on fait refluer modérément le mélange réactionnel pendant $\frac{1}{2}$ h, on le refroidit et on l'évapore ensuite à sec. On reprend le résidu dans l'eau, on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique 1N pour décomposer le borohydrure en excès, on la rend fortement basique par addition d'hydroxyde de sodium à 20% et on soumet le produit à des extractions multiples dans l'acétate d'éthyle. Après avoir rassemblé les phases d'extraction à l'acétate d'éthyle, on les réextrait avec du chlorure de sodium saturé, on les déshydrate sur du sulfate de magnésium anhydre et on les concentre pour obtenir une huile. On chromatographie l'huile sur 60 g de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle à 1:1. Les fractions contenant le produit sont rassemblées et évaporées en donnant 1,45 g de 4-(1-hydroxy-1-phényl-2-propylthiométhyl)pyridine sous la forme d'une huile; [résonance magnétique des protons/ CDCl_3 /TMS/ τ : 8,8 (d, 3H), 7,0 (m, 2H, 1H, échange avec D_2O), 6,4 (s, 2H), 5,5 (q, 1H), 2,7 (s, 5H), 2,7 (m, 2H), 1,5 (m, 2H); spectre infrarouge (CHCl_3): 3,25-3,5, 5,80, 6,25, 6,95, 8-8,25, 10,05 μm].

Analyse pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NOS}$:

Calculé: C 69,48 H 6,61 N 5,40% m/e 259

Trouvé: C 69,00 H 6,54 N 5,14% m/e 259

Exemple 21:

4-(2-Hydroxy-2-méthyl-1-propylthiométhyl)pyridine

En opérant sous atmosphère d'azote, on dissout 2,0 g (11 mmol) de 4-picolylthioacétone dans 45 ml de tétrahydrofurane anhydre et on refroidit la solution à 0° C. On ajoute lentement une solution de bromure de méthylmagnésium dans l'éther diéthylique (3M, 4 ml, 12 mmol). Lorsque l'addition est terminée, on laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante et on le maintient sous agitation pendant environ 64 h. On ajoute du chlorure d'ammonium saturé (environ 50 ml) au mélange réactionnel que l'on extrait ensuite avec quatre fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits rassemblés sont extraits au chlorure de sodium saturé, déshydratés sur du sulfate anhydre de magnésium et évaporés en donnant 1,5 g d'une huile. On chromatographie l'huile sur 90 g de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange de chloroforme et de méthanol à 19:1. Après le passage d'une première fraction d'environ 300 ml, on recueille des fractions de 15 ml. On rassemble les fractions 18 à 25 et on les concentre pour obtenir 0,51 g de 4-(2-hydroxy-2-méthyl-1-propylthiométhyl)pyridine sous la forme d'une huile; [spectre infrarouge (film): 3,0, 3,35, 6,25, 7,05, 8,25, 8,70, 11,0, 12,25 μm ; résonance magnétique des protons/ CDCl_3 /TMS/ τ : 8,6 (s, 6H), 7,3 (s, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,1 (s, 2H), 2,6 (d, 2H), 1,4 (d, 2H)].

Analyse pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NOS}$:

Calculé: C 60,9 H 7,7 N 7,1% m/e 197

Trouvé: C 60,5 H 7,5 N 7,5% m/e 197

Exemple 22:

3-(4-Picolylthio)propionate de méthyle

En opérant sous atmosphère d'azote, on dissout 3,7 g (68 mmol) de méthylate de sodium dans 45 ml de méthanol et on refroidit la

solution au bain de glace. On ajoute lentement 5,0 g (30 mmol) de chlorhydrate de chlorure de 4-picolyle en suspension dans 7,5 ml de méthanol. Au bout de 10 min, on ajoute en une période de 10 min une solution de 3-mercaptopropionate de méthyle dans 7,5 ml de méthanol. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante et on l'agite pendant environ 16 h. On filtre le mélange réactionnel et on concentre la liqueur mère pour obtenir une huile. On chromatographie l'huile sur 250 g de gel de silice en utilisant une colonne de faible longueur et de grande largeur, l'éluant utilisé étant l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit sont rassemblées et évaporées en donnant 63 g de 3-(4-picolylthio)acétate de méthyle sous la forme d'une huile; [résonance magnétique des protons/ CDCl_3 /TMS/ τ : 7,4 (s, d, 4H), 6,3 (s, 5H), 2,7 (d, 2H), 1,6 (d, 2H); spectre infrarouge (film): 3,0, 3,5, 5,80, 6,25, 7,0, 7,15, 12,25 μm].

Analyse pour $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:

Calculé: C 55,74 H 6,27 N 6,49% m/e 211

Trouvé: C 55,87 H 5,99 N 6,59% m/e 211

Exemple 23:

4-(3-Hydroxypropylthiométhyl)pyridine

En opérant sous atmosphère d'azote, on refroidit à 0° C une solution sous agitation de 2,04 ml (10,4 mmol) de Red-al. On ajoute lentement une solution de 3-(4-picolylthio)propionate de méthyle dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante et on l'agite pendant 45 min. On ajoute lentement le mélange réactionnel à 25 ml d'acide chlorhydrique 1N froid, on enlève les matières solides par filtration et on extrait la liqueur mère avec 4 portions de 25 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits rassemblés sont déshydratés sur du sulfate anhydre de sodium, filtrés et concentrés en donnant 1,40 g de 4-(3-hydroxypropylthio)pyridine sous la forme d'une huile [résonance magnétique des protons/ CDCl_3 /TMS/ τ : 8,1 (q, 2H), 7,4 (t, 2H), 6,4 (t, 2H), 6,3 (d, 2H), 1,5 (d, 2H); spectre infrarouge (film): 3,1, 3,5, 6,25, 7,1, 9,5, 12,25 μm].

Analyse pour $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$:

Calculé: C 58,98 H 7,15 N 7,64%

Trouvé: C 58,77 H 7,11 N 7,67%

Exemple 24:

4-(2-Acétoxyéthylthiométhyl)pyridine

On fait refluer 1,0 g de 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridine avec 10 ml d'anhydride acétique pendant 3 h. Après repos pendant environ 18 h à la température ambiante, on évapore l'anhydride acétique sous vide, on dilue le résidu avec 10 ml d'eau, on alcalinise la solution par addition de bicarbonate de sodium et on extrait le produit dans du chloroforme (quatre fois 50 ml). Le chloroforme est traité au carbone, déshydraté et concentré en donnant 1,47 g d'une huile. L'huile est chromatographiée sur 60 g de gel de silice, l'éluant utilisé consistant en méthanol à 5% dans le chloroforme. Les fractions contenant uniquement le produit (R_f 0,6 par chromatographie sur couche mince de gel de silice, élution avec un mélange de chloroforme et de méthanol à 18:1) sont rassemblées et concentrées en donnant 300 mg de 4-(2-acétoxyéthylthiométhyl)pyridine sous la forme d'huile; [résonance magnétique des protons/ CDCl_3 /TMS/ τ : 7,9 (s, 3H), 7,3 (t, 2H), 6,3 (s, 2H), 5,8 (t, 2H), 2,7 (d, 2H), 1,4 (d, 2H)].

Exemple 25:

4-(2-Méthoxyéthylthiométhyl)pyridine

De l'hydrure de sodium (170 mg, 7,1 mmol, provenant de 340 mg de dispersion à 50% dans l'huile lavée, sous atmosphère d'azote, avec de l'hexane) est mis en suspension dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute goutte à goutte en 5 min une solution de 1,0 g (5,9 mmol) de 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridine

dans 10 ml et on agite le mélange pendant 5 min. On ajoute enfin 260 mg (0,1 ml, 5,9 mmol) d'iodure de méthyle dans 2 ml de tétrahydrofurane et on agite le mélange pendant environ 18 h. On clarifie le mélange réactionnel par filtration et on l'évapore pour obtenir une huile (environ 1,3 g) qu'on chromatographie sur du gel de silice en utilisant le chloroforme comme éluant. Les fractions pures de produit sont rassemblées et concentrées en donnant 210 mg de 4-(2-méthoxyéthylthiométhyl)pyridine sous la forme d'une huile; [m/e 183; résonance magnétique des protons/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\tau$: 7,4 (t, 2H), 6,7 (s, 3H), 6,5 (t, 2H), 6,3 (s, 2H), 2,7 (d, 1H), 1,4 (d, 2H)].

Exemple 26:

4-[2-(2-Hydroxyéthylthio)éthyl]pyridine

En opérant sous atmosphère d'azote, on dissout 1,62 g (0,03 mol) de méthylate de sodium dans 36 ml d'éthanol absolu sous agitation et on refroidit la solution au bain de glace. On ajoute en 5 min environ 2,34 g (0,03 mol) de 2-mercaptoéthanol dans 6 ml d'éthanol absolu. On ajoute enfin en 15 min 3,22 g (0,03 mol) de 4-vinylpyridine dans environ 20 ml d'éthanol absolu. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante et on l'agite pendant 23 h. On le concentre en une huile épaisse (7,28). Cette huile est diluée avec une petite quantité de chloroforme (on observe une réaction fortement exothermique, qui produit un reflux de chloroforme) et on chromatographie la solution sur du gel de silice en utilisant comme éluant de grands volumes de chloroforme et finalement un mélange de chloroforme et de méthanol à 1%. Les fractions contenant le produit (venant du dernier éluant) sont rassemblées et évaporées en donnant la base libre de la 4-[2-(2-hydroxyéthylthio)éthyl]pyridine [2,49 g; huile; m/e calculé: 183; trouvé: 183; spectre infrarouge (film): 3,10, 3,45, 3,52, 6,23, 7,07, 9,40, 9,57, 9,98 et 12,44 μm ; résonance magnétique des protons/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\delta$: 8,53 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,57 (s, 1H, échange avec D_2O), 2,85 (m, 4H) et 2,73 ppm (t, 2H)].

Exemple 27:

4-(2-Hydroxyéthylthiométhyl)pyridine

En opérant sous une atmosphère d'azote, on dissout 1,19 g (22 mmol) de méthylate de sodium dans 23,2 ml d'éthanol absolu et on refroidit au bain de glace la solution sous agitation. On ajoute en 5 min environ 1,56 g (20 mmol) de 2-mercaptoéthanol dans 4 ml d'éthanol absolu. On ajoute ensuite en 15 min environ 3,74 g de bromure de 4-pyrimidylméthyl brut (préparé conformément à la préparation 5) en solution dans 10 ml d'éthanol. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer et on l'agite pendant 16 h à la température ambiante. On enlève les matières solides par filtration avec de la terre de diatomées. Le résidu du filtre est remis en suspension dans de l'éthanol et le filtrat est ajouté au filtrat initial et le mélange est débarrassé du solvant. La substance semi-solide résultante est reprise dans environ 35 ml de chloroforme au reflux, les matières solides sont enlevées par filtration et le filtrat est concentré en donnant 1,64 g d'une huile. On redissout l'huile dans du chloroforme et on chromatographie la solution sur 71 g de gel de silice en recueillant des fractions de volume égal à 25 ml. L'éluant est initialement le chloroforme, puis un mélange de chloroforme et de 0,5% de méthanol (fractions 181-220), et finalement un mélange de chloroforme et de 1% de méthanol (fractions 221-320). Les fractions 161-229 sont rassemblées de même que les fractions 230-320 et elles sont évaporées séparément en donnant deux lots de produit relativement pur (respectivement 0,42 et 1,09 g). Le lot le plus important, qui contient un peu de matière solide, est repris dans environ 20 ml de chloroforme, la solution est clarifiée par filtration et reconcentrée en donnant 0,62 g de 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridine purifiée sous la forme d'une huile; [spectre infrarouge (film): 3,00, 3,43, 3,47, 6,29, 7,19 et 9,41 μm ; résonance magnétique des protons/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\delta$: 9,20 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,17-3,33 (m, 5H, 1H, échange avec D_2O) et 2,47 ppm (q, 2H)].

Préparation 1:

Chlorhydrate de chlorure de 4-picolylisothio-uronium

On met en suspension 11,42 g (0,15 mol) de thio-urée en agitant dans 45 ml d'éthanol absolu. On chauffe la suspension au reflux sous atmosphère d'azote et on ajoute en 15 min une suspension de 25,37 g (0,15 mol) de chlorhydrate de chlorure de 4-picolyle finement divisé dans environ 100 ml d'éthanol absolu, le chauffage externe étant éloigné le cas échéant pour éviter un reflux trop énergique. Après reflux pendant encore 6 h, on laisse refroidir le mélange réactionnel à la température ambiante et on le filtre, en le lavant avec de l'éthanol froid, pour obtenir 35,8 g de chlorhydrate de chlorure de 4-picolylisothio-uronium fondant à 226-227° C en se décomposant; spectre infrarouge (KBr): 3,40, 6,05, 6,14, 6,27, 6,71 et 12,34 μm .

15 Analyse pour $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl}$:

Calculé: C 35,01 H 4,62 N 17,50%

Trouvé: C 35,04 H 4,61 N 17,55%

20 Préparation 2:

4-Picolylmercaptan

On dissout 32,4 g (0,135 mol) de chlorhydrate de chlorure de 4-picolylisothio-uronium dans 45 ml d'eau en agitant, et on ajoute une solution chaude d'hydroxyde de sodium (11,02 g, 0,27 mol) dans 18 ml d'eau, goutte à goutte en une période d'environ 10 min pendant laquelle des gouttelettes d'huile commencent à se former. Le mélange réactionnel (réaction modérément exothermique) est maintenu sous agitation pendant environ 30 min, puis le pH est élevé de 7 à 8 par addition de sodium. Le pH est ensuite réduit à 6 par lente addition d'acide chlorhydrique 6N. Le produit huileux est extrait dans l'éther (3 portions de 125 ml). Après avoir rassemblé les phases d'extraction à l'éther, on les déshydrate sur du sulfate anhydre de sodium et on les évapore pour obtenir une huile contenant des matières solides, ayant une puissante odeur de mercaptan (11,18 g). On obtient par distillation fractionnée 4,47 g de 4-picolylmercaptan purifié (point d'ébullition 109-104° C/2 kPa; chromatographie sur couche mince de gel de silice: R_f 0,65-0,7 par élution avec un mélange de CHCl_3 et de CH_3OH à 4:1). Ce mercaptan forme facilement un disulfure solide au contact de l'air.

Préparation 3:

Acétate de 4-picolyle

On dissout 250 g de N-oxyde de 4-picoline dans un mélange de 2,5 l d'acide acétique et de 425 ml d'anhydride acétique. On chauffe lentement la solution au reflux et on la fait refluer pendant environ 22 h. Le mélange réactionnel est ensuite débarrassé de l'acide et de l'anhydride acétique et l'huile résiduelle est distillée sous vide au moyen d'une colonne de fractionnement de 15,24 cm. La matière bouillant à une température du ballon de 100° C et à une température de la colonne de 82° C sous pression de 160 Pa est recueillie en donnant 305,9 g d'un mélange à 87:13 d'acétate de 4-picolyle et de 3-acétoxy-4-picoline.

55 Préparation 4:

Bromhydrate de bromure de 4-picolyle

On mélange 300 g d'acétate de 4-picolyle (pureté 87%) avec 3,0 l d'acide bromhydrique à 48%. On observe une réaction exothermique spontanée, la température s'élevant de 26 à 42° C. On chauffe le mélange au reflux et on le fait refluer pendant environ 1 h (température du ballon 124° C). Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous vide en donnant une substance solide à consistance de gomme qui est dissoute dans 1500 ml d'alcool absolu. Le bromhydrate brut (379 g) cristallise au refroidissement et est recueilli par filtration. On obtient 33,1 g de bromhydrate de bromure de 4-picolyle purifié (point de fusion 187,5-189° C) par recristallisation de 50 g de produit brut dans l'alcool absolu.

*Préparation 5:**Bromure de 4-pyridylméthyle*

En opérant sous atmosphère d'azote, on met en suspension 4,45 g (25 mmol) de N-bromosuccinimide finement divisé dans 75 ml de tétrachlorure de carbone anhydre (distillé sur P_2O_5). La suspension sous agitation est additionnée de 4-méthylpyrimidine (pureté 97%, 1,94 g, 20 mmol). On ajoute ensuite avec précaution 0,44 g (1,8 mmol) de peroxyde de benzoyle. Le mélange réactionnel sous agitation est chauffé au reflux et irradié pendant 6 h avec une lampe de projection de 300 W. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi au bain de glace et 3,74 g de bromure de 4-pyridylméthyle brut sont recueillis par filtration et utilisés directement dans l'étape suivante.

*Exemple 28:**Capsules*

On prépare une composition pharmaceutique solide sèche en mélangeant les substances suivantes, dans les proportions pondérales indiquées:

dihydrogénophosphate de 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridinium	12
carbonate de calcium	20
polyéthylène glycol, poids moléculaire moyen de 4000	72

Le mélange solide sec ainsi préparé est ensuite brassé vigoureusement pour donner une poudre homogène. On prépare des capsules élastiques souples contenant cette composition pharmaceutique en quantités échelonnées de 12,5, 25 et 50 mg, calculées par rapport au poids de la base libre, en les remplissant d'une quantité correspondante de la poudre homogène.

On utilise pour préparer des capsules d'une plus grande force, par exemple de 100 mg, une proportion mineure de véhicule inerte lors de la confection de la poudre homogène d'encapsulation ci-dessus.

Pour préparer des capsules remplies en gélatine dure, on ajuste la quantité d'ingrédients inertes de façon à pouvoir remplir des capsules normalisées de gélatine de la dose nécessaire par rapport au principe actif.

On prépare d'autres mélanges pour l'encapsulation à partir de lactose et d'amidon de maïs, dans des proportions comprises entre 33:1 et 10:1, avec l'addition d'une petite quantité de talc si désiré, et de la matière active en proportion suffisante pour obtenir les doses décrites ci-dessus, lors du remplissage des capsules.

Exemple 29:

On prépare une composition pharmaceutique sèche solide en mélangeant les substances suivantes, dans les proportions pondérales indiquées:

dihydrogénophosphate de 4-(2-hydroéthylthiométhyl)pyridinium	30
citrate de sodium	37,5
acide alginique	15
polyvinylpyrrolidone	15
stéarate de magnésium	7,5

Après mélange soigneux, on presse des comprimés à partir du mélange, contenant 25 ou 50 mg de composant actif, calculé comme poids équivalent à la base libre. D'une manière analogue, en faisant varier la proportion des ingrédients inertes si nécessaire, on prépare des comprimés contenant 5, 10, 75 et 100 mg de matière active.

Une autre matière de base pour comprimés est obtenue par le mélange des substances suivantes:

dihydrogénophosphate de 4-(2-hydroxyéthylthiométhyl)pyridinium	30
saccharose pur pour aliments	55
amidon de tapioca	15
stéarate de magnésium	0,5

On confectionne des comprimés, contenant la proportion de matière active désirée, à partir de ce mélange.