

Brevet N°	83251	GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
du	24 mars 1981	
Titre délivré :		



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, représen-  
tée par Monsieur Jacques de Muysen, agissant en qualité de (2)  
mandataire

dépose(nt) ce vingt-quatre mars 1900 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 :  
"Dérivés d'imidazo 4,5-b pyridine, leur préparation et (4)  
leur utilisation comme agents cardiotoniques".

2. la délégation de pouvoir, datée de NEW-YORK, N.Y. le 10 février 1981

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 24 mars 1981

déclare(nt) et assure(nt) la responsabilité de cette déclaration, que l(es) 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) à (7) aux Etats-Unis d'Amérique

le 24 mars 1980 (No. 132,907) au nom de LESHER & BRUNDAGE et le (8)

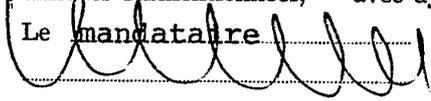
28 mars 1980 (No. 135,105) au nom de LESHER, OPALKA, JR. & PAGE

au nom de domicile (9)

ait(issent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

35, bld. Royal (10)

solicite(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 :

24 mars 1981

à 15 heures



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

REVENTICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / ~~du~~ ~~travaillé~~/~~d'activité~~

En/Aux ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Du 24 mars 1980

Du 28 mars 1980

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

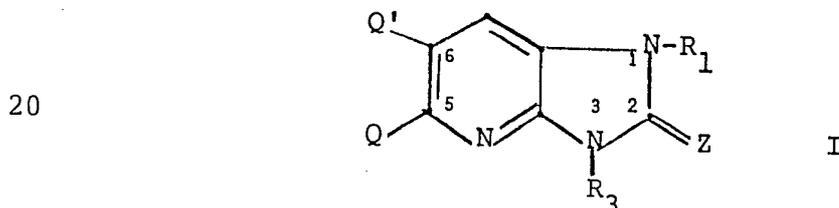
au nom de : STERLING DRUG INC.

pour : "Dérivés d'imidazo [4,5-b]pyridine, leur préparation et leur utilisation comme agents cardiotoniques".

Cette invention concerne des dérivés d'imidazo[4,5-b]pyridine, leur préparation et leur utilisation comme agents cardiotoniques.

Baldwin et al [J. Med. Chem. 20, 1189-1193 (1977)]  
 5 préparent la 2-(3-pyridinyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine et la  
 2-(4-pyridinyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine en chauffant  
 respectivement un mélange de 2,3-diaminopyridine et d'acide  
 nicotinique ou un mélange de 2,3-diaminopyridine et d'acide  
 isonicotinique. Baldwin et al ont trouvé que ces deux composés  
 10 sont inactifs quand on les teste comme inhibiteurs de la  
 xanthine-oxydase. Le brevet britannique N° 1.322.318 et les  
 brevets des E.U.A. N° 3.838.156 et 4.072.746 décrivent des  
 intermédiaires chimiques apparentés.

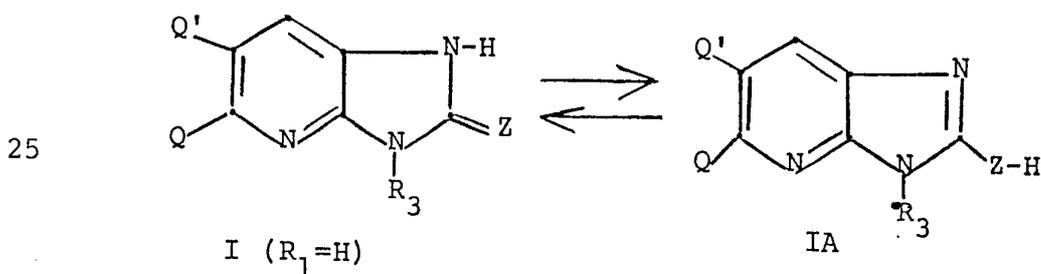
L'invention concerne une 1,3-dihydro-1-R<sub>1</sub>-3-R<sub>3</sub>-6-  
 15 Q'-5-Q-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one ou -2-thione de  
 formule I



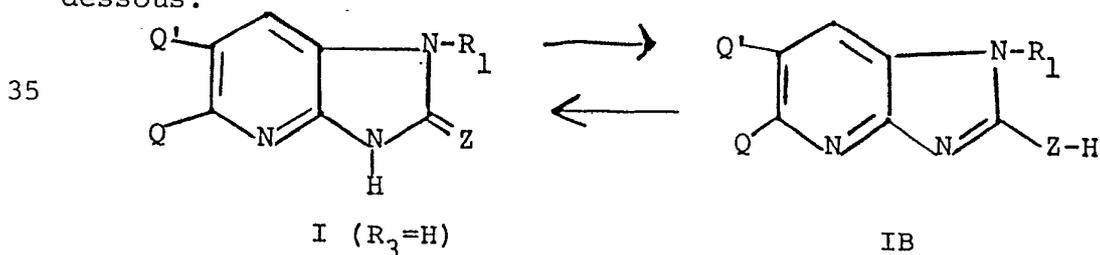
dans laquelle Z est O ou S, Q' est PY et Q est un atome  
 25 d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, où Q est PY et  
 Q' est un atome d'hydrogène, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> sont chacun un atome  
 d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, hydroxyalkyle  
 inférieur, 2,3-dihydroxypropyle, alcoxyalkyle inférieur ou  
 Y-NB où Y est un groupement alkylène inférieur ayant au moins  
 30 deux atomes de carbone entre ses liaisons de raccordement et  
 NB est un groupement di-(alkyl inférieur)amino ou 4-  
 morpholinyle, au moins l'un de R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> étant un atome  
 d'hydrogène mais au cas où Q est PY, R<sub>1</sub> est seulement un atome  
 d'hydrogène, et PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4-  
 35 ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur,  
 ou un de ses sels d'addition d'acides. Les composés de  
 formule I sont utiles comme agents cardiotoniques, comme le  
 montrent les modes opératoires d'essai pharmacologique

classiques. Les composés préférés sont ceux de formule I où Q' est PY, PY est un groupement 4-pyridinyle ou 3-pyridinyle, Z est O, R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène quand R<sub>3</sub> est un groupement méthyle, éthyle ou 2-hydroxyéthyle et R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène quand R<sub>1</sub> est un groupement méthyle, éthyle ou 2-hydroxyéthyle, et Q est un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle ou éthyle. Les composés particulièrement préférés où Q' est PY sont les composés de formule IA où Z est O, R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène, R<sub>3</sub> est un groupement 2-hydroxyéthyle, PY est un groupement 4-pyridinyle et Q est un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle ou éthyle. Les composés préférés quand Q est PY sont ceux où PY est un groupement 4-pyridinyle ou 3-pyridinyle, Z est O ou S et R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, éthyle ou 2-hydroxyéthyle.

Le composé de formule I peut exister sous formes tautomères, c'est-à-dire quand R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène, comme la 1,3-dihydro-3-R<sub>3</sub>-6-Q'-5-Q-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one ou 2-thione de formule I et/ou du 3-R<sub>3</sub>-6-Q'-5-Q-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-ol ou -2-thiol de formule IA, représentées ci-dessous.



ou quand R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène, sous forme de la 1,3-dihydro-1-R<sub>1</sub>-6-Q'-5-Q-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one ou 2-thione de formule I et/ou du 1-R<sub>1</sub>-6-Q'-5-Q-1H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-ol ou 2-thiol de formule IB, représentées ci-dessous.



Les préférences de structure pour d'autres imidazo[4,5-b]-pyridine-2-ones ou -2-thiones connues indiqueraient que la formule I ci-dessus est la structure tautomère préférée ; on a donc préféré utiliser les noms en se basant sur la formule I bien qu'il soit entendu que dans les deux cas précédents quand  $R_1$  ou  $R_3$  est un atome d'hydrogène, les deux ou l'une ou l'autre des structures sont envisagées ici.

Un procédé de production de la 1,3-dihydro-1- $R_1$ -3- $R_3$ -6-Q'-5-Q-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one ou -2-thione de formule I consiste à faire réagir la 2- $R_3$ NH-3- $R_1$ NH-5-Q'-6-Q-pyridine (II) avec l'urée ou le carbonyldiimidazole pour obtenir la 2-one (I où Z est O) ou avec un xanthate de métal alcalin, de la thiourée ou du thiocarbonyldiimidazole pour obtenir la 2-thione (I où Z est S), où PY,  $R_1$ ,  $R_3$ , Z, Q' et Q sont tels que définis précédemment pour le composé de formule I.

Un autre aspect de la présente invention concerne la nouvelle 3-amino-2- $R_3$ NH-6-PY-pyridine (IIA : II, Q est PY) ou ses sels d'addition d'acides, où  $R_3$  est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, 2,3-dihydroxypropyle, alcoxyalkyle inférieur ou Y-NB où Y est un groupement alkylène inférieur ayant au moins deux atomes de carbone entre ses liaisons de raccordement et NB est un groupement di-(alkyl inférieur)amino ou 4-morpholinyle, et PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur. Ces composés de formule (IIA) sont utilisables comme intermédiaires dans la préparation des composés de formule I où Q est PY. Les composés préférés sont ceux où PY est un groupement 4-pyridinyle ou 3-pyridinyle et R est un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, éthyle ou 2-hydroxyéthyle.

Les nouvelles 2- $R_3$ NH-3- $R_1$ NH-5-PY-6-Q-pyridines intermédiaires de formule (II) permettant de préparer les composés de formule I où Q' est PY sont décrites et revendiquées dans la demande de brevet N° déposée le 27 MARS 1961

On peut faire réagir la 2-halo-3-nitro-6-Q'-pyridine (X) avec l'ammoniac ou une amine de formule  $R_3$ NH<sub>2</sub> pour

produire la 2-R<sub>3</sub>NH-3-nitro-6-PY-pyridine (formule XI) et réduire le dérivé 3-nitré (XII) pour produire la 3-amino-2-R<sub>3</sub>NH-6-Q'-pyridine (IIA) où halo désigne le chlore ou le brome, et R et PY sont tels que définis précédemment pour 5 les composés de formule I où Q est PY. Des modes de réalisation préférés de ce procédé sont ceux où halo est un atome de chlore et ceux qui produisent les composés préférés susmentionnés des composés de formule (IIA).

Une composition cardiotonique pour augmenter la 10 contractilité cardiaque comprend un support pharmaceutiquement acceptable et, comme composant actif, une quantité efficace d'une 1,3-dihydro-1-R<sub>1</sub>-3-R<sub>3</sub>-6-Q'-5-Q-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one cardiotonique (I où Z est O) ou 2-thione (I où Z est S) de formule I, où Z, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, PY, Q' et Q sont tels que définis 15 pour la formule I, ou un de leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables. Les compositions préférées sont celles qui contiennent comme composants actifs les composés nettement préférés susmentionnés de formule I.

On peut augmenter la contractilité cardiaque d'un 20 patient nécessitant un tel traitement en lui administrant par voie orale ou parentérale, sous forme posologique solide ou liquide, une quantité efficace d'une 1,3-dihydro-1-R<sub>1</sub>-3-R<sub>3</sub>-6-Q'-5-Q-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one (I où Z est O) ou -2-thione (I où Z est S) de formule I où PY, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> et Z sont 25 tels que définis dans la formule I, ou d'un de leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables. On préfère utiliser les composés cardiotoniques préférés de formule I indiqués précédemment.

L'expression "alkyle inférieur" telle qu'utilisée 30 ici, par exemple, comme l'une d'une signification de R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> ou Q ou comme substituant de PY dans la formule I, désigne des radicaux alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée, représentés par les groupements méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle n-butyle, s-butyle, t-butyle, 35 isobutyle, n-amyle, n-hexyle, etc.

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

2,6-diméthyl-4-pyridinyle, 3-méthyl-4-pyridinyle, 2-méthyl-3-pyridinyle, 6-méthyl-3-pyridinyle (également appelé 2-méthyl-5-pyridinyle), 2,3-diméthyl-4-pyridinyle, 2,6-diméthyl-4-pyridinyle, 2-éthyl-4-pyridinyle, 2-isopropyl-4-  
 5 pyridinyle, 2-n-butyl-4-pyridinyle, 2-n-hexyl-4-pyridinyle, 2,6-diéthyl-4-pyridinyle, 2,6-diéthyl-3-pyridinyle, 2,6-diisopropyl-4-pyridinyle, 2,6-di-n-hexyl-4-pyridinyle, etc...

L'expression "hydroxyalkyle inférieur" telle qu'utilisée ici, par exemple comme l'une des définitions de  
 10  $R_1$  ou  $R_3$  dans la formule I, désigne des radicaux hydroxy-alkyle ayant de deux à six atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée, et où au moins deux atomes de carbone séparent le groupement hydroxy et l'atome d'azote en position  
 1 ou 3 du noyau imidazo[4,5-b]pyridine, par exemple les  
 15 groupements 2-hydroxyéthyle, 3-hydroxypropyle, 2-hydroxypropyle, 4-hydroxybutyle, 3-hydroxybutyle, 5-hydroxyamyle, 6-hydroxyhexyle, etc...

L'expression "alcoxyalkyle inférieur" telle qu'utilisée ici, par exemple comme l'une des définitions pour  
 20  $R_1$  ou  $R_3$  dans la formule I, désigne les groupements alcoxy-alkyle ayant de trois à six atomes de carbone qui peuvent être disposés en chaîne droite ou ramifiée et où au moins deux atomes de carbone séparent l'atome d'oxygène du groupement  
 alcoxyalkyle de l'atome d'azote en position 1 ou 3 du noyau  
 25 imidazo[4,5-b]pyridine, représentés par les groupements 2-méthoxyéthyle, 2-éthoxyéthyle, 3-méthoxypropyle, 2-méthoxypropyle, 2-méthoxybutyle, 4-éthoxybutyle, 3-éthoxypropyle, 3-n-propoxypropyle, etc...

L'expression "alkylène inférieur" désignant Y  
 30 comme partie de  $R_1$  ou  $R_3$  désigne des groupements alkylène inférieur ayant au moins deux atomes de carbone entre leurs liaisons de raccordement et ayant de deux à six atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, représentés par les  
 groupements  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\overset{\text{CH}(\text{CH}_3)}{\text{CH}}-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$   
 35  $\overset{\text{CH}(\text{CH}_3)}{\text{CH}}-$ ,  $-\text{CHCHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-(\text{CH}_2)_6-$ ,  $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{CH}_3)$ , etc...

Les composés de formule I sont utilisables tant sous la forme de la base libre que sous la forme des sels

d'addition d'acides, et ces deux formes font partie du domaine de l'invention. Les sels d'addition d'acides sont simplement un moyen plus commode pour l'utilisation et, en pratique, l'utilisation de la forme sel correspond de façon 5 inhérente à l'utilisation de la forme base. Les acides que l'on peut utiliser pour préparer les sels d'addition d'acides comprennent de préférence ceux qui produisent, une fois combinés avec la base libre, des sels pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire des sels dont les anions sont 10 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 (I), ne soient pas viciées par des effets secondaires attribuables aux anions. Dans la mise en oeuvre de l'invention, il est 15 commode d'utiliser la forme base libre ou son chlorhydrate ; cependant, des sels pharmaceutiquement acceptables appropriés faisant partie du domaine de l'invention sont ceux dérivés d'autres acides minéraux comme l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique et l'acide sulfamique ; et 20 d'acides organiques comme l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide tartrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide cyclohexylsulfamique, l'acide quinique, etc., donnant les bromhydrate, sulfate, phosphate, 25 sulfamate, acétate, citrate, lactate, tartrate, méthane-sulfonate, éthanesulfonate, benzènesulfonate, cyclohexyl-sulfamate et quinate respectivement.

On prépare les sels d'addition d'acides du composé basique de formule I soit en dissolvant la base libre dans une 30 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, soit par réaction de la base libre et de l'acide dans un solvant organique, auquel cas le sel se sépare directement ou peut être obtenu par 35 concentration de la solution.

Bien que l'on préfère les sels pharmaceutiquement acceptables du composé basique, tous les sels d'addition d'acides font partie du domaine de l'invention. Les sels

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

La structure moléculaire du composé de formule I a été attribuée en se basant sur les données fournies par les  
 10 spectres de résonance magnétique nucléaire, de masse et infrarouge, et par la correspondance entre les valeurs calculées et trouvées pour l'analyse élémentaire.

La préparation de la 1,3-dihydro-1-R<sub>1</sub>-3-R<sub>3</sub>-6-Q'-5-Q-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one (I, Z est O) par réaction  
 15 de la 2-R<sub>3</sub>NH-3-R<sub>1</sub>NH-5-Q'-6-Q-pyridine (de formule II) avec l'urée est commodément et de préférence effectuée en chauffant les réactifs dans le diméthylformamide à reflux. On peut également utiliser d'autres solvants inertes appropriés, par exemple le dioxanne, le nitrobenzène, etc.  
 20 La réaction utilisant le carbonyldiimidazole à la place de l'urée est commodément effectuée dans le diméthylformamide à environ 35°C pendant environ 1 à 3 heures puis à environ 70 à 80°C pendant environ 2 à 16 heures. Cette préparation est mieux illustrée ci-dessous dans les Exemples G-1 à G-37.

25 On effectue la préparation de la 1,3-dihydro-1-R<sub>1</sub>-3-R<sub>3</sub>-6-Q'-5-Q-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione (I, Z est S) en faisant réagir la 2-R<sub>3</sub>NH-3-R<sub>1</sub>NH-5-PY-6-Q-pyridine (de formule II) avec un xanthate de métal alcalin, la thiourée ou le thiocarbonyldiimidazole. La réaction avec un xanthate  
 30 de métal alcalin ou la thiourée est effectuée en chauffant les réactifs dans un solvant approprié à environ 60°C à 100°C, de préférence environ 75°C à 85°C. On effectue commodément la réaction utilisant un xanthate de métal alcalin, de préférence le sel de sodium ou de potassium, en  
 35 chauffant les réactifs à reflux dans un mélange d'eau et d'un alcool inférieur, de préférence de l'éthanol aqueux. La réaction utilisant la thiourée est commodément effectuée en chauffant les réactifs dans le diméthylformamide à reflux. La

réaction utilisant le thiocarbonyldiimidazole est commodément effectuée à la température ambiante ou jusqu'à environ 40 à 60°C dans le diméthylformamide. Cette préparation est en outre illustrée ci-dessous dans les Exemples H-1 à H-11.

5 La demande de brevet mentionnée page 3, lignes 35-36 décrit, entre autres, le procédé de préparation des composés de formule II où Q' est PY. La réaction d'une 3-nitro-5-PY-6-Q-2(1H)pyridinone ou d'une 5-PY-6-Q-2(1H)pyridinone avec un agent d'halogénéation minéral pour obtenir une 2-halo-3-  
10 nitro-5-PY-6-Q-pyridine (III) ou une 2-halo-5-PY-6-Q-pyridine (VII) est de préférence effectuée en chauffant à reflux la 2(1H)pyridinone avec un excès d'oxychlorure de phosphore contenant une quantité catalytique de diméthylformamide, pour obtenir le composé 2-chloré. D'autres agents d'halogénéation  
15 minéraux appropriés comprennent  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{POBr}_3$ ,  $\text{PBr}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ , etc... La réaction du composé 2-halogéné (III ou VII) avec l'ammoniac ou une amine de formule  $\text{R}_3\text{RNH}$  pour obtenir les composés V ou VIII respectivement, est effectuée en chauffant les réactifs, de préférence sous pression en utilisant de l'ammoniac ou une  
20 source d'ammoniac et de la monométhylamine, et à la pression atmosphérique en utilisant les autres amines primaires supérieures  $\text{R}_3\text{NH}_2$  ou les amines secondaires  $\text{R}_3\text{RNH}$ . La réaction des composés III ou VII avec l'hydrazine est effectuée de façon similaire pour obtenir les dérivés 2-hydrazino  
25 correspondants, qui sont facilement transformés, par réduction, en 2-amines correspondantes. La réaction du composé V pour obtenir le composé II où  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène est de préférence effectuée par hydrogénation catalytique du composé V en utilisant un catalyseur approprié, par exemple du  
30 palladium sur charbon à 10 %, du nickel de Raney, etc. La réaction du composé VIII avec un agent d'halogénéation pour obtenir le dérivé 3-halogéné correspondant de formule (IX) est de préférence effectuée en utilisant le brome, pour obtenir le composé 3-bromé ou le dichlorure phénylphosphorique pour  
35 obtenir le composé 3-chloré. Eventuellement, on peut obtenir le composé 3-chloré de formule (IX) en deux étapes, en faisant d'abord réagir la 3-nitro-5-PY-6-Q-2(1H)-pyridinone avec le dichlorure phénylphosphorique pour obtenir la 2,3-dichloro-

5-PY-6-Q-pyridine puis en faisant réagir sélectivement cette dernière sur le groupement 2-chloro plus réactif, avec  $R_3RNH$  pour obtenir le composé IX. La réaction du composé IX avec l'ammoniac ou une amine de formule  $R_1R'NH$  pour obtenir le 5 composé de formule II est effectuée en chauffant les réactifs comme décrit précédemment dans la transformation de III en V ou de VII en VIII.

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

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

La préparation de la 1-PY-2-(diméthylamino)éthényl (alkyl inférieur)cétone par réaction de la PY-méthyl(alkyl inférieur)cétone avec un acétal dialkylique inférieur de diméthylformamide est effectuée en mélangeant les réactifs en présence ou en l'absence d'un solvant approprié. La réaction est commodément effectuée à la température ambiante, c'est-à-dire environ 20 à 25°C, ou en chauffant les réactifs jusqu'à environ 100°C, de préférence dans un solvant aprotique, commodément l'hexaméthylphosphoramide en raison du procédé utilisé pour préparer la PY-méthyl(alkyl inférieur)cétone. D'autres solvants appropriés comprennent le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, l'acétonitrile, l'éther, le benzène, le dioxanne, etc. La réaction peut également être effectuée sans solvant, en utilisant de préférence un excès de l'acétal di-(alkylique inférieur) de diméthylformamide.

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

(1974) ; Chem. Abstrs. 87, 6594q (1977) ; J. Org. Chem. 43, 2286 (1978)].

La réaction de la 1-PY-2-(diméthylamino)éthényl (alkyl inférieur)cétone avec l' $\alpha$ -cyanoacétamide pour produire  
5 le 1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrile est effectuée de préférence en chauffant les réactifs dans un solvant approprié en présence d'un agent de condensation basique. La réaction est commodément effectuée en utilisant un alcoolate inférieur alcalin, de préférence le méthylate ou  
10 l'éthylate de sodium, dans le diméthylformamide. Dans la mise en oeuvre de l'invention, la réaction est effectuée dans le diméthylformamide à reflux en utilisant du méthylate de sodium. On peut également utiliser le méthanol et le méthylate de sodium ou l'éthanol et l'éthylate de sodium respectivement  
15 comme solvant et comme agent de condensation basique mais une période de chauffage plus longue est alors nécessaire. D'autres agents de condensation basiques et autres solvants comprennent l'hydrure de sodium, le diéthylamidure de lithium, le diisopropylamidure de lithium, etc., dans un solvant  
20 aprotique, par exemple le tétrahydrofurane, l'acétonitrile, le benzène, le dioxane, etc...

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

La réaction de la 2-halo-3-nitro-6-PY-pyridine de formule (X) avec l'ammoniac ou avec une amine de formule  $RNH_2$  pour obtenir la 2-RNH-3-nitro-6-PY-pyridine (XI) est effectuée en chauffant les réactifs, de préférence sous  
35 pression quand on utilise l'ammoniac ou une source d'ammoniac et la monométhylamine, et à la pression atmosphérique quand on utilise les autres amines primaires supérieures.

La réaction de la 2-RNH-3-nitro-6-PY-pyridine (XI) pour obtenir la 3-amino-2-RNH-6-PY-pyridine est de préférence

effectuée par hydrogénation catalytique du composé XI en utilisant un catalyseur approprié, par exemple du palladium sur charbon à 10 %, du nickel de Raney, etc., dans un solvant approprié. Un solvant préféré est la combinaison 5 diméthylformamide et éthanol.

La préparation de la 2-halo-3-nitro-6-PY-pyridine intermédiaire de formule (X) est commodément effectuée en deux étapes, en nitrant d'abord la 6-PY-2(1H)-pyridine connue de formule (XII) pour obtenir la 3-nitro-6-PY-2(1H)-  
10 pyridinone (XIII) puis en faisant réagir le composé XIII avec un agent d'halogénéation minéral, de préférence par chauffage à reflux de la 2(1H)-pyridinone (XIII) avec l'oxychlorure de phosphore dans du diméthylformamide. Cette  
15 préparation en deux étapes du composé X est mieux illustrée ci-dessous dans les Exemples A-1 à A-8 et B-1 à B-9.

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

#### A. 3-NITRO-6-PY-2(1H)-PYRIDINONES

##### A-1. 3-Nitro-6-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone

20 A une solution chauffée à 78°C et contenant 413 g de 6-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone dans 1600 ml d'acide sulfurique concentré, on ajoute goutte à goutte en agitant, en environ 3 heures, un mélange contenant 320 ml d'acide  
25 nitrique à 90 % et 160 ml d'acide sulfurique concentré ; l'addition d'acide sulfurique se fait à une vitesse telle que l'on maintient la température de réaction à environ 75-  
30 90°C. Une heure après avoir achevé l'addition d'acide sulfurique, la température de réaction est tombée à 40°C et on poursuit l'agitation à cette température pendant une  
35 heure. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur de la glace. Au mélange, on ajoute de l'hydroxyde d'ammonium concentré jusqu'à un pH d'environ 6, avec davantage de glace. Puis on refroidit le mélange au réfrigérateur et on le laisse  
reposer pendant une nuit. On recueille le solide qui se sépare, on le lave successivement avec de l'eau, un peu  
d'éthanol et de l'éther, puis on le sèche sous vide à 55°C pendant une nuit et l'on obtient 277 g de 3-nitro-4-  
(pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, p.f. > 300°C.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple A-1 mais en utilisant à la place de la 6-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone une quantité équimolaire de la 6-PY-2(1H)-pyridinone appropriée, on voit que l'on peut obtenir les 3-5 nitro-6-PY-2(1H)pyridinones correspondantes des Exemples A-2 à A-8.

A-2. 3-Nitro-6-(3-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

A-3. 6-(2-Méthyl-4-pyridinyl)-3-nitro-2(1H)-pyridinone.

10 A-4. 6-(3-Méthyl-4-pyridinyl)-3-nitro-2(1H)-pyridinone.

A-5. 6-(2-Ethyl-4-pyridinyl)-3-nitro-2(1H)-pyridinone.

A-6. 6-(3-Ethyl-4-pyridinyl)-3-nitro-2(1H)-  
15 pyridinone.

A-7. 6-(2,6-Diméthyl-4-pyridinyl)-3-nitro-2(1H)-pyridinone.

A-8. 6-(3,5-Diméthyl-4-pyridinyl)-3-nitro-2(1H)-pyridinone.

20 B. 2-HALO-3-NITRO-6-PY-PYRIDINES

B-1. 2-Chloro-3-nitro-6-(4-pyridinyl)pyridine

On chauffe en agitant sur un bain de vapeur un mélange contenant 277 g de 3-nitro-6-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, 4400 ml de diméthylformamide et 470 ml d'oxy-  
25 chlorure de phosphore, pendant environ 40 minutes, période pendant laquelle la dissolution se produit. On laisse le mélange réactionnel refroidir puis on le verse dans 15 l d'un mélange de glace et d'eau. On neutralise la solution limpide résultante avec de l'hydroxyde d'ammonium concentré. On  
30 recueille le solide qui précipite, on le lave à l'eau, on le sèche à l'air puis on le triture avec six portions de 3 l de cyclohexane à l'ébullition, en recyclant le solvant après avoir recueilli par filtration le produit cristallin jaune de  
35 3-nitro-6-(4-pyridinyl)pyridine, p.f. 107-110°C.

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

dérivé 2-bromé correspondant de l'Exemple B-2.

B-2. 2-Bromo-3-nitro-6-(4-pyridinyl)pyridine.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple B-1 mais en utilisant à la place de la 3-nitro-6-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, une quantité équimolaire de la 3-nitro-6-PY-2(1H)-pyridinone appropriée, on voit que l'on peut obtenir les 2-chloro-3-nitro-6-PY-pyridines correspondantes des Exemples B-3 à B-9.

B-3. 2-Chloro-3-nitro-6-(3-pyridinyl)pyridine.

10 B-4. 2-Chloro-6-(2-méthyl-4-pyridinyl)-3-nitropyridine.

B-5. 2-Chloro-6-(3-méthyl-4-pyridinyl)-3-nitropyridine.

15 B-6. 2-Chloro-6-(2-éthyl-4-pyridinyl)-3-nitropyridine.

B-7. 2-Chloro-6-(3-éthyl-4-pyridinyl)-3-nitropyridine.

B-8. 2-Chloro-6-(2,6-diméthyl-4-pyridinyl)-3-nitropyridine.

20 B-9. 2-Chloro-6-(3,5-diméthyl-4-pyridinyl)-3-nitropyridine.

C. 2-RNH-3-NO<sub>2</sub>-6-PYRIDINES

C-1. 2-Amino-3-nitro-6-(4-pyridinyl)pyridine

On passe à l'autoclave à 60°C pendant 20 heures un 25 mélange contenant 120 g de 2-chloro-3-nitro-6-(4-pyridinyl)pyridine, 900 ml d'éthanol à 95 % et 510 ml d'hydroxyde d'ammonium concentré. On refroidit le mélange réactionnel et on recueille le solide qui se sépare, on le lave successivement avec de l'éthanol et de l'éther et on le sèche, ce qui 30 donne 102 g de 2-amino-3-nitro-6-(4-pyridinyl)pyridine, p.f. 216-218°C.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple C-1 mais en utilisant à la place de la 2-chloro-3-nitro-6-(4-pyridinyl)pyridine une quantité équimolaire de 2-chloro-35 3-nitro-6-PY-pyridine, on voit que l'on peut obtenir les 2-amino-3-nitro-6-PY-pyridines correspondantes des Exemples C-2 à C-8.

C-2. 2-Amino-3-nitro-6-(3-pyridinyl)pyridine.

- C-3. 2-Amino-6-(2-méthyl-4-pyridinyl)-3-nitro-pyridine.
- C-4. 2-Amino-6-(3-méthyl-4-pyridinyl)-3-nitro-pyridine.
- 5 C-5. 2-Amino-6-(2-éthyl-4-pyridinyl)-3-nitro-pyridine.
- C-6. 2-Amino-6-(3-éthyl-4-pyridinyl)-3-nitro-pyridine.
- C-7. 2-Amino-6-(2,6-diméthyl-4-pyridinyl)-3-nitro-  
10 pyridine.
- C-8. 2-Amino-6-(3,5-diméthyl-4-pyridinyl)-3-nitro-pyridine.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple C-1 mais en utilisant à la place de l'ammoniac une quantité  
15 équimolaire de l'amine appropriée de formule  $RNH_2$ , on voit que l'on peut obtenir les 2-RNH-3-nitro-6-(4-pyridinyl)-pyridines correspondantes des Exemples C-9 à C-18.

- C-9. 2-Méthylamino-3-nitro-6-(4-pyridinyl)-pyridine.
- 20 C-10. 2-Ethylamino-3-nitro-6-(4-pyridinyl)-pyridine.
- C-11. 2-Isopropylamino-3-nitro-6-(4-pyridinyl)-pyridine.
- C-12. 2-n-Butylamino-3-nitro-6-(4-pyridinyl)-  
25 pyridine.
- C-13. 2-n-Hexylamino-3-nitro-6-(4-pyridinyl)-pyridine.
- C-14. 2-(2-Hydroxyéthylamino)-3-nitro-6-(4-pyridinyl)pyridine.
- 30 C-15. 2-(2,3-Dihydroxypropylamino)-3-nitro-6-(4-pyridinyl)pyridine.
- C-16. 2-(2-Diméthylaminoéthylamino)-3-nitro-6-(4-pyridinyl)pyridine.
- C-17. 2-(2-Méthoxyéthylamino)-3-nitro-6-(4-  
35 pyridinyl)pyridine.
- C-18. 2-[2-(4-Morpholinyl)éthylamino]-3-nitro-6-(4-pyridinyl)pyridine.

D. 3-AMINO-2-RNH-6-PY-PYRIDINES

D-1. 2,3-Diamino-6-(4-pyridinyl)pyridine

On agite dans un appareil de Parr dans des conditions d'hydrogénation catalytique pendant environ une heure un mélange contenant 43,2 g de 2-amino-3-nitro-6-(4-pyridinyl)pyridine, 360 ml de diméthylformamide, 220 ml d'éthanol et 1 g de palladium sur charbon à 10 %. On filtre le mélange réactionnel et on concentre le filtrat sous vide jusqu'à un volume d'environ 150 ml et on refroidit. On recueille le solide qui se sépare et on le sèche, ce qui donne 20 g de 2,3-diamino-6-(4-pyridinyl)pyridine que l'on peut utiliser directement dans l'étape suivante sans autre purification. Dans un autre essai, on a recristallisé un échantillon dans l'éthanol en utilisant du charbon décolorant pour obtenir le produit, la 2,3-diamino-6-(4-pyridinyl)-pyridine, fondant à 252-254°C.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple D-1 et en utilisant à la place de la 2-amino-3-nitro-6-(4-pyridinyl)pyridine, une quantité équimolaire de la 2-amino-3-nitro-6-PY-pyridine appropriée, on voit que l'on peut obtenir les 2,3-diamino-6-PY-pyridines des Exemples D-2 à D-8.

D-2. 2,3-Diamino-6-(3-pyridinyl)pyridine.

D-3. 2,3-Diamino-6-(2-méthyl-4-pyridinyl)pyridine.

D-4. 2,3-Diamino-6-(3-méthyl-4-pyridinyl)pyridine.

D-5. 2,3-Diamino-6-(2-éthyl-4-pyridinyl)pyridine.

D-6. 2,3-Diamino-6-(3-éthyl-4-pyridinyl)pyridine.

D-7. 2,3-Diamino-6-(2,6-diméthyl-4-pyridinyl)-pyridine.

D-8. 2,3-Diamino-6-(3,5-diméthyl-4-pyridinyl)-pyridine.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple D-1 mais en utilisant à la place de la 2-amino-3-nitro-6-(4-pyridinyl)pyridine une quantité équimolaire de la 2-RNH-3-nitro-6-PY-pyridine appropriée, on voit que l'on peut obtenir les 3-amino-2-RNH-6-(4-pyridinyl)pyridines des Exemples D-9 à D-18.

D-9. 3-Amino-2-méthylamino-6-(4-pyridinyl)pyridine, p.f. 184-186°C.

D-10. 3-Amino-2-éthylamino-6-(4-pyridinyl)pyridine.

- D-11. 3-Amino-2-isopropylamino-6-(4-pyridinyl)-pyridine.
- D-12. 3-Amino-2-n-butylamino-6-(4-pyridinyl)-pyridine.
- 5 D-13. 3-Amino-2-n-hexylamino-6-(4-pyridinyl)-pyridine.
- D-14. 3-Amino-2-(2-hydroxyéthylamino)-6-(4-pyridinyl)pyridine, p.f. 208-210°C.
- D-15. 3-Amino-2-(2,3-dihydroxypropylamino)-6-  
10 (4-pyridinyl)pyridine.
- D-16. 3-Amino-2-(2-diméthylaminoéthylamino)-6-(4-pyridinyl)pyridine.
- D-17. 3-Amino-2-(2-méthoxyéthylamino)-6-(4-pyridinyl)pyridine.
- 15 D-18. 3-Amino-2-[2-(4-morpholinyl)éthylamino]-6-(4-pyridinyl)pyridine.

E. 1,3-DIHYDRO-3-R-5-PY-2H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE-2-ONES

- E-1. 1,3-Dihydro-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one
- 20 A une solution tiède (45°C) de 11,2 g de 2,3-diamino-6-(4-pyridinyl)pyridine dans 100 ml de diméthylformamide, on ajoute en agitant 10,5 g de 1,1'-dicarbonyldiimidazole. Un solide commence à se séparer au bout de quelques minutes. On agite le mélange réactionnel sans aucun  
25 chauffage externe pendant environ 40 minutes (température de 45°C, sans changement d'aspect après les dix premières minutes) puis on le chauffe à 80°C (pas de changement d'aspect). On recueille le solide qui se sépare, on le lave et on le triture avec de l'éthanol et on le sèche à 70°C  
30 sous vide, ce qui donne 11,3 g de 1,3-dihydro-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one, p.f. > 300°C.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple E-1 mais en utilisant à la place de la 2,3-diamino-6-(4-pyridinyl)pyridine une quantité équimolaire de la 2,3-diamino-  
35 6-PY-pyridine appropriée, on voit que l'on peut obtenir les 1,3-dihydro-5-PY-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-ones correspondantes des Exemples E-2 à E-8.

- E-2. 1,3-Dihydro-5-(3-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-

b]pyridine-2-one.

E-3. 1,3-Dihydro-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

E-4. 1,3-Dihydro-5-(3-méthyl-4-pyridinyl)-2H-5 imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

E-5. 1,3-Dihydro-5-(2-éthyl-4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

E-6. 1,3-Dihydro-5-(3-éthyl-4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

10 E-7. 1,3-Dihydro-5-(2,6-diméthyl-4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

E-8. 1,3-Dihydro-5-(3,5-diméthyl-4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple  
15 E-1 mais en utilisant à la place de la 2,3-diamino-6-(4-pyridinyl)pyridine une quantité équimolaire de la 2-RNH-3-amino-6-(4-pyridinyl)pyridine appropriée, on voit que l'on peut obtenir les 1,3-dihydro-3-R-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-ones correspondantes des Exemples E-9 à  
20 E-18.

E-9. 1,3-Dihydro-3-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one, p.f. 284-286°C.

E-10. 3-Ethyl-1,3-dihydro-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

25 E-11. 1,3-Dihydro-3-isopropyl-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

E-12. 3-n-Butyl-1,3-dihydro-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

E-13. 3-n-Hexyl-1,3-dihydro-5-(4-pyridinyl)-2H-30 imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

E-14. 1,3-Dihydro-3-(2-hydroxyéthyl)-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one, p.f. > 300°C.

E-15. 1,3-Dihydro-3-(2,3-dihydroxypropyl)-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

35 E-16. 1,3-Dihydro-3-(2-diméthylaminoéthyl)-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

E-17. 1,3-Dihydro-3-(2-méthoxyéthyl)-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

E-18. 1,3-Dihydro-3-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

F. 1,3-DIHYDRO-3-R-5-PY-2H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE-2-THIONES

F-1. 1,3-Dihydro-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-5 b]pyridine-2-thione

A une solution chaude (43°C) contenant 9,0 g de 2,3-diamino-6-(4-pyridinyl)pyridine dans 80 ml de diméthylformamide, on ajoute en agitant 10,3 g de 1,1'-thiocarbonyldiimidazole à 90 %, et la température monte à 63°C. Si on  
10 laisse la solution réactionnelle refroidir à environ 40°C, un solide commence à se séparer. On refroidit le mélange, on recueille le solide qui se sépare, on le lave à l'éther, on le triture avec un mélange froid éthanol-éther, on le lave à nouveau avec de l'éther et on le sèche. On broie jusqu'à  
15 une poudre le solide résultant et on le fait bouillir avec de l'éthanol pour chasser le diméthylformamide. On recueille alors le solide et on le sèche sous vide à 100°C, ce qui donne 9,7 g de 1,3-dihydro-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione, p.f. > 330°C.

20 En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple F-1 mais en utilisant à la place de la 2,3-diamino-6-(4-pyridinyl)pyridine une quantité équimolaire de la 2,3-diamino-6-PY-pyridine appropriée, on voit que l'on peut obtenir les 1,3-dihydro-5-PY-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-  
25 thiones des Exemples F-2 à F-8.

F-2. 1,3-Dihydro-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

F-3. 1,3-Dihydro-5-(3-méthyl-4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

30 F-4. 1,3-Dihydro-5-(2-éthyl-4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

F-5. 1,3-Dihydro-5-(3-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

F-6. 1,3-Dihydro-5-(3-éthyl-4-pyridinyl)-2H-  
35 imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

F-7. 1,3-Dihydro-5-(2,6-diméthyl-4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

F-8. 1,3-Dihydro-5-(3,5-diméthyl-4-pyridinyl)-2H-

imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple F-1 mais en utilisant à la place de la 2,3-diamino-6-(4-pyridinyl)pyridine une quantité équimolaire de la 3-amino-2-RNH-6-(4-pyridinyl)pyridine appropriée, on voit que l'on peut obtenir les 1,3-dihydro-3-R-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thiones des Exemples F-9 à F-18.

F-9. 1,3-Dihydro-3-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

10 F-10. 3-Ethyl-1,3-dihydro-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

F-11. 1,3-Dihydro-3-isopropyl-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

15 F-12. 3-n-Butyl-1,3-dihydro-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

F-13. 3-n-Hexyl-1,3-dihydro-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

F-14. 1,3-Dihydro-3-(2-hydroxyéthyl)-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

20 F-15. 1,3-Dihydro-3-(2,3-dihydroxypropyl)-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

F-16. 1,3-Dihydro-3-(2-diméthylaminoéthyl)-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

25 F-17. 1,3-Dihydro-3-(2-méthoxyéthyl)-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

F-18. 1,3-Dihydro-3-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione.

G. 1-R<sub>1</sub>-3-R<sub>3</sub>-6-PY-5-Q-2H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE-3-ONES

30 G-1. 1,3-Dihydro-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one

On chauffe à reflux pendant deux heures un mélange contenant 20 g de dichlorhydrate de 2,3-diamino-5-(4-pyridinyl)pyridine, 28 g d'urée et 200 ml de diméthyl-  
35 formamide puis on laisse reposer à la température ambiante pendant une nuit. On verse le mélange réactionnel sur un mélange de glace et d'eau et on recueille le solide résultant, on le lave avec de l'eau et on le sèche. On dissout le solide

dans 200 ml d'acide chlorhydrique 6N chaud, on traite la solution avec du charbon décolorant et on la filtre, et on verse le filtrat dans un litre d'éthanol rapidement agité. On refroidit le mélange résultant. On recueille le solide 5 qui se sépare, on le lave successivement avec de l'éthanol et de l'éther puis on le sèche. On recristallise ensuite le solide dans l'eau en utilisant du charbon décolorant, on le lave successivement avec de l'éthanol et de l'éther et on le sèche sous vide à 70°C, ce qui donne 6,5 g de chlorhydrate 10 de 1,3-dihydro-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one, p.f. > 300°C.

G-2. 1,3-Dihydro-3-méthyl-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one

On chauffe à reflux pendant deux heures un mélange 15 contenant 7 g de 3-amino-2-méthylamino-5-(4-pyridinyl)-pyridine, 6 g d'urée et 100 ml de diméthylformamide, on le refroidit puis on le verse sur un mélange de glace et d'eau. On recueille le solide séparé, on le lave avec de l'eau et on le sèche. On recristallise le solide deux fois dans le 20 diméthylformamide, on le lave successivement avec de l'éthanol et de l'éther et on le sèche sous vide à 70°C, ce qui donne 5 g de 1,3-dihydro-3-méthyl-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]-pyridine-2-one, p.f. > 300°C.

G-3. 3-Ethyl-1,3-dihydro-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one 25

On agite un mélange contenant 8,57 g de 3-amino-2-éthylamino-5-(4-pyridinyl)pyridine, 9,73 g de carbonyl-diimidazole et 200 ml de diméthylformamide, au bain-marie à 35°C pendant plus de 90 minutes, à la température ambiante 30 pendant une nuit puis on le chauffe à 80°C pendant 30 minutes. Au mélange, on ajoute 15 ml d'eau et on traite la solution avec du charbon décolorant et on la filtre. On concentre le filtrat sous vide pour chasser le liquide et on recristallise le résidu dans l'acétonitrile (volume final 35 de 140 ml) et on le sèche à 90°C dans une étuve sous vide pendant 16 heures, ce qui donne 5,15 g d'un solide vert foncé. 2,56 g supplémentaires de solide vert n'ont pas été dissous dans l'acétonitrile. On recristallise la portion de 5,15 g de solide vert dans 350 ml d'acétate d'éthyle et on

sèche à 90°C dans une étuve sous vide pendant 20 heures et l'on obtient, sous forme de prismes vert pâle, 4,01 g de 3-éthyl-1,3-dihydro-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one, p.f. 244-246°C. On recristallise également dans 150 ml d'acétate d'éthyle les 2,56 g initiaux de solide vert insoluble et on sèche à 90°C sous vide et l'on obtient 1,5 g supplémentaire de produit. On réunit les portions de 4,01 g et 1,5 g de produit et on les sèche dans une étuve sous vide à 100°C pendant plus de 60 heures, ce qui donne 5,38 g du produit, p.f. 244-246°C.

G-4. 1,3-Dihydro-3-(2-hydroxyéthyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one

On chauffe à reflux en agitant pendant plus de 20 heures un mélange contenant 9,04 g de 3-amino-2-(2-hydroxyéthylamino)-5-(4-pyridinyl)pyridine, 14,61 g d'urée et 300 ml de diméthylformamide et on distille le diméthylformamide sous vide. On met le résidu résultant en suspension dans de l'eau et on recueille le solide, on le recristallise dans l'alcool isopropylique (volume final 600 ml) et on le sèche à 90°C dans une étuve sous vide pendant plus de 16 heures, ce qui donne 7,84 g de produit et une seconde portion de 2,18 g après concentration du filtrat jusqu'à un volume de 100 ml. On réunit les portions de 7,84 g et 2,18 g de produit et on les recristallise dans le méthanol (volume final de 250 ml) et on les sèche dans une étuve sous vide à 90°C pendant plus de 16 heures, ce qui donne 6,54 g de produit. On mélange 6,50 g de ce produit avec 200 ml d'un mélange équimolaire de diphényle et d'éther diphénylique et on agite le mélange à reflux pendant 90 minutes et on le refroidit partiellement. On dilue la suspension résultante avec du n-hexane, on recueille le solide jaune-brun et on le réunit avec 0,95 g de produit préparé dans un autre essai par le même mode opératoire, et on recristallise dans le méthanol (volume final de 100 ml) les solides réunis et on les sèche à 90°C dans une étuve sous vide pendant plus de 60 heures, pour obtenir sous forme de prismes brun clair, 4,26 g de 1,3-dihydro-3-(2-hydroxyéthyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one, p.f. 283-284°C. Puis on dissout le produit dans 150 ml de diméthylformamide et on traite la solution par un léger

excès d'acide chlorhydrique dans l'éthanol, on dilue le mélange avec de l'éther, on recueille le solide résultant, on le sèche dans une étuve sous vide à 85°C pendant plus de 60 heures et l'on obtient, sous forme d'un solide jaune-brun, 5 4,44 g de monochlorhydrate hémihydraté de 1,3-dihydro-3-(2-hydroxyéthyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo-[4,5-b]pyridine-2-one, p.f. 297-299°C avec décomposition.

G-5. 1,3-Dihydro-3-(2-diméthylaminoéthyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one

10 On agite au bain-marie à 35-40°C pendant plus de deux heures puis à 70-75°C pendant plus de deux heures un mélange contenant 6,67 g de 3-amino-2-(2-diméthylaminoéthyl-amino)-5-(4-pyridinyl)pyridine, 6,30 g de carbonyldiimidazole et 150 ml de diméthylformamide. Au mélange réactionnel, on 15 ajoute 10 ml d'eau et on distille les solvants sous vide. On cristallise l'huile brune résiduelle dans l'acétonitrile (volume final de 50 ml) et on sèche dans une étuve sous vide à 83°C pendant 16 heures, ce qui donne 6,41 g de produit. On recristallise le produit une deuxième fois dans l'acétonitrile 20 (volume final de 125 ml) et on le sèche comme précédemment, ce qui donne 5,72 g d'un solide blanc, la 1,3-dihydro-3-(2-diméthylaminoéthyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one, p.f. 182-184°C sous forme de la base libre et 220,5-222°C sous forme de son dichlorhydrate.

25 G-6. 1,3-Dihydro-3-(3-diméthylaminopropyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one

On obtient 7,53 g de ce produit, p.f. 188-191°C, en suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple G-5 et en utilisant 14,72 g de 3-amino-2-(3-diméthylaminopropyl- 30 amino)-5-(4-pyridinyl)pyridine, 13,13 g de carbonyldiimidazole et 300 ml de diméthylformamide.

G-7. 1,3-Dihydro-3-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one

On agite à 35°C pendant plus d'une heure un mélange 35 contenant 15,11 g de 3-amino-2-[2-(4-morpholinyl)éthylamino]-5-(4-pyridinyl)pyridine, 12,28 g de carbonyldiimidazole et 300 ml de diméthylformamide puis on agite à la température ambiante pendant 16 heures. On agite la suspension résultante

en chauffant à 75°C pendant plus de 75 minutes. A la solution refroidie, on ajoute une autre portion de 8,11 g de carbonyldiimidazole et on agite le mélange résultant à environ 35°C pendant deux heures et demie, on chauffe à 5 environ 75°C pendant 45 minutes et on ajoute au mélange réactionnel 15 ml d'eau. On distille l'eau et le diméthylformamide sous vide et on lave le matériau huileux résultant avec du n-hexane, ce qui provoque la cristallisation. Puis on recristallise le matériau cristallin dans 160 ml d'acéto-  
10 nitrile et on sèche à 90°C dans une étuve sous vide pendant 18 heures, ce qui donne 11,55 g de 1,3-dihydro-3-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one, p.f. 186-190°C.

G-8. 1,3-Dihydro-1-méthyl-6-(4-pyridinyl)-2H-  
15 imidazo[4,5-b]pyridine-2-one

On agite à la température ambiante pendant 90 minutes, sans qu'ait lieu aucune réaction apparente, un mélange contenant 4 g de 2-amino-3-méthylamino-5-(4-pyridinyl)-pyridine, 3,25 g de carbonyldiimidazole et 100 ml de diméthyl-  
20 formamide. Puis on chauffe le mélange réactionnel en agitant sur un bain de vapeur pendant 4 heures et on le laisse reposer pendant une nuit à la température ambiante. On distille le solvant sous vide et on traite le solide résiduel avec de l'eau, on le recueille par filtration, on le lave à  
25 l'eau et on le sèche. On dissout le solide dans de l'acide chlorhydrique 6N et on distille sous vide l'excès d'acide aqueux. On recristallise le résidu restant deux fois dans du méthanol en utilisant du charbon décolorant, on le lave successivement avec de l'éthanol et de l'éther et on le sèche  
30 sous vide à 70°C. On dissout dans l'eau le chlorhydrate résultant du produit, on alcalinise faiblement la solution aqueuse avec du bicarbonate de potassium aqueux à 10 % et on refroidit le mélange. On recueille le solide, on le lave avec de l'eau et on le sèche sous vide à 70°C, on le recristallise  
35 dans de l'acétonitrile éthanolique à 50 % et on refroidit le mélange pendant une nuit dans de la glace. On recueille le solide, on le lave avec de l'éther et on le sèche sous vide à 70°C, ce qui donne 2 g de 1,3-dihydro-1-

méthyl-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one,  
p.f. 195-198°C.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple G-2 mais en utilisant à la place de la 3-amino-2-méthylamino-5-(4-pyridinyl)pyridine une quantité équimolaire de la 3-amino-2-R<sub>3</sub>NH-5-PY-6-Q-pyridine appropriée, on voit que l'on peut obtenir les 1,3-dihydro-3-R<sub>3</sub>-6-PY-5-Q-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-ones des Exemples G-9 à G-26.

G-9. 1,3-Dihydro-3-n-propyl-6-(3-pyridinyl)-  
10 2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-10. 1,3-Dihydro-3-isopropyl-6-(2-méthyl-5-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-11. 3-n-Butyl-1,3-dihydro-6-(5-méthyl-3-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

15 G-12. 3-n-Amyl-1,3-dihydro-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-13. 1,3-Dihydro-3-n-hexyl-6-(3-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-14. 1,3-Dihydro-5-méthyl-6-(4-pyridinyl)-2H-  
20 imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-15. 1,3-Dihydro-5-n-propyl-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-16. 1,3-Dihydro-5-isopropyl-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

25 G-17. 1,3-Dihydro-5-n-butyl-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-18. 1,3-Dihydro-5-isobutyl-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-19. 1,3-Dihydro-6-(4-pyridinyl)-5-t-butyl-2H-  
30 imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-20. 1,3-Dihydro-5-n-pentyl-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-21. 1,3-Dihydro-3-(2-éthoxyéthyl)-5-éthyl-6-(2-méthyl-4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

35 G-22. 5-Ethyl-1,3-dihydro-3-(2-méthoxyéthyl)-6-(3-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-23. 1,3-Dihydro-3-(3-méthoxypropyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-24. 1,3-Dihydro-3-(2-hydroxyéthyl)-5-méthyl-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-25. 1,3-Dihydro-3-(3-hydroxypropyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one, p.f. 235-238°C.

5 G-26. 1,3-Dihydro-3-(2,3-dihydroxypropyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple G-8 mais en utilisant à la place de la 2-amino-3-méthylamino-5-(4-pyridinyl)pyridine une quantité équimolaire de la 2-  
10 amino-3-R<sub>1</sub>-NH-5-PY-6-Q-pyridine appropriée, on voit que l'on peut obtenir les 1,3-dihydro-1-R<sub>1</sub>-6-PY-5-Q-2H-imidazo[4,5-b]-pyridine-2-ones des Exemples G-27 à G-40.

G-27. 1-Ethyl-1,3-dihydro-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

15 G-28. 1,3-Dihydro-1-n-propyl-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-29. 1,3-Dihydro-1-isopropyl-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

20 G-30. 1-n-Butyl-1,3-dihydro-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-31. 1,3-Dihydro-1-(2-hydroxyéthyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-32. 1,3-Dihydro-1-(2,3-dihydroxypropyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

25 G-33. 1,3-Dihydro-1-(3-méthoxypropyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one. ••

G-34. 1,3-Dihydro-1-(2-éthoxyéthyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

30 G-35. 1,3-Dihydro-1-(2-diméthylaminoéthyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-36. 1,3-Dihydro-1-(3-diéthylaminopropyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

G-37. 1,3-Dihydro-1-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one.

35 G-38. 1,3-Dihydro-3-(2-méthoxyéthyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one, p.f. 203-206°C.

G-39. 1,3-Dihydro-3-(4-hydroxybutyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one, p.f. 222-223°C.

G-40. 1,3-Dihydro-3-(2-hydroxypropyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one, p.f. 300-305°C sous forme du monochlorhydrate hémihydraté.

H. 1,3-DIHYDRO-1-R<sub>1</sub>-3-R<sub>3</sub>-6-PY-5-Q-2H-IMIDAZO-  
5 [4,5-b]PYRIDINE-3-THIONES

H-1. 1,3-Dihydro-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione

A un mélange contenant 18 g de dichlorhydrate de 2,3-diamino-5-(4-pyridinyl)pyridine, 180 ml d'éthanol et  
10 80 ml d'eau, on ajoute 25 ml d'une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de potassium et, à ce mélange, on ajoute 18 g d'éthylxanthate de potassium. On chauffe le mélange réactionnel résultant à reflux pendant 5 heures puis on le refroidit. On distille l'excès de solvants et on dissout le  
15 résidu dans de l'eau. On neutralise la solution aqueuse avec de l'acide acétique, on recueille le précipité résultant et on le sèche sous vide à 70°C. On combine ce produit avec une autre portion de 1 g obtenue dans un essai sur une plus petite échelle et on dissout le matériau réuni dans de  
20 l'acide chlorhydrique 6N et on traite la solution acide par du méthanol, avant de refroidir le mélange résultant. On recueille le solide qui se sépare, on le lave avec du méthanol et on le sèche sous vide à 70°C. On recristallise ce solide deux fois dans du méthanol aqueux à 50 %, la deuxième fois en  
25 utilisant du charbon décolorant, on le lave successivement avec du méthanol et de l'éther et on le sèche sous vide à 70°C, ce qui donne 7,5 g de chlorhydrate de 1,3-dihydro-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione, p.f. > 300°C.

H-2. 1,3-Dihydro-3-méthyl-6-(4-pyridinyl)-2H-  
30 imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione

On chauffe à reflux pendant 12 heures un mélange contenant 10 g de 3-amino-2-méthylamino-5-(4-pyridinyl)-pyridine, 13 g d'éthylxanthate de potassium, 100 ml d'éthanol et 50 ml d'eau puis on le laisse reposer pendant une nuit à  
35 la température ambiante. On ajoute 13 g supplémentaires d'éthylxanthate de potassium et on poursuit le reflux pendant 14 heures supplémentaires. On distille le solvant et l'excès de réactifs sous vide et on dissout le résidu dans de l'eau

et on neutralise la solution aqueuse avec de l'acide acétique. On recueille le solide résultant, on le recristallise deux fois dans le diméthylformamide, on le lave successivement avec de l'éthanol et de l'éther et on le sèche sous vide à 70°C. On dissout le produit partiellement hydraté dans une solution aqueuse 1N d'hydroxyde de potassium et on filtre le mélange sur terre de diatomées. On neutralise le filtrat avec de l'acide acétique, on recueille le solide, on le lave avec de l'eau et on le sèche dans une étuve sous vide à 80°C pendant la fin de semaine (trois jours) ce qui donne 8,5 g de 1,3-dihydro-3-méthyl-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione hydratée (3:1), p.f. > 300°C.

Dans l'essai suivant, le même composé est obtenu sous forme de son hémihydrate : on chauffe à reflux en agitant pendant une nuit (environ 15 heures) un mélange contenant 58,2 g de 3-amino-2-méthylamino-5-(4-pyridinyl)pyridine, 93,2 g d'éthylxanthate de potassium, 580 ml d'éthanol et 200 ml d'eau. On ajoute 90 g supplémentaires d'éthylxanthate de potassium et on chauffe le mélange réactionnel à reflux en agitant pendant 15 heures supplémentaires puis on le concentre à siccité. On dissout le résidu dans de l'eau et on neutralise la solution aqueuse avec de l'acide acétique. On recueille le solide, on le lave avec de l'eau, on le recristallise deux fois dans le diméthylformamide, on le sèche dans une étuve sous vide à 60°C pendant une nuit et l'on obtient 50 g d'une poudre jaune. On délaie la poudre jaune avec 400 ml d'eau et on alcalinise le mélange aqueux avec une solution aqueuse à 35 % d'hydroxyde de sodium. On acidifie la solution résultante avec de l'acide acétique, on recueille le précipité, on le lave avec de l'eau et on le sèche dans une étuve sous vide à 60°C pendant une nuit et l'on obtient, sous forme d'une poudre jaune pâle, 47 g de 1,3-dihydro-3-méthyl-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione hémihydratée, p.f. > 300°C.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple H-2 mais en utilisant à la place de la 3-amino-2-méthylamino-5-(4-pyridinyl)pyridine une quantité équimolaire de la 2-R<sub>3</sub>NH-

3-R<sub>1</sub>NH-5-PY-6-Q-pyridine correspondante, on voit que l'on peut obtenir les 1,3-dihydro-1-R<sub>1</sub>-3-R<sub>3</sub>-6-PY-5-Q-2H-imidazo [4,5-b ]-pyridine-3-thiones des Exemples H-3 à H-11.

H-3. 1,3-Dihydro-1-méthyl-6-(4-pyridinyl)-2H-5 imidazo [4,5-b ]pyridine-2-thione.

H-4. 1-Ethyl-1,3-dihydro-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo [4,5-b ]pyridine-2-thione.

H-5. 3-Ethyl-1,3-dihydro-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo [4,5-b ]pyridine-2-thione.

10 H-6. 1,3-Dihydro-3-(2-hydroxyéthyl)-(4-pyridinyl)-2H-imidazo [4,5-b ]pyridine-2-thione.

H-7. 1,3-Dihydro-1-(2-hydroxyéthyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo [4,5-b ]pyridine-2-thione.

15 H-8. 1,3-Dihydro-3-(2,3-dihydroxypropyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo [4,5-b ]pyridine-2-thione.

H-9. 1,3-Dihydro-3-(2-méthoxyéthyl)-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo [4,5-b ]pyridine-2-thione.

H-10. 1,3-Dihydro-3,5-diméthyl-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo [4,5-b ]pyridine-2-thione.

20 H-11. 1,3-Dihydro-3-(2-hydroxyéthyl)-5-méthyl-6-(4-pyridinyl)-2H-imidazo [4,5-b ]pyridine-2-thione.

L'utilité des composés de formule I ou de leurs sels comme agents cardiotoniques est démontrée par leur efficacité dans des modes opératoires d'essais pharmacologiques classiques, par exemple en ce qu'ils provoquent une augmentation significative de la force de contraction des oreillettes et muscles papillaires isolés de chat et/ou en ce qu'ils provoquent une augmentation significative de la force de contraction cardiaque chez le chien anesthésié, avec de faibles changements ou des changements minimaux de la vitesse du coeur et de la pression sanguine. Des descriptions détaillées de ces modes opératoires d'essai se trouvent dans le brevet des E.U.A. N° 4.072.746.

35 Quand on les essaie par le mode opératoire susmentionné sur oreillettes et muscles papillaires isolés de chat, on trouve que les composés de formule I ou leurs sels d'addition d'acides, à des doses de 1, 3, 10, 30, 100 et/ou 300 µg/ml, provoquent des augmentations significatives,

c'est-à-dire supérieures à 25 %, de la force des muscles papillaires et des augmentations significatives, c'est-à-dire supérieures à 25 %, de la force de l'oreillette droite, tout en provoquant un pourcentage d'augmentation inférieur 5 (environ un tiers ou moins du pourcentage d'augmentation de la force de l'oreillette droite ou de la force du muscle papillaire) de la vitesse de l'oreillette droite. Par exemple, quand on les essaie aux doses indiquées par ce mode opératoire, on trouve que les composés préférés suivants de 10 formule I où Q' est PY donnent des augmentations de 70 % et plus de la force du muscle papillaire et/ou de la force de l'oreillette droite : composés des Exemples G-1, G-2, G-3, G-4, G-5, G-7, G-8, G-40, H-1 et H-2.

Quand on les essaie par le mode opératoire sur le 15 chien anesthésié, on trouve que les composés de formule I où Q' est PY ou leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, à des doses de 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 et/ou 10 mg/kg administrées par voie intraveineuse, provoquent des augmentations significatives, c'est-à-dire de 25 % ou plus, 20 de la force de contraction cardiaque ou contractilité cardiaque, avec des changements inférieurs de la vitesse du coeur et de la tension sanguine. Par exemple, quand on les essaie à ces doses par ce mode opératoire, on trouve que les composés préférés suivants provoquent des augmentations de 25 70 % et plus de la force de contraction et des changements inférieurs de la vitesse du coeur et de la pression sanguine : composés des Exemples G-1, G-2, G-3, G-4, G-5, H-1 et H-2. Quand on l'essaie par voie orale chez le chien non anesthésié à des doses de 1,0, 3,0 et 10,0 mg/kg, on trouve que le 30 composé de l'Exemple G-4 provoque des augmentations de la force de contraction cardiaque de 30, 54 et 104 % respectivement, tout en provoquant des augmentations correspondantes de la vitesse du coeur de 9, 19 et 31 % et des modifications de la pression sanguine diastolique de 35 + 4 %, - 6 % et - 1 % respectivement.

Quand on les essaie par le mode opératoire sur oreillettes et muscles papillaires isolés de chat, on trouve que les composés de formule I où Q est PY ou leurs sels, à

des doses de 10 et 30 µg/ml, provoquent une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force du muscle papillaire et une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force de l'oreillette droite, tout en provoquant un pourcentage d'augmentation inférieur (environ un tiers ou moins du pourcentage d'augmentation de la force de l'oreillette droite ou de la force du muscle papillaire) de la vitesse de l'oreillette droite. Par exemple, quand on l'essaie à 10 et 30 µg/ml par ce mode opératoire, on trouve que la 1,3-dihydro-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one donne des pourcentages d'augmentation de la force du muscle papillaire, de la force de l'oreillette droite et de la vitesse de l'oreillette droite de 45 %, 65 % et 14 % ; et 66 %, 153 % et 26 % respectivement. De même, quand on l'essaie à 3, 10 et 30 µg/ml par ce mode opératoire, on trouve que la 1,3-dihydro-5-(4-pyridinyl)-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione provoque des augmentations respectives de la force du muscle papillaire, de la force de l'oreillette droite et de la vitesse de l'oreillette droite de : 27 %, 16 % et 0 % ; 66 %, 40 % et 16 % ; et 174 %, 73 % et 29 %.

Quand on les essaie par d'autres modes opératoires d'essais pharmacologiques classiques, on trouve que certains composés de formule I où Q' est PY et leurs sels ont des activités anti-hypertension et/ou de bronchodilatateur. Par exemple, on a trouvé que les composés des Exemples G-1 et G-2 présentent des valeurs  $AHD_{40}$  par voie orale de 40 et 30 mg/kg quand on les teste chez les rats hypertendus spontanés ; de même, on trouve que les composés des Exemples G-4 et G-5 ont de faibles activités anti-hypertension ( $AHD_{40}$  de 50 mg/kg par voie orale) quand on les essaie par ce mode opératoire. Quand on les essaie par voie orale à 100 mg/kg, on trouve que les composés des Exemples G-1, G-2 et G-3 ont une activité de bronchodilatateur en ce qu'ils inhibent la bronchoconstriction induite par l'histamine, l'acétylcholine ou l'immuno-complexe chez les cobayes.

La composition cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque comprend un support pharmaceutique-

ment acceptable et, comme principe actif, le composé  
cardiotonique de formule I ou un de ses sels d'addition  
d'acides pharmaceutiquement acceptables. On peut augmenter  
la contractilité cardiaque chez un patient nécessitant un tel  
5 traitement en administrant à ce patient une quantité effective  
d'un composé cardiotonique de formule I ou d'un de ses sels  
d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables. Dans la  
pratique clinique, le composé ou son sel seront normalement  
administrés par voie orale ou parentérale sous une grande  
10 variété de formes posologiques.

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

20 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  
25 diluants inertes, de telles compositions peuvent également  
contenir des adjuvants, comme des agents mouillants et des  
agents de mise en suspension, et des agents édulcorants,  
aromatisants, parfumants et de conservation. Selon l'invention,  
les compositions pour l'administration par voie orale  
30 comprennent également les capsules de matériau absorbable,  
comme la gélatine, contenant le composé actif avec ou sans  
addition de diluants ou excipients.

Les préparations selon l'invention destinées à  
l'administration par voie parentérale comprennent les  
35 solutions, suspensions et émulsions aqueuses, aqueuses-  
organiques et organiques stériles. Des exemples de solvants  
organiques ou de milieux de mise en suspension sont le  
propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, les huiles végétales

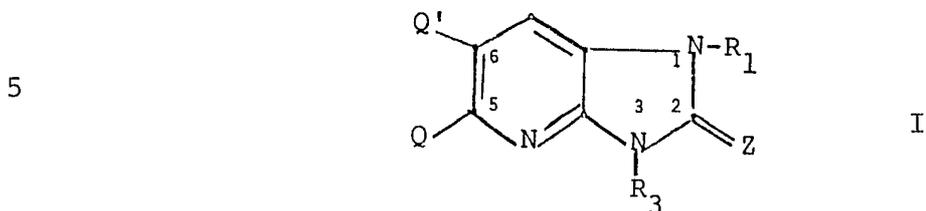
comme l'huile d'olive, et les esters organiques injectables comme l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants comme des agents stabilisants, des agents de conservation, des agents mouillants, des agents 5 émulsifiants et des agents de mise en dispersion.

On peut les stériliser, par exemple par filtration sur un filtre retenant les bactéries, par incorporation d'agents stérilisants dans les compositions, par irradiation ou par chauffage. On peut également les fabriquer sous forme 10 de compositions solides stériles que l'on peut dissoudre dans de l'eau stérile ou dans tout autre milieu injectable stérile, immédiatement avant leur utilisation.

Les pourcentages de composé actif dans ladite composition destinée à augmenter la contractilité cardiaque 15 peuvent varier de façon à permettre d'obtenir une dose appropriée. La dose administrée à un patient particulier varie selon le jugement du médecin en utilisant comme critères la voie d'administration, la durée du traitement, la taille et l'état du patient, la puissance du composé 20 actif et la réaction du patient. Une dose efficace de composé actif ne peut donc être déterminée que par le médecin en considérant tous ces critères et en utilisant son meilleur jugement sur le comportement du patient.

REVENDEICATIONS

## 1. Composé de formule I



où Z est O ou S, Q' est PY et Q est un atome d'hydrogène ou  
 10 un groupement alkyle inférieur ou bien Q est PY et Q' est un  
 atome d'hydrogène, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> sont chacun un atome d'hydrogène  
 ou un groupement alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur,  
 2,3-dihydroxypropyle, alcoxyalkyle inférieur ou Y-NB où Y  
 est un groupement alkylène inférieur ayant au moins deux  
 15 atomes de carbone entre ses liaisons de raccordement et NB  
 est un groupement di-(alkyl inférieur)amino ou 4-morpholinyle,  
 au moins l'un de R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> étant un atome d'hydrogène mais,  
 au cas où Q est PY, R<sub>1</sub> est seulement un atome d'hydrogène,  
 et PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-  
 20 pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur,  
 ou un de ses sels d'addition d'acides.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé  
 en ce que Q' est PY et Q est un atome d'hydrogène ou un  
 groupement méthyle ou éthyle.

25 3. Composé selon la revendication 2, caractérisé  
 en ce que R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène quand R<sub>1</sub> est un  
 groupement méthyle, éthyle ou 2-hydroxyéthyle.

4. Composé selon la revendication 2, caractérisé  
 en ce que R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène quand R<sub>3</sub> est un  
 30 groupement méthyle, éthyle ou 2-hydroxyéthyle.

5. Composé selon la revendication 2, caractérisé  
 en ce que R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène, R<sub>3</sub> est un groupement  
 2-hydroxyéthyle, PY est un groupement 4-pyridinyle et Q est  
 un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle ou éthyle.

35 6. 1,3-Dihydro-3-(2-hydroxyéthyl)-6-(4-pyridinyl)-  
 2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-one ou un de ses sels d'addition  
 d'acides pharmaceutiquement acceptables.

7. Composé selon la revendication 1, où Q est PY

et  $R_3$  est un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, éthyle ou 2-hydroxyéthyle.

8. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une 2-  
5  $R_3NH-3-R_1NH-5-Q'-6-Q$ -pyridine avec l'urée ou le carbonyl-  
diimidazole pour obtenir le composé de formule I où Z est  
O, ou avec un xanthate de métal alcalin, la thiourée ou le  
thiocarbonyldiimidazole pour obtenir le composé de formule  
I où Z est S et, si on le désire, on transforme la base libre  
10 obtenue en un de ses sels d'addition d'acides.

9. Composition cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque, caractérisée en ce qu'elle comprend un support inerte acceptable sur le plan pharmaceutique et, comme principe actif, une quantité  
15 efficace d'un composé cardiotonique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, utilisé pour augmenter la contractilité cardiaque chez un patient nécessitant un tel traitement.