

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

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

**2 459 240**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

⑪ **N° 79 15974**

⑤4 Aminopipéridines anorexigènes, procédé pour leur préparation, intermédiaires dans ledit procédé et médicaments qui les contiennent.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 D 401/04; A 61 K 31/445.

②2 Date de dépôt..... 21 juin 1979, à 16 h 5 mn.

③3 ③2 ③1 Priorité revendiquée :

④1 Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 2 du 9-1-1981.

⑦1 Déposant : Société anonyme dite : CM INDUSTRIES, société anonyme, résidant en France.

⑦2 Invention de : Dino Nisato et Paolo Carminati.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

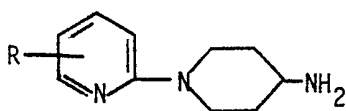
⑦4 Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,  
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

2° demande divisionnaire déposée le 17 octobre 1979, n° 79 25824.

1.

La présente invention concerne de nouvelles amino  
 pipéridines ayant une activité anorexigène, un procédé pour  
 leur préparation, de nouveaux intermédiaires utilisés dans  
 ledit procédé, ainsi que des médicaments contenant ces amino  
 5 pipéridines en tant que principes actifs.

Plus particulièrement, la présente invention se réfère  
 à des 4-amino-1-(2-pyridyl)pipéridines de formule générale



I

dans laquelle R représente de l'hydrogène; un halogène; un groupe  
 méthyle; un groupe trifluorométhyle; un groupe alkoxy inférieur;  
 un groupe trifluorométhoxy; un groupe 2,2,2-trifluoroéthoxy; un  
 groupe alkylthio inférieur; un groupe trifluorométhylthio; un  
 15 groupe phénoxy; un groupe phénoxy substitué par un halogène, un  
 groupe trifluorométhyle, un alkyle inférieur, un alkoxy inférieur,  
 un alkylthio inférieur ou un groupe cyano; un groupe phénylthio;  
 ou un groupe phénylthio substitué dans le noyau phényle par un  
 atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un alkyle inférieur,  
 20 un alkoxy inférieur, un alkylthio inférieur ou un groupe cyano;

## 2.

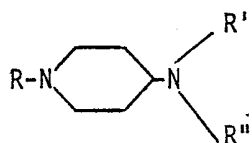
ainsi qu'à leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Les termes "alkyle inférieur", "alkoxy inférieur" et "alkylthio inférieur", tels qu'utilisés ici, désignent des groupes contenant le résidu d'un hydrocarbure aliphatique saturé contenant 1 à 3 atomes de carbone, à savoir méthyle, éthyle, propyle et isopropyle.

Le terme "halogène", indique l'un des quatre halogènes communs, le fluore, le chlore et le brome étant particulièrement préférés.

Les sels pharmaceutiquement acceptables des 4-amino-1-(2-pyridyl)pipéridines de la présente invention comprennent les sels non-toxiques dérivés d'acides minérales ou organiques, salifiant une ou bien les deux fonctions basiques présentes dans la molécule des composés de formule I ci-dessus, tels que les chlorhydrates, les bromhydrates, les succinates, les tartrates, les citrates, les fumarates, les maléates, les pamoates, les napsylates, les mésylates, les tosylates.

Le brevet allemand 738.495 décrit un procédé pour la préparation de 4-aminopipéridines ayant la formule générale suivante



II

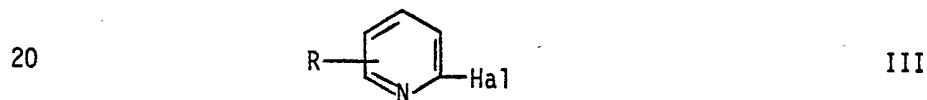
dans laquelle R représente un groupe aliphatique, aromatique, alicyclique ou hétérocyclique et R' et R'' représentent de l'hydrogène ou des groupes alkyle.

Les composés de formule II sont censés servir à des buts thérapeutiques; ils montrent des propriétés spasmolytiques. Ledit brevet décrit la 8'-[4-(diméthylamino)pipéridyl]quinoléine, mais il ne cite aucune aminopipéridine directement liée à un noyau hétérocycle, en particulier à une pyridine.

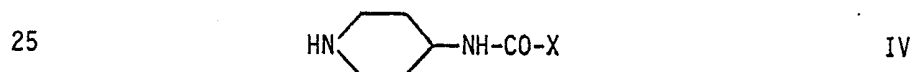
On a maintenant trouvé que les nouvelles aminopipéridines de formule I possèdent une activité anorexigène remarquable et qu'elles peuvent donc être utilisées pour le traitement de l'obésité.

On a aussi trouvé que l'activité anorexigène des nouvelles aminopipéridines de formule I est sélective et ne comporte donc pas d'effets secondaires au niveau du système nerveux central. En particulier, les nouveaux composés de la présente invention agissent sur le système sérotoninergique central sans effet sur le système dopaminergique et avec une action modérée sur le système noradrénér-  
gique.

Selon la présente invention, les nouvelles 4-amino-1-(2-pyridyl)pipéridines sont préparées en faisant réagir une 2-halo pyridine de formule

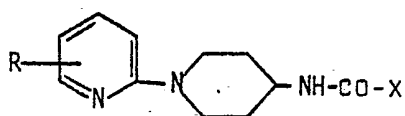


dans laquelle R a la signification donnée ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, avec une aminopipéridine bloquée de formule



dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et en hydrolysant ensuite la 4-amino-1-(2-pyridyl)pipéridine N-substituée ainsi obtenue de formule

5



V

dans laquelle R et X ont les significations données ci-dessus, dans des conditions acides ou basiques.

La 4-acétamidopipéridine (formule IV, X=méthyle) représente la 4-aminopipéridine bloquée préférée.

10

La réaction de la 2-halopyridine de formule III avec la 4-aminopipéridine bloquée est conduite dans un solvant organique tel qu'un alcool, n-butanol, n-pentanol ou n-hexanol de préférence, diméthylformamide, diméthylsulfoxyde, sulfolane, acétonitrile, pyridine et

similaires, à une température entre 50 et 200°C en présence d'un agent de condensation alcalin, tel qu'un hydroxyde, un carbonate ou un bicarbonate alcalin. Après 20 à 120 heures, la réaction est complète et la 4-amino-1-(2-pyridyl)pipéridine N-substituée de formule V ainsi obtenue est isolée selon les techniques habituelles.

15

20

Pour accélérer la réaction il peut être opportun d'opérer en présence d'un catalyseur, par exemple en présence de cuivre.

Les 4-amino-1-(2-pyridyl)pipéridines N-substituées de formule V sont des produits intermédiaires nouveaux qui constituent un des aspects de la présente invention.

25

Le déblocage du groupe amino substitué est effectué

5.

suivant les techniques d'hydrolyse acide ou basique bien connues.

L'hydrolyse acide est effectuée, par exemple, en chauffant la 4-amino-1-(2-pyridyl)pipéridine bloquée de formule V dans une solution aqueuse d'un acide minérale ou organique, acide chlorhydrique de préférence, et la 4-amino-1-(2-pyridyl)pipéridine de formule I est isolée selon des techniques conventionnelles.

L'hydrolyse en milieu basique est effectuée par traitement du composé de formule V avec une base minérale, hydroxyde de sodium de préférence. A la fin de l'hydrolyse, la 4-amino-1-(2-pyridyl)pipéridine est isolée et/ou transformée dans ses sels d'addition par traitement avec une solution aqueuse, hydroalcoolique ou dans un solvant organique de l'acide salifiant.

Les 4-aminopipéridines bloquées de formule IV employées comme produits de départ peuvent être préparées selon des méthodes connues en littérature, par exemple par réduction catalytique des 1-benzyl-4-aminopipéridines bloquées correspondantes ou par réduction des 4-aminopyridines bloquées correspondantes.

La 4-acétamidopipéridine, produit de départ préférentiel, est décrite dans le brevet US 3.124.586.

Les nouvelles 4-amino-1-(2-pyridyl)pipéridines de la présente invention et leurs sels montrent une activité anorexigène remarquable et sélective sans donner aucune action du type amphétaminique. La sélectivité de leur action est démontrée par la manque d'activités pharmacologiques secondaires, telles que l'activité sédatrice ou excitante et l'action inhibitrice de l'activité locomotrice.

## 6.

Les composés de la présente invention ne montrent pas d'action spasmolytique ni d'effets secondaires cardiovasculaires indésirables.

5 Les composés de formule I ci-dessus, dans laquelle le substituant R est dans la position 6 du noyau de la pyridine sont particulièrement préférés.

Par rapport à leur degré d'activité, les 4-amino-1-(2-pyridyl)pipéridines de la présente invention sont peu toxiques et présentent un bon index thérapeutique. Dans le tableau I  
10 ci-dessous, la toxicité aiguë est exprimée sous forme de "zone de mortalité". On a utilisé 6 lots de souris males de 20 g environ, auxquelles les composés de la présente invention, dissous ou suspendus dans de la carboxyméthylcellulose, ont été injectés par  
15 voie intrapéritonéale à au moins quatre doses pour chaque lot d'animaux. Les animaux ont été observés pendant 48 heures après le traitement et le nombre des animaux décédés, ainsi que le type de mort, ont été enregistrés. La "zone de mortalité" est représentée par les doses auxquelles on observe la mortalité la plus basse (au moins 1 mort) et la plus élevée.

20 L'activité anorexigène a été évaluée par la méthode de la prise de nourriture chez le rat. On a utilisé des rats femelles de 200 g entraînés pendant 10 jours à manger durant une période de 4 heures et sélectionnés au huitième jour. Au bout du dixième jour, les animaux randomisés ont été divisés en un "groupe contrôle",  
25 traité par le seul véhicule, et en plusieurs "groupes traités". Le

7.

traitement a été effectué par voie intrapéritonéale 30 minutes avant la présentation de la nourriture et, ensuite, on a mesuré la quantité de nourriture consommée au cours de la première heure. Les données reportées dans le tableau I indiquent le pourcentage d'inhibition de la prise de nourriture des animaux traités par des composés représentatifs de la présente invention par rapport aux contrôles.

T A B L E A U I

Composé	ZONE MORTALITE mg/kg	PRISE DE NOURRITURE	
		dose (mg/kg)	inhibition %
CM 57227 (Exemple 1)	100 - 150	10	70,8
CM 57385 (Exemple 11)	150 - 250	30	78,2
CM 57371 (Exemple 10)	175 - 225	40	77,2
CM 57373 (Exemple 12)	100 - 175	20	89,8
CM 57369 (Exemple 9)	150 - 200	40	95,2
CM 57366 (Exemple 3)	150 - 200	30	67,0

Du tableau I il ressort que les composés de la présente invention, à des doses entre environ 1/10 et 1/5 de la dose minimale toxique chez la souris, montrent une diminution remarquable de la prise de nourriture.

L'activité anorexigène par voie orale d'un produit représentatif de la présente invention, la 4-amino-1-(6-chloro-



2-pyridyl)pipéridine sous forme de monochlorhydrate (CM 57227, composé de l'exemple 1), a été testée selon la méthode de la prise de nourriture décrite ci-dessus; comme produits de référence on a utilisé un anorexigène très connu, la fenfluramine, ainsi que la 1-(6-chloro-2-pyridyl) pipérazine sous forme de monochlorhydrate, décrite dans le brevet US 4078063, et la 1-(6-chloro-2-pyrazinyl) pipérazine sous forme de monochlorhydrate, décrite dans le brevet anglais 1.492.528.

Les produits ont été évalués aussi en fonction de leur action sur l'activité locomotrice chez le rat. A ce but, on a utilisé des rats femelles de 200 g environ, auxquels les composés ont été administrés par voie orale. Au bout de 30 minutes, les animaux traités ont été mis dans une cage (80 x 80 cm) munie d'une cellule photo-électrique pour la mesure des mouvements spontanés et le nombre d'impulsions transmises à la cellule pendant 10 minutes a été enregistré. L'inhibition de l'activité locomotrice de chaque substance (6 à 10 animaux pro dose) a été exprimée en pourcentage par rapport aux contrôles.

• Dans le tableau II sont reportés:

- la toxicité aiguë, exprimée comme  $DL_{50}$  chez le rat par voie orale (donnée A);
- l'activité anorexigène, exprimée comme dose orale inhibant de 50% la prise de nourriture ( $DE_{50}$ , donnée B);
- l'action sur l'activité locomotrice, exprimée comme dose orale inhibant de 50% la motilité spontanée, à savoir le nombre

9.

d'impulsions transmises à la cellule photo-électrique pendant les 10 minutes ( $DI_{50}$ , donnée C);

- le rapport entre la toxicité aiguë et l'activité anorexigène, qui exprime l'index thérapeutique lié à la toxicité aiguë (donnée A/B);

5

- le rapport entre l'action sur l'activité locomotrice et l'activité anorexigène, qui exprime l'index thérapeutique lié à l'inhibition de l'activité locomotrice, signe d'un effet secondaire du type sédatif ou dépressif (donnée C/B).

10

T A B L E A U   I I

Composés	A	B	C	A/B	C/B
	Toxicité aiguë $DL_{50}$ (mg/kg)	Activité anorexigène $DE_{50}$ (mg/kg)	Inhibition act.locom. $DI_{50}$ (mg/kg)		
CM 57227 (EX.1)	190	7,8	60	24,3	7,7
fenfluramine	100,9	4,0	12	25,2	3,0
1-(6-chloro-2-pyridyl) pipérazine HCl	174	3,6	2,1	48,3	0,58
1-(6-chloro-2-pyrazinyl) pipérazine HCl	79,6	1,7	0,6	46,8	0,3

Du tableau II il ressort que le produit représentatif de la présente invention possède la moindre toxicité, tout en conservant un haut degré d'activité anorexigène, et ne montre une inhibition de l'activité locomotrice qu'à des doses environ 8 fois supérieures à la  $DE_{50}$  anorexigène. Des composés de référence, la 1-(6-chloro-2-pyridyl)pipérazine et la 1-(6-chloro-2-pyrazinyl)pipérazine, qui dans le test employé sont très actives comme

20

anorexigènes, inhibent l'activité locomotrice à des doses même inférieures à la  $DE_{50}$  anorexigène, tandis que la fenfluramine, dont l'index thérapeutique A/B est presque égal à celui de la 4-amino-1-(6-chloro-2-pyridyl)pipéridine de la présente invention, a une action inhibitrice de l'activité locomotrice bien supérieure.

Sur le plan biochimique, les nouvelles 4-amino-1-(2-pyridyl)pipéridines de formule I et leurs sels se révèlent des inhibiteurs remarquables de captage de la sérotonine ayant aussi un effet inhibiteur modéré de captage de la noradrénaline et pas d'action inhibitrice de captage de la dopamine, ce qui comporte une activité sélective sur les amines cérébrales et des effets secondaires réduits.

En particulier, les composés de la présente invention, in vivo, ne provoquent pas de déplétion de sérotonine au niveau central. Le tableau III ci-dessous résume les taux cérébraux de sérotonine après administration intrapéritonéale chez le rat d'un composé représentatif de la présente invention, la 4-amino-1-(6-chloro-2-pyridyl)pipéridine sous forme de monochlorhydrate (CM 57227, produit de l'Exemple 1). La fenfluramine a été utilisée comme produit de référence.

TABLEAU III

Composé	dose (mg/kg i.p.)	taux cérébraux de sérotonine % par rapport aux contrôles
CM 57227	5 10	105 120
fenfluramine	3,75 7,5 15	69 * 51 * 42 *

\* significatif:  $p < 0,01$   
Les animaux ont été traités 60 minutes avant le sacrifice.

De ce tableau il ressort que le produit de la présente invention, à des doses anorexigènes, ne modifie pas les taux cérébraux de sérotonine, tandis que la fenfluramine, à des doses équivalentes, provoque une réduction significative de sérotonine cérébrale déjà décrite en littérature (Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther. 1967, 170, 276).

Etant donné qu'une déplétion durable de sérotonine peut être considérée comme un signe de neurotoxicité potentielle (C.D.Morgan et al. Life Sci. Part I, 11, 83; 1972), il y a une moindre possibilité que l'usage prolongé du composé de la présente invention provoque des effets secondaires au niveau central.

En raison de leur bonne activité anorexigène, de leur basse toxicité par rapport au degré d'activité et de l'absence d'effets secondaires majeurs, les composés de la présente invention peuvent être utilisés comme agents anorexigènes à des doses de 0,01 à 10 mg/kg par jour. Ils peuvent être administrés par voie orale, sublinguale, subcutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique ou rectale dans des compositions pharmaceutiques contenant 0,5 à 250 mg de principe actif par chaque unité de dosage, en mélange avec les excipients conventionnels. La voie d'administration préférée est la voie orale, sous forme de comprimés, comprimés retard, dragées, sachets, suspensions, syrops.

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

EXEMPLE 1

On chauffe au reflux sous agitation pendant 40 heures une suspension de 175,5 g de 4-acétamidopipéridine, 269,7 g de carbonate de potassium et 182,5 g de 2,6-dichloropyridine dans 1600 ml d'alcool n.pentylique. On refroidit le mélange réactionnel, on élimine le solvant sous pression réduite et on reprend le résidu dans 1000 ml d'eau. On extrait le produit solide dans 2000 ml de chlorure de méthylène, on lave la phase organique avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore à sec. On reprend le résidu dans 1200 ml d'éther diisopropylique, on agite pendant 30 minutes, on filtre et l'on lave avec de l'éther diisopropylique. On obtient 246 g de 4-acétamido-1-(6-chloro-2-pyridyl) pipéridine; P.F. 153 à 155°C.

On chauffe au reflux pendant 8 heures une solution de 245 g de 4-acétamido-1-(6-chloro-2-pyridyl)pipéridine dans 1220 ml d'acide chlorhydrique 6N. On refroidit le mélange réactionnel et on le concentre sous pression réduite. On traite le résidu avec de l'hydroxyde de sodium 4N jusqu'à un pH nettement basique et l'on extrait l'huile qui se sépare avec de l'éther diéthylique. On lave la phase organique avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore à sec. On verse, à 0°C, le résidu huileux dans 350 ml d'acide chlorhydrique concentré, on décolore la solution ainsi obtenue avec du charbon et on ajuste à 5 le pH de la solution limpide. On filtre le solide qui précipite, on le lave trois fois avec 50 ml d'eau et on le cristallise dans de l'eau

en refroidissant à 3-4°C. On sèche le produit ainsi obtenu sur  $P_2O_5$  à 50°C sous pression réduite. On obtient 200 g de mono chlorhydrate de 4-amino-1-(6-chloro-2-pyridyl)pipéridine (CM 57227) ayant un point de fusion d'environ 300°C avec décomposition.

5      EXEMPLE 2

Suivant le mode opératoire décrit à l'Exemple 1, par réaction de la 4-acétamidopipéridine avec la 2,3-dichloropyridine, on obtient, avec un rendement de 70%, la 4-acétamido-2-(3-chloro pyridyl)pipéridine qui, après cristallisation dans de l'acétate d'éthyle, fond à 118 à 120°C. Par hydrolyse du produit ainsi obtenu avec de l'acide chlorhydrique 6N on obtient le monochlorhydrate de 4-amino-1-(3-chloropyridyl)pipéridine (CM 57375) qui est cristallisé dans de l'éthanol 90%; P.F. 258 à 260°C avec décomposition. Rendement: 67%.

15      EXEMPLE 3

On chauffe sous agitation à 130°C pendant 50 heures un mélange de 0,088 mole de 4-acétamidopipéridine, 15 g de carbonate de potassium, 0,088 mole de 2-chloro-6-méthoxypyridine dans 100 ml de diméthylsulfoxyde, puis on refroidit, on verse le mélange dans de l'eau et l'on extrait la suspension ainsi obtenue avec de l'éther diéthylique. On extrait la phase aqueuse avec du chlorure de méthylène, on lave la phase organique avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore à sec. On obtient ainsi la 4-acétamido-1-(6-méthoxy-2-pyridyl)pipéridine qui, après cristallisation dans de l'éthanol à 95%, fond à 125 à 127°C.

Rendement: 43% de la théorie.

On chauffe au reflux pendant 20 heures une solution de 10 g de 4-acétamido-1-(6-méthoxy-2-pyridyl)pipéridine, 44 g d'hydroxyde de sodium en pastilles, 44 ml d'eau et 200 ml d'éthylèneglycole, puis on refroidit, on verse le mélange réactionnel dans de l'eau, on sature la solution ainsi obtenue par du chlorure de sodium et l'on extrait par de l'éther diéthylique. On lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur du sulfate de sodium et on la concentre jusqu'à siccité. On dissout l'huile résiduelle dans 160 ml d'isopropanol et l'on traite la solution ainsi obtenue avec une solution d'acide chlorhydrique en isopropanol. On filtre le solide qui se sépare, on le lave avec de l'isopropanol et on le recristallise dans de l'éthanol. On obtient 8,5 g de monochlorhydrate de 4-amino-1-(6-méthoxy-2-pyridyl)pipéridine (CM 57366); P.F. 225 à 235°C (avec décomposition). Rendement: 87%.

#### EXEMPLE 4

On chauffe sous agitation pendant 50 heures à 130°C un mélange de 12,5 g de 4-acétamidopipéridine, 15 g de carbonate de potassium, 10 g de 2-chloropyridine dans 100 ml de diméthylsulfoxyde, puis on la refroidit, on la verse dans l'eau et l'on extrait la suspension ainsi obtenue avec de l'éther diéthylique. On extrait la phase aqueuse avec du chlorure de méthylène, on lave la phase organique avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore à sec. On obtient ainsi la 4-acétamido-1-(2-pyridyl)

pipéridine qui, après cristallisation dans de l'isopropanol et recristallisation dans de l'acétate d'éthyle, fond à 165 à 168°C. Rendement: 4,7 g (24,5% de la théorie).

5 Par hydrolyse de la 4-acétamido-1-(2-pyridyl)pipéridine ainsi obtenue en présence d'acide chlorhydrique 6N suivant la technique opératoire décrite à l'Exemple 1, on obtient le di chlorhydrate de 4-amino-1-(2-pyridyl)pipéridine (CM 57359); P.F. >260°C (avec décomposition). Rendement: 72% de la théorie.

#### EXEMPLE 5

10 On chauffe à 150°C sous agitation pendant 40 heures un mélange de 0,116 moles de 2-chloro-6-phénoxy-2-pyridine, 21,5 g de carbonate de potassium anhydre, 0,151 moles de 4-acétamidopyridine et 0,118 mole de cuivre en poudre dans 100 ml de sulfolane. On distille le sulfolane, on reprend le  
15 résidu dans de l'eau, on traite la suspension avec de l'eau et on l'extrait dans du chlorure de méthylène. On lave la phase organique avec de l'eau, on la sèche et on la concentre jusqu'à siccité. Par cristallisation du résidu dans de l'éther diisopropylique, on obtient la 4-acétamido-2-(6-phénoxy-2-pyridyl)pipéridine;  
20 P.F. 104 à 106°C. Rendement: 30% de la théorie.

En hydrolysant la 4-acétamido-2-(6-phénoxy-2-pyridyl) pipéridine ainsi obtenue avec de l'hydroxyde de sodium, en versant le mélange réactionnel dans de l'eau et en le traitant avec de l'acide chlorhydrique comme décrit à l'Exemple 3, on obtient le  
25 monochlorhydrate de 4-amino-2-(6-phénoxy-2-pyridyl)pipéridine (CM 57380); P.F. 195 à 198°C. Rendement: 25% de la théorie.



EXEMPLES 6 à 8

Suivant le mode opératoire décrit à l'Exemple 5, par réaction de la 4-acétamidopipéridine avec la 2-chloro-4-méthylpyridine, la 2-chloro-6-(méthylthio)pyridine et la 2-chloro-6-(isopropylthio)pyridine (P.E. 130°C/16 mm Hg, préparée par réaction de la 2,6-dichloropyridine avec l'isopropylmercaptan sel de Na), on obtient les 4-acétamido-1-(2-pyridyl)pipéridines correspondantes, qui, par hydrolyse avec de l'hydroxyde de sodium, donnent les 4-amino-1-(2-pyridyl)pipéridines. Les caractéristiques physico-chimiques et les rendements des réactions sont resumés dans le tableau IV.

T A B L E A U   I V

Ex.	Produits intermédiaires			Produits finaux		
	Composé	Rdt %	P.F. °C	Composé	Rdt %	P.F. °C (dec.)
6	4-acétamido-1-(4-méthyl-2-pyridyl) pipéridine	48	156-159	4-amino-1-(4-méthyl-2-pyridyl)pipéridine. 2HCl (CM 57377)	74	340-345
7	4-acétamido-1-(6-méthylthio-2-pyridyl) pipéridine	39	128-130	4-amino-1-(6-méthylthio-2-pyridyl)pipéridine.HCl (CM 57390)	64	258-260
8	4-acétamido-1-(6-isopropylthio-2-pyridyl)pipéridine	64	115-117	4-amino-1-(6-isopropylthio-2-pyridyl)pipéridine.HCl (CM 57419)	40	206-208

EXEMPLE 9

On chauffe à 150°C sous agitation pendant 50 heures un mélange de 9,5 g de 2-chloro-6-(phénylthio)pyridine (P.E. 112 à 116°C/0,01 mm Hg, préparée par réaction de la 2,6-dichloropyridine

avec le sel sodique du thiophénol), de 7,8 g de carbonate de potassium et de 7,6 g de 4-acétamidopyridine dans 75 ml de sulfolane puis on concentre le sulfolane à 1/5 de son volume, on verse le mélange dans 100 ml d'eau et l'on  
5 extrait 4 fois avec 150 ml d'éther diéthylique. On lave la phase organique avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre, on la concentre jusqu'à siccité et l'on cristallise le résidu dans 40 ml d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 6,8 g de 4-acétamido-1-(6-phénylthio-2-pyridyl)pipéridine; P.F. 110 à 112°C.

10 En hydrolysant la 4-acétamido-2-(6-phénylthio-2-pyridyl) pipéridine ainsi obtenue avec de l'hydroxyde de sodium, en versant le mélange réactionnel dans de l'eau et en le traitant avec de l'acide chlorhydrique 6N comme décrit à l'Exemple 3, on obtient le monochlorhydrate de 4-amino-1-(6-phénylthio-2-pyridyl)pipéridine  
15 (CM 57369) qui, après cristallisation dans de l'éthanol, fond à 245 à 247°C avec décomposition. Rendement: 57,5%

#### EXEMPLE 10

On chauffe à 150°C sous agitation pendant 24 heures 0,042 mole de 2-chloro-6-méthylpyridine, 0,056 mole de carbonate de potassium anhydre et 0,052 mole de 4-acétamidopyridine dans 75 ml  
20 de sulfolane, puis on concentre le sulfolane jusqu'à 1/5 de son volume, on verse le mélange dans 100 ml d'eau et on l'extrait 4 fois avec 150 ml d'éther diéthylique. On lave la phase organique avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre, on  
25 la concentre jusqu'à siccité et l'on cristallise le résidu dans 40 ml d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi la 4-acétamido-1-(6-méthyl-

2-pyridyl)pipéridine; P.F. 145 à 147°C. Rendement: 28%.

Par hydrolyse de la 4-acétamido-1-(6-méthyl-2-pyridyl)pipéridine ainsi obtenue en présence d'acide chlorhydrique 6N suivant la technique opératoire décrite à l'Exemple 1, on obtient le dichlorhydrate de 4-amino-1-(6-méthyl-2-pyridyl)pipéridine (CM 57371) qui, cristallisé dans de l'éthanol à 95%, fond à 308 à 310°C avec décomposition.

#### EXEMPLE 11

On chauffe à 100°C sous agitation pendant 50 heures un mélange de 19 g de 2-chloro-6-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridine (P.E. 80°C/16 mm Hg, préparée par réaction de la 2,6-dichloro pyridine avec 2,2,2-trifluoroéthanolate de sodium), 14,87 g de 4-formamidopipéridine (P.F. 116 à 118°C, préparée par hydrogénation de la 4-formamido-1-benzylpipéridine en présence de palladium sur du charbon), 17,27 g de carbonate de potassium anhydre, 5,67 g de cuivre en poudre dans 110 ml de sulfolane, puis on distille le sulfolane, on reprend le résidu dans de l'eau et l'on extrait avec du chlorure de méthylène la suspension ainsi obtenue. On lave la phase organique avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore à sec. Le résidu, cristallisé d'abord dans un mélange eau/éthanol 84/16 en volume et après dans de l'éther diisopropylique, donne 9 g de 4-acétamido-1-[6-(2,2,2-trifluoro)éthoxy-2-pyridyl]pipéridine; P.F. 92 à 95°C.

Par chauffage de la 4-acétamido-1-[6-(2,2,2-trifluoro)éthoxy-2-pyridyl]pipéridine au reflux pendant 3 heures dans une solution 0,5 N d'acide chlorhydrique et opérant ensuite comme décrit

à l'Exemple 1, on obtient le monochlorhydrate de 4-amino-1-  
[6-(2,2,2-trifluoro)éthoxy-2-pyridyl]pipéridine (CM 57385)  
qui, après cristallisation dans de l'éthanol, fond à 218 à 225°C  
avec décomposition. Rendement: 48,5% de la théorie.

5     EXEMPLE 12

On chauffe à 150°C sous agitation pendant 20 heures  
un mélange de 0,042 mole de 2,6-dibromopyridine, 0,056 mole de  
carbonate de potassium anhydre et 0,052 mole de 4-acétamidopipéridine  
dans 75 ml de sulfolane, puis on concentre le sulfolane jusqu'à  
10     1/5 de son volume, on verse le mélange réactionnel dans 100 ml  
d'eau et l'on extrait avec de l'éther diéthylique (4 x 150 ml). On  
lave la phase organique avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate  
de sodium anhydre, on la concentre jusqu'à siccité et l'on cristal-  
lise le résidu dans 40 ml d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi  
15     la 4-acétamido-1-(6-bromo-2-pyridyl)pipéridine; P.F. 158 à 160°C.  
Rendement 56% de la théorie.

Par hydrolyse de la 4-acétamido-1-(6-bromo-2-pyridyl)  
pipéridine ainsi obtenue avec de l'acide chlorhydrique 6N suivant  
la technique opératoire décrite à l'Exemple 1, on obtient le  
20     monochlorhydrate de 4-amino-1-(6-bromo-2-pyridyl)pipéridine  
(CM 57373) qui, après cristallisation dans de l'éthanol à 95%,  
fond à 305 à 308°C avec décomposition. Rendement: 73% de la théorie.

EXEMPLE 13

On chauffe au reflux pendant 8 heures une solution de  
25     0,482 mole de 4-acétamido-1-(6-chloro-2-pyridyl)pipéridine dans  
610 ml d'acide chlorhydrique 6N, puis on refroidit le mélange

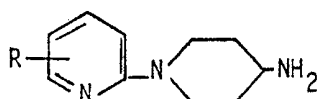
réactionnel et on le concentre sous pression réduite. On traite le résidu avec de l'hydroxyde de sodium 4N jusqu'à un pH nettement basique et l'on extrait l'huile qui se sépare avec de l'éther diéthylique. On lave la phase organique avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore à sec. On cristallise le résidu huileux par de l'éther diisopropylique. On obtient ainsi la 4-amino-1-(6-chloro-2-pyridyl)pipéridine; P.F. 36 à 38°C. Rendement: 72% de la théorie.

Une solution de 0,02 mole de 4-amino-1-(6-chloro-2-pyridyl)pipéridine en acétone est traité par une solution de 0,02 mole d'acide fumarique en acétone. Le produit qui précipite est filtré, lavé avec de l'acétone et cristallisé dans de l'éthanol à 95%. On obtient ainsi le fumarate de 4-amino-1-(6-chloro-2-pyridyl)pipéridine; P.F. 238 à 240°C (décomposition).

De la même façon, on obtient le maléate (P.F. 184 à 186°C), le tartrate (P.F. 205 à 208°C), le p-toluènesulfonate (P.F. 218 à 220°C), le succinate (P.F. 218 à 220°C avec décomposition), le 2-naphtalènesulfonate (P.F. 232 à 236°C avec décomposition) et le chlorhydrate, cristallisé dans du méthanol, identique au produit de l'Exemple 1.

R E V E N D I C A T I O N S

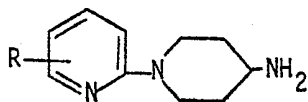
1. 4-amino-1-(2-pyridyl)pipéridines de formule générale



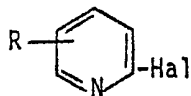
dans laquelle R représente de l'hydrogène; un halogène; un groupe méthyle; un groupe trifluorométhyle; un groupe alkoxy inférieur; un groupe trifluorométhoxy; un groupe 2,2,2-trifluoroéthoxy; un groupe alkylthio inférieur; un groupe trifluorométhylthio; un groupe phénoxy; un groupe phénoxy substitué dans le noyau phényle par un halogène, un groupe trifluorométhyle, un alkyle inférieur, un alkoxy inférieur, un alkylthio inférieur ou un groupe cyano; un groupe phénylthio; ou un groupe phénylthio substitué dans le noyau phényle par un halogène, un groupe trifluorométhyle, un alkyle inférieur, un alkoxy inférieur, un alkylthio inférieur ou un groupe cyano; et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. 4-Amino-1-(6-chloro-2-pyridyl)pipéridine et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
3. Monochlorhydrate de 4-amino-1-(6-chloro-2-pyridyl)pipéridine.
4. Dichlorhydrate de 4-amino-1-[6-(2,2,2-trifluoro)éthoxy-2-pyridyl]pipéridine.

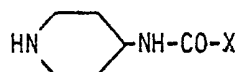
5. Dichlorhydrate de 4-amino-1-(6-méthyl-2-pyridyl) pipéridine.
6. Monochlorhydrate de 4-amino-1-(6-bromo-2-pyridyl) pipéridine.
7. Monochlorhydrate de 4-amino-1-(6-phénylthio-2-pyridyl) pipéridine.
8. Monochlorhydrate de 4-amino-1-(6-méthoxy-2-pyridyl) pipéridine.
9. Procédé pour la préparation de 4-amino-1-(2-pyridyl) pipéridines de formule



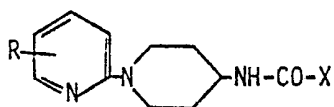
dans laquelle R représente de l'hydrogène; un halogène; un groupe méthyle; un groupe trifluorométhyle; un groupe alkoxy inférieur; un groupe trifluorométhoxy; un groupe 2,2,2-trifluoroéthoxy; un groupe alkylthio inférieur; un groupe trifluorométhylthio; un groupe phénoxy; un groupe phénoxy substitué dans le noyau phényle par un halogène, un groupe trifluorométhyle, un alkyle inférieur, un alkoxy inférieur, un alkylthio inférieur ou un groupe cyano; un groupe phénylthio; ou un groupe phénylthio substitué dans le noyau phényle par un halogène, un groupe trifluorométhyle, un alkyle inférieur, un alkoxy inférieur, un alkylthio inférieur ou un groupe cyano; et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'une 2-halopyridine de formule



dans laquelle R a la signification donnée ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène est traitée avec une 4-amino pipéridine bloquée de formule



dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, la 4-amino-1-(2-pyridyl)pipéridine N-substituée ainsi obtenue de formule



dans laquelle R et X ont les significations données ci-dessus, est hydrolysée dans des conditions acides ou basiques et le produit final est isolé et/ou transformé dans ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce que comme 4-aminopipéridine bloquée on utilise la 4-acétamido pipéridine.

11. Médicament renfermant, en tant que principe actif, un produit selon les revendications de 1 à 8.

12. Médicament selon la revendication 11 sous forme de composition pharmaceutique contenant 0,5 à 250 mg de principe actif par chaque unité de dosage.

13. Médicament selon les revendications 11 et 12 caractérisé en ce qu'il est formulé pour l'administration orale.