



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 409/12
// A 61 K 31/44

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

630 626

②① Numéro de la demande: 4214/78

②② Date de dépôt: 19.04.1978

③③ Priorité(s): 20.04.1977 US 789031

②④ Brevet délivré le: 30.06.1982

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 30.06.1982

⑦③ Titulaire(s):
Warner-Lambert Company, Morris Plains/NJ
(US)

⑦② Inventeur(s):
Donald Eugene Butler, Ann Arbor/MI (US)

⑦④ Mandataire:
Kirker & Cie, Genève

⑤④ 3-(thiénilyoxy)pyridines et procédé pour leur préparation.

⑤⑦ On divulgue des 3-(thiénilyoxy)-pyridines et leurs sels d'addition d'acides qui sont utiles comme agents pharmacologiques et, plus particulièrement, comme psychostimulants. On peut préparer ces composés par réaction d'un halogénothiophène avec un sel métallique de 3-hydroxypyridine.

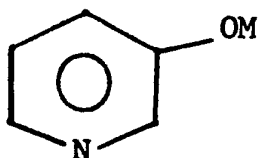
REVENDECATIONS

1. La 3-(2-thiénioxy)-pyridine et la 3-(3-thiénioxy)-pyridine et leurs sels d'addition d'acides.

2. Méthanesulfonate de 3-(2-thiénioxy)pyridine en tant que composé selon la revendication 1.

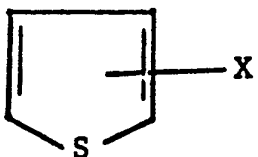
3. Méthanesulfonate de 3-(3-thiénioxy)pyridine en tant que composé selon la revendication 1.

4. Procédé pour la préparation des composés suivant la revendication 1, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de formule



I

avec un composé de formule



II

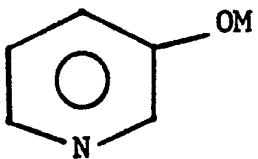
formules dans lesquelles M est un cation métallique et X est Br ou I, en présence d'un catalyseur à base de cuivre.

5. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé par le fait que M représente le potassium, X est l'iode et le catalyseur est le cuivre-bronze.

La présente invention concerne, en tant que composés nouveaux, la 3-(2-thiénioxy)-pyridine et la 3-(3-thiénioxy)-pyridine et leurs sels d'addition d'acides, ainsi qu'un procédé pour leur préparation.

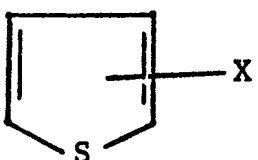
Par «sels d'addition d'acide» on entend les sels formés par addition d'acide aux composés de pyridine. Comme tels sels, on cite typiquement les méthanesulfonate, pamoate, acétate, citrate, chlorhydrate, sulfate, phosphate, benzoate, etc. Parmi ces sels, on préfère ceux qui sont acceptables en pharmacie.

Suivant l'invention, on prépare les présents composés en faisant réagir un composé de formule



I

avec un composé de formule



II

dans lesquelles M est un cation métallique et X est Br ou I, en présence d'un catalyseur à base de cuivre. Comme catalyseur, on peut utiliser la poudre de cuivre, le cuivre-bronze ou les sels cuivreux anhydres tels que CuBr et CuCl. On préfère le cuivre-bronze. Comme métal M, on peut utiliser le cuivre, le césium ou le potassium, ce dernier étant le métal préféré. Pour X, on préfère l'iode.

On préfère effectuer la réaction ci-dessus dans des solvants

semi-polaires, non hydroxylés, bouillants au-dessus de 100°C ou des mélanges de ceux-ci. Comme solvants, on peut utiliser l'éther diméthylque du diéthylène glycol (diglyme), l'éther diméthylque du triéthylène glycol (triglyme), l'éther diméthylque du tétraéthylène glycol (tétraglyme), l'éther diphenylique, la 1-méthyl-pyridone, la 1-méthyl-2-pyrrolidone, la 1-méthyl-2-pipéridinone et leur mélanges. On préfère le diglyme. Quoique on puisse utiliser les réactifs en quantités approximativement équimoléculaires, un excès léger de l'un des deux par rapport à l'autre convient aussi. On opère généralement de 1 à 48 h à 100-200°C; on préfère travailler 4 à 18 h de 150 à 180°C. On peut isoler le produit formé par les moyens habituels, par exemple par distillation. Ou bien, on peut l'isoler sous la forme d'un de ses sels d'addition d'acide en le faisant réagir avec un acide approprié. Ainsi, les composés de l'invention sont des bases ou les sels d'addition d'acides de ces bases. Ces bases, ainsi que leurs sels d'addition d'acides, peuvent être aisément transformés d'une forme à l'autre en utilisant un acide ou une base convenable.

Les produits de départ I et II sont des composés connus et facilement disponibles.

Les composés de l'invention peuvent exister sous forme anhydre ou sous forme solvatée, par exemple, hydratée. En général, les formes hydratées ou solvatées par des solvants pharmaceutiquement acceptables sont d'emploi équivalent à celles de la forme libre.

Les composés de l'invention sont nouveaux et intéressants au point de vue pharmacologique. Plus spécifiquement, ils agissent comme activateurs du discernement et sont potentiellement utiles pour traiter des malades souffrant de sénilité. De plus, ces composés améliorant l'attention et la vigilance, ils peuvent être utiles aux malades ayant de la peine à étudier, tels que, par exemple, les enfants hyperactifs. Finalement, ces composés peuvent être utilisés contre la dépression et chez les personnes normales souffrant de fatigue mentale ou de lassitude.

Les composés de l'invention peuvent être administrés par voie orale sous forme de pastilles, capsules, sirops, etc. ou par voie parentérale après dissolution dans une solution isotonique convenable.

On peut déterminer l'activité des présents composés suivant un test intitulé «Facilitation of Low Base Line Self-Stimulation» fondé sur un procédé publié dans «Life Sciences» 3, 903 (1964). Pour cela, on place des électrodes dans le faisceau médian de l'hypothalamus postérieur du cerveau antérieur de rats albinos mâles, cette région du cerveau réagissant intensément aux stimulations. Puis, lorsque les animaux sont rétablis des suites de l'opération, on les exerce, dans une boîte «Skinner», à presser un levier relié à un dispositif permettant une stimulation électrique du cerveau; c'est-à-dire un exercice de self-stimulation.

Lorsque les animaux sont devenus habiles à la self-stimulation, on diminue le courant de stimulation jusqu'à un point légèrement supérieur, pour chacun des rats, au niveau minimum pour lequel se produit un effet de réponse, cette diminution entraîne une réduction correspondante du taux de self-stimulation chez les animaux étudiés. On soumet chaque jour les rats à une période d'exercice dans les conditions ci-dessus de courant réduit jusqu'à ce qu'on observe une stabilisation dudit taux de réponse. Dès lors, on utilise ce taux stabilisé comme niveau de comportement de référence. Puis on procède à divers traitements des sujets et on détermine si ces traitements provoquent une augmentation du taux de self-stimulation au-dessus du niveau de base référentiel. Ce taux de self-stimulation est enregistré par graphiques cumulatifs. Pour les traitements, on administre des drogues, de préférence par voie orale.

Ainsi, on considère un médicament comme actif si son

action sur l'animal se traduit par une augmentation nettement visible du taux de self-stimulation au-dessus de la valeur de référence. On considère de telles augmentations comme un indice probant que le médicament stimule bel et bien le système adrénergique du cerveau et, par conséquent, il peut agir favorablement dans le cas de dépressions nerveuses.

Le méthane-sulfonate de 3-(2-thiényloxy)-pyridine a provoqué un effet d'excitation du taux de self-stimulation à la dose de 40 mg/kg et le méthanesulfonate de 3-(3-thiényloxy)pyridine à des doses de 20 et 40 mg/kg.

L'invention est illustrée de manière plus détaillée par les exemples suivants:

Exemple 1

On ajoute 33 g de KOH en pastilles (85%) à une solution de 15 48 g de 3-hydroxypyridine dans 250 ml de diglyme (éther diméthylque du diéthylène glycol). On agite et chauffe lentement à 160°C ce qui provoque la distillation, par l'intermédiaire d'une courte colonne Vigreux, de l'azéotrope eau-diglyme. On laisse refroidir le mélange à 110°C et y ajoute 101 g de 3-iodothiophène et 0,5 g de catalyseur cuivre-bronze. On agite et chauffe à l'ébullition (160°C) puis on laisse refroidir et filtre sur terre de diatomées. On concentre le filtrat sous pression réduite et on distille le résidu. On recueille

la fraction Eb. 100–150°C/10 Torr et on la dissout dans l'éther anhydre. On filtre cette solution à travers une colonne (30 × 2,5 cm) d'alumine neutre et on l'abandonne 18 h sur du KOH en pastilles. Puis on filtre la solution, on la concentre et on la distille sous pression réduite ce qui fournit la 3-(3-thiényloxy)-pyridine, Eb. 132–135°C/10 Torr.

On mélange une solution de 5,3 g de 3-(3-thiényloxy)pyridine dans 50 ml d'isopropanol avec une solution de 2,88 g d'acide méthanesulfonique dans 25 ml du même solvant. On 10 évapore le solvant et triture le résidu avec de l'éther anhydre ce qui fournit le sel d'acide méthanesulfonique; on sépare et sèche celui-ci; F. 119–120,5°C.

Exemple 2

En remplaçant dans le procédé de l'exemple 1 le 3-iodothiophène par son isomère en position 2-, on obtient la 3-(2-thiényloxy)pyridine, Eb. 120–122°C/10 Torr.

On mélange 5 g de 3-(2-thiényloxy)pyridine dissous dans 25 ml de 2-propanol à 2,4 g d'acide méthanesulfonique dissous dans 10 ml de ce solvant. On évapore sous pression réduite et on triture le résidu avec de l'éther anhydre. On recueille les cristaux de méthanesulfonate et on les recristallise dans l'éther isopropylique, F. 116–118°C.