

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

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

2 474 499

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21) **N° 80 01499**

Se référant : au brevet d'invention n° 79 08032 du 30 mars 1979.

(54) Nouveaux dérivés du (pyridyl-2)-2 tétrahydrothiophène, leur préparation et les médicaments qui les contiennent.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 409/04 // A 61 K 31/44.

(22) Date de dépôt..... 24 janvier 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 31 du 31-7-1981.

(71) Déposant : RHONE-POULENC INDUSTRIES SA, résidant en France.

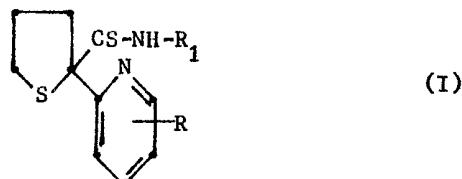
(72) Invention de : Jean-Claude Aloup, Jean Bouchaudon, Daniel Farge et Claude James.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

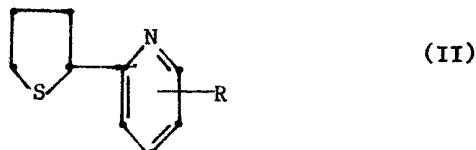
Dans le brevet principal ont été décrits de nouveaux dérivés du (pyridyl-2)-2 tétrahydrothiophène de formule générale :



leur préparation et les médicaments qui les contiennent.

5 Dans la formule générale (I), R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone et R_1 représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone.

10 Selon le brevet principal, les nouveaux dérivés de formule générale (I) peuvent être obtenus par action d'un dérivé organo-lithien sur un (pyridyl-2)-2 tétrahydrothiophène de formule générale :



dans laquelle R est défini comme précédemment, suivie de l'action d'un isothiocyanate de formule générale :



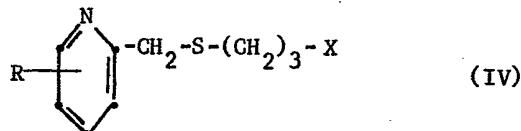
15 dans laquelle R_1 est défini comme précédemment.

Généralement la réaction s'effectue dans un solvant organique anhydre tel que le tétrahydrofurane ou l'hexaméthylphosphorotriamide ou dans un mélange de ces solvants, à une température comprise entre -80°C et -40°C.

20 Les dérivés organo-lithiens qui conviennent particulièrement bien sont de préférence les alcoylures de lithium tels que le butyllithium ou l'isopropyllithium ou les dialcoylamidures de lithium tels que le diéthylamidure de lithium ou le diisopropylamidure de lithium.

25 Le (pyridyl-2)-2 tétrahydrothiophène de formule générale (II) peut être obtenu selon l'une des méthodes suivantes :

1) par cyclisation au moyen d'une base organique, telle qu'un alcoolate alcalin, d'un dérivé de la pyridine de formule générale :

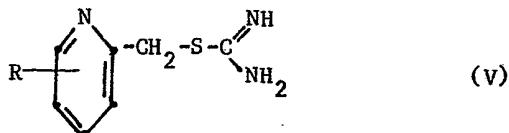


5 dans laquelle R est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène ou un reste d'ester réactif, de préférence un atome de chlore ou de brome ou un reste mésyloxy ou tosyloxy, en opérant au sein d'un solvant organique anhydre, tel que le tétrahydrofurane ou l'hexaméthylphosphorotriamide ou un mélange de ces solvants, à une température voisine de 25°C. Comme base organique, il est particulièrement avantageux d'utiliser le tertiobutylate de potassium.

10

Le dérivé de la pyridine de formule générale (IV) peut être obtenu par hydrolyse alcaline, de préférence au moyen d'une solution aqueuse d'un hydroxyde alcalin, tel que la soude, d'un sel d'une isothiourée de formule générale :

15



dans laquelle R est défini comme précédemment, à une température comprise entre 50°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel, suivie de l'action d'un produit de formule générale :



20 dans laquelle les symboles X, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'halogène ou un reste d'ester réactif, de préférence un atome de chlore ou de brome ou un reste mésyloxy ou tosyloxy, à une température voisine de 20°C en présence d'un hydroxyde alcalin tel que la soude.

25 Il est possible d'isoler intermédiairement le dérivé de la pyridine de formule générale :



dans laquelle R est défini comme précédemment, provenant de l'hydrolyse alcaline de l'isothiourée de formule générale (V), puis de faire réagir le produit de formule générale (VI) en présence d'un hydroxyde alcalin tel que la soude.

5 L'isothiourée de formule générale (V), sous forme de sel tel que le dichlorhydrate, peut être obtenue par action de la thiourée sur un dérivé de la pyridine de formule générale :



10 dans laquelle R est défini comme précédemment et X_1 représente un atome d'halogène ou un reste d'ester réactif, de préférence un atome de chlore ou de brome ou un reste mésyloxy ou tosyloxy, éventuellement sous forme d'un sel tel qu'un halohydrate, en opérant dans un solvant organique tel qu'un alcool (éthanol) à la température de reflux du mélange réactionnel.

15 2) par action d'un produit de formule générale (VI) sur un dérivé de la pyridine de formule générale (VII).

La réaction s'effectue généralement dans un solvant organique anhydre tel que le tétrahydrofurane en présence d'un dérivé organo-lithien tel qu'un alcoylure de lithium et/ou un dialcoyl-20 amidure de lithium à une température comprise entre -80°C et -40°C.

Les nouveaux produits de formule générale (I) peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes connues, telles que cristallisation, chromatographie ou extractions successives en milieu acide puis basique.

25 Les nouveaux produits selon le brevet principal présentent des propriétés pharmacologiques particulièrement intéressantes associées à une faible toxicité. Ils manifestent une activité anti-ulcère et anti-sécrétoire remarquable qui a été mise en évidence chez le rat, à des doses comprises entre 1 et 100 mg/kg par voie orale, 30 en particulier dans la technique de ROSSI et coll., C.R. Soc. Biol., 150, 2124 (1956) et celle de SHAY et coll., Gastroenterology, 5, 43 (1945).

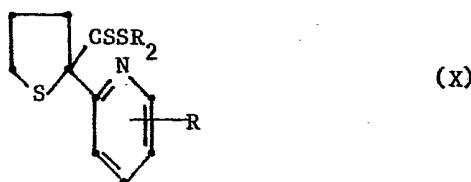
Leur dose毒ique, chez la souris, est généralement supérieure à 300 mg/kg par voie orale.

La présente addition concerne un nouveau procédé de préparation des produits de formule générale (I) dans laquelle R et R₁ sont définis comme dans le brevet principal, consistant à faire réagir une amine de formule générale :

5



dans laquelle R₁ est défini comme dans le brevet principal, sur un dithioester de formule générale :



10 dans laquelle R est défini comme dans le brevet principal et R₂ représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical benzyle ou carboxyméthyle.

Généralement, on opère avec un excès d'amine de formule générale (IX), sans solvant ou dans un solvant organique tel qu'un carbure aromatique, un éther ou un alcool à bas poids moléculaire ou 15 un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 20 et 130°C, éventuellement sous pression.

Les dithioesters de formule générale (X) peuvent être obtenus par action d'un dérivé organo-lithien sur un (pyridyl-2)-2-tetrahydrothiophène de formule générale (II) dans laquelle R est 20 défini comme dans le brevet principal, suivie de l'action du sulfure de carbone puis d'un dérivé de formule générale :



dans laquelle R₂ est défini comme précédemment et Y représente un atome d'halogène ou un reste d'ester réactif, par exemple un atome 25 de chlore, brome ou iodé ou un reste mésyloxy ou tosyloxy.

La réaction s'effectue généralement dans un solvant organique anhydre tel que l'hexaméthylphosphorotriamide généralement additionné d'un éther tel que le tétrahydrofurane, à une température comprise entre -80°C et -40°C.

Les dérivés organo-lithiens qui conviennent particulièrement bien sont de préférence les alcoylures de lithium tels que le butyllithium et l'isopropyllithium, ou le phényllithium, en solution dans un solvant inerte tel que l'hexane.

5 Le (pyridyl-2)-2 tétrahydrothiophène de formule générale (II) peut être obtenu selon l'une ou l'autre des méthodes indiquées dans le brevet principal.

10 Les produits de formule générale (I) préparés selon le nouveau procédé peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes connues, telles que cristallisation, chromatographie ou extractions successives en milieu acide puis basique.

15 L'exemple suivant, donné à titre indicatif, montre comment l'invention peut être mise en pratique.

EXEMPLE -

15 A une solution de 10 g de (pyridyl-2)-2 tétrahydrothiophène carbodithioate-2 de méthyle dans 25 cm³ d'éthanol, maintenue à une température voisine de 20°C, on ajoute goutte à goutte 7,5 cm³ d'une solution à 33 % (poids/volume) de méthylamine dans l'éthanol. La solution est maintenue pendant 30 minutes à une température voisine de 20°C. Par refroidissement pendant 30 minutes à une température voisine de 0°C, des cristaux apparaissent. Ils sont séparés par filtration, lavés en 2 fois par 20 cm³ au total d'éthanol et séchés sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa) à 20°C.

20 Le produit ainsi obtenu (8,7 g) est dissous dans 55 cm³ d'éthanol bouillant et la solution, additionnée de 0,2 g de noir décolorant, est filtrée à chaud puis conservée, après refroidissement, pendant 30 minutes à une température voisine de 0°C. Les cristaux apparus sont séparés par filtration, lavés en 2 fois par 20 cm³ au total d'éthanol et séchés sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa).

25 On obtient ainsi 7,4 g de N-méthyl (pyridyl-2)-2 tétrahydrothiophènecarbothioamide-2 fondant à 131°C.

30 Le (pyridyl-2)-2 tétrahydrothiophènecarbodithioate-2 de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

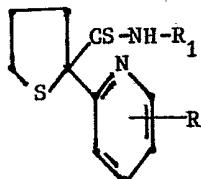
A 432 cm³ d'une solution 1,6 M de n-butyllithium dans l'hexane, maintenue sous atmosphère d'argon et refroidie à -65°C, on ajoute goutte à goutte en 10 minutes 320 cm³ d'un mélange d'hexaméthylphosphorotriamide et de tétrahydrofurane anhydres (47-53 en 5 volumes).

On ajoute ensuite, en 18 minutes, une solution de 66 g de (pyridyl-2)-2 tétrahydrothiophène dans 320 cm³ d'un mélange d'hexaméthylphosphorotriamide et de tétrahydrofurane anhydres (47-53 en volumes). Après 15 minutes d'agitation à -65°C, on ajoute en 15 minutes 10 53 g de sulfure de carbone en solution dans 300 cm³ du mélange d'hexaméthylphosphorotriamide et de tétrahydrofurane anhydres (47-53 en volumes). Après 5 minutes d'agitation à -60°C, 98,6 g d'iodure de méthyle en solution dans 300 cm³ du mélange d'hexaméthylphosphorotriamide et de tétrahydrofurane anhydres (47-53 en volumes) sont ajoutés 15 en 30 minutes, à une température voisine de -60°C. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 1 heure à cette même température puis pendant 55 minutes en laissant remonter progressivement la température à +15°C. Après addition de 2000 cm³ d'eau distillée, le mélange réactionnel est extrait en deux fois par 1800 cm³ au total d'acétate 20 d'éthyle. Les extraits organiques, réunis, sont lavés en 3 fois par 6000 cm³ au total d'eau distillée. Après sèchage sur du sulfate de sodium anhydre, filtration et concentration à sec, on obtient 145 g d'une huile brune. 135 g de cette huile sont chromatographiés sur 1100 g de gel de silice neutre contenues dans une colonne de 6,5 cm de 25 diamètre. On élue avec 3500 cm³ de chlorure de méthylène en recueillant des fractions de 500 cm³. Les fractions 6 et 7 sont réunies et évaporées à sec ; le résidu obtenu (38 g) est dissous dans 150 cm³ d'oxyde d'isopropyle bouillant et la solution, additionnée de 0,5 g de noir décolorant, est filtrée à chaud puis conservée, après refroidissement, 30 pendant 1 heure à une température voisine de 0°C. Les cristaux apparus sont séparés par filtration, lavés par 12 cm³ d'oxyde d'isopropyle puis en 2 fois par 24 cm³ au total d'éther de pétrole et séchés sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 30 g de produit. On en dissout 15 g dans 80 cm³

d'oxyde d'isopropyle bouillant et la solution, additionnée de 0,3 g de noir décolorant, est filtrée à chaud et conservée, après refroidissement, pendant 1 heure à une température voisine de 0°C. Les cristaux apparus sont séparés par filtration, lavés par 10 cm³ d'oxyde 5 d'isopropyle puis en 2 fois par 20 cm³ au total d'éther de pétrole et séchés sous pression réduite (1 mm de mercure ; 0,13 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 12,4 g de (pyridyl-2)-2 tétrahydrothiophènecarbodithioate-2 de méthyle fondant à 64°C.

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

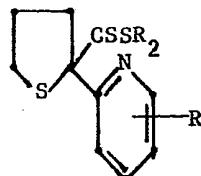
Procédé de préparation d'un produit de formule générale :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle
 5 contenant 1 à 4 atomes de carbone et R₁ représente un radical alcoyle
 contenant 1 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on fait
 réagir une amine de formule générale :



dans laquelle R₁ est défini comme précédemment sur un dithioester de
 10 formule générale :



dans laquelle R est défini comme précédemment et R₂ représente un
 radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical
 benzyle ou carboxyméthyle, puis isole le produit obtenu.