

Brevet N° **86349**
 du 7 mars 1986
 Titre délivré : **- 2 AVR. 1987**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



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 de droit danois, limitée par actions, dite: (1)
LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S, Industriparken, 55,
2750 Ballerup, Danemark, représentée par Maître Alain RUKAVINA,
avocat-avoué, demeurant à Luxembourg, agissant en sa qualité de
mandataire
déposé(nt) ce sept mars 1986 quatre-vingt-six (3)
 à 15.00 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: (4)
"Nouveaux dérivés de pyridylméthoxy- et -méthylmercaptoanilines,
utiles et notamment comme antiasthmiques, leur fabrication et
médicaments les contenant"
 2. la délégation de pouvoir, datée de Ballerup le 24 janvier 1986
 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 7 mars 1986
déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):
Monsieur Ole Bent Tvarmose NIELSEN, Risagervej, 4, 2720 (5)
Vanløse; Monsieur Ian AHNELT-RØNNE, Sortedam Dossering 91, 1,
2100 Copenhagen; tous deux au Danemark
revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) brevet d'invention déposée(s) en (7) Grande-Bretagne
les 8 mars 1985 et 11 octobre 1985 sous les numéros 8506094 et (8)
8525153
 au nom de la déposante (9)
élit(élient) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
10A, boulevard de la Foire, (10)
sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
annexes susmentionnées, avec ajournement de cette délivrance à ~~XXXXXXX~~ mois. (11)
 Le mandataire douze

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:

à 15.00 heures



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

BREVET D'INVENTION

Nouveaux dérivés de pyridylméthoxy- et -méthylmercaptoanilines, utiles notamment comme antiasthmatiques, leur fabrication et médicaments les contenant.

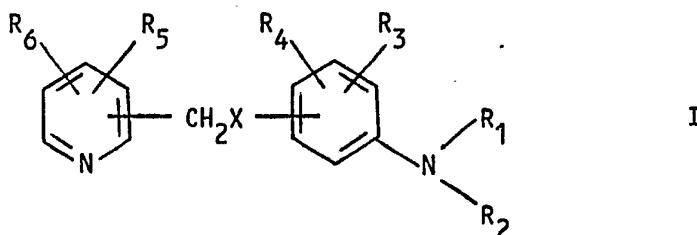
Société dite : LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S

(LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSAKTIESELSKAB).

ABREGE

DESCRIPTIF

Les composés de l'invention répondent à la formule générale



dans laquelle X représente O, S, SO ou SO₂.

Applications : médicaments antiallergiques et antiasthmatiques, notamment en unités de dosage pour l'administration en quantité de 0,5 à 100 mg par kg de poids corporel en une ou plusieurs fois par jour.

H. 6851 Cas 161
JD/625
8506094

Revendication de la priorité
de(s) la demande(s) correspondante(s)
déposée(s) en Grande-Bretagne,
le 5 8 mars 1985 et 11 octobre 1985
sous les nos 8506094 et 8525153

B R E V E T D ' I N V E N T I O N

Nouveaux dérivés de pyridylméthoxy- et -méthylmercaptoanilines,
utiles notamment comme antiasthmatiques, leur fabrication et
médicaments les contenant.

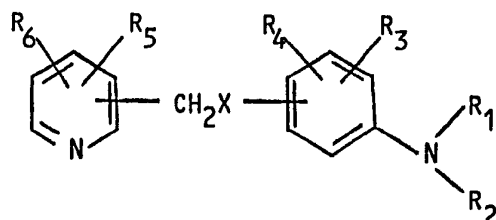
Société dite : LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S
(LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSAKTIESELSKAB)

La présente invention concerne des dérivés de pyridylméthoxyanilines et pyridylméthylmercaptoanilines inconnus jusqu'à présent utiles en thérapie humaine et vétérinaire, leurs sels acceptables en pharmacie, leurs dérivés bioréversibles, leurs
 5 procédés de fabrication, les compositions pharmaceutiques et les médicaments les contenant.

On a récemment découvert que les leucotriènes, qui sont formées dans le métabolisme de l'acide arachidonique par la voie de la 5-lipoxygénase, interviennent dans diverses fonctions patho-
 10 physiologiques, telles que bronchoconstriction, exsudation de plasma, spasme de l'artère coronaire, chémotaxie des leucocytes et dégranulation des neutrophiles (voir J.L. Marx, Science 215 (1982), pages 1380-1383). Il est donc d'un intérêt considérable de développer des composés qui inhibent les 5-lipoxygénases, et ainsi la production de leuco-
 15 triènes. Il s'est avéré de manière surprenante que les composés de l'invention présentent un effet inhibiteur marqué des lipoxygénases comme discuté ci-dessous.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale

20



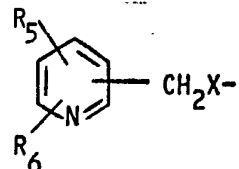
I

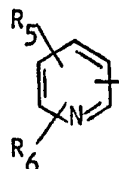
25 dans laquelle X représente O, S, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}$ ou $\text{O}=\text{S}=\text{O}$; R_1 et R_2 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_8 , saturé ou insaturé, substitué ou non, un groupe aryle ou un groupe Ar-alkyle en C_1-C_4 , les restes aryles et Ar étant des restes phényles substitués
 30 ou non par un ou plusieurs des substituants suivants : halogènes, pseudo-halogènes, tels que trifluorométhyle, cyano, nitro, amino, carboxy, alkyle, alcoxy; R_3 , R_4 , R_5 et R_6 sont identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène,

un pseudo-halogène ou un groupe cyano, nitro, amino, carboxy, hydroxy, alkyle, alcoxy; ou bien R_5 et R_6 forment un noyau aromatique accolé au noyau pyridyle et ce noyau aromatique peut être substitué par un ou plusieurs des substituants suivants : halogènes, pseudo-

- 5 halogènes, tels que trifluorométhyle, cyano, nitro, amino, carboxy, hydroxy, alkyle, alcoxy; avec les conditions que R_1 et R_2 ne peuvent pas être tous deux l'hydrogène et que, lorsque R_5 et R_6 sont tous deux le chlore et R_1 est l'hydrogène, R_2 ne peut pas être un groupe n-propyle.

- 10 Parmi les composés préférés de l'invention, on citera les composés dans lesquels R_5 et R_6 forment un noyau aromatique accolé au noyau pyridine, c'est-à-dire des composés contenant un noyau quinoléine ou isoquinoléine, ces composés étant en outre

- 15 préférés par le fait que les fonctions $-NR_1R_2$ et  sont placées en position méta l'une par rapport à l'autre. Parmi les composés ayant ces caractéristiques, des composés de l'invention 20 particulièrement intéressants sont ceux dans lesquels X est l'oxy-

gène et dans lequel  est un radical 2-quinolyl-

- 25 méthoxy et dans lesquels R_1 est l'hydrogène, ces exemples n'étant cependant pas considérés comme limitant l'invention.

- Les sels selon l'invention des composés de formule I peuvent être formés avec des acides inorganiques ou organiques acceptables en pharmacie, tels qu'acides chlorhydrique, bromhydrique 30 et iodhydrique, phosphorique, sulfurique, nitrique, p-toluènesulfonique, méthanesulfonique, formique, acétique, propionique, citrique, tartrique et maléique, sans que ces exemples soient considérés comme limitant l'invention.

- Dans certains cas, il peut être avantageux de 35 préparer des dérivés bioréversibles convenables des composés de l'invention, c'est-à-dire de préparer des composés dits précurseurs

de médicaments ("prodrugs"), de préférence des dérivés dont les propriétés physicochimiques conduisent à une solubilité améliorée aux pH physiologiques et/ou à une absorption améliorée du composé en question.

- 5 Ces dérivés sont par exemple des esters de dérivés N-hydroxyméthylés de composés de l'invention, ces composés étant préparés par réaction de la fonction amine secondaire des composés de l'invention avec le formaldéhyde (R.G. Kallen et W.P. Jencks, J. Biol. Chem., 241, page 5864 (1966), C.J. Martin et M.A. Marini, 10 J. Biol. Chem., 242, page 5736 (1967), M. Levy et D.E. Silberman, J. Biol. Chem., 118, page 723 (1937), S. Lewin et D.A. Humphany, J. Chem. Soc. B, 1966, page 210) suivie de réaction avec un composé acide approprié, ou de dérivés actifs de ces composés, par exemple avec le bisulfite (B.C. Jain, B.H. Iyer et P.C. Guha (Indian Inst. 15 Sci., Bangalore), Science and Culture 11, pages 568-569 (1946)), la N,N-diméthylglycine, la N,N-diéthyl- β -alanine ou l'acide phosphorique (S.A. Varia, S. Schuller, K.B. Sloan et V.J. Stella, J. Pharm. Sci., 73(8), pages 1068-1073 (1985) et les articles suivants), mais on peut également utiliser d'autres acides convenables qui forment des 20 dérivés bioréversibles ayant des propriétés physicochimiques souhaitables.

- Ces exemples ne doivent pas être considérés comme limitant l'invention et on peut également utiliser d'autres techniques appropriées pour améliorer les propriétés physicochimiques et 25 la solubilité des composés en question.

- Les métabolites de l'acide arachidonique comprennent les prostaglandines et les leucotriènes. Ces deux groupes de métabolites sont importants dans la pathophysiologie des réactions inflammatoires et allergiques. De nombreux inhibiteurs de la synthèse 30 des prostaglandines sont connus et sont actuellement utilisés comme agents anti-inflammatoires (R.J. Flower, S. Moncada et J.R. Vane, dans The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ed. A.G. Gilman, L.S. Goodman et A. Gilman), pages 682-728, Macmillan, New York (1980)), mais on connaît actuellement relativement peu d'inhibiteurs de la 35 synthèse des leucotriènes (M.A. Bray, A.W. Ford-Hutchinson et M.J.H. Smith, dans SRS-A and Leukotrienes (Ed. P.J. Piper), page 253, Wiley, New York (1981)) et ils ne sont en général pas acceptables clini-

quement. La première étape dans la synthèse biochimique de toutes les leucotriènes est la peroxydation sur l'atome de carbone en position 5 de l'acide arachidonique. Cette réaction est catalysée par une enzyme, la 5-lipoxygénase, présente principalement dans les leucocytes. La leucotriène B₄ est l'un des "chemoattractants" les plus puissants pour les leucocytes polymorphonucléaires et, en même temps, elle provoque l'agglutination et la dégranulation de ces cellules inflammatoires. C'est donc une hormone pro-inflammatoire puissante. Les leucotriènes C₄, D₄ et E₄ constituent ensemble l'agent connu précédemment sous le nom de "substance à réaction lente de l'anaphylaxie" (SRL-A), qui a un pouvoir de bronchoconstriction d'un ordre de grandeur de trois fois supérieur à celui de l'histamine, et règle également la contractibilité et la perméabilité microvasculaire des muscles lisses. C'est donc un médiateur des réactions asthmatiques, allergiques et inflammatoires.

L'inhibition de la 5-lipoxygénase conduit donc à une diminution de la formation de tous ces médiateurs inflammatoires et allergiques. Ceci a des conséquences cliniques très importantes, car les inhibiteurs spécifiques de la 5-lipoxygénase ont un intérêt potentiel dans la thérapie de l'asthme, de l'allergie, de l'arthrite rhumatoïde, de l'athérosclérose, du psoriasis et d'autres dermatoses proliférantes, de la colite ulcéreuse et d'autres états inflammatoires chroniques, des vasospasmes associés à l'angine de poitrine, etc. L'identification d'inhibiteurs spécifiques de la 5-lipoxygénase est donc une nouvelle approche ayant des conséquences très étendues pour le traitement de divers troubles cliniques.

Comme indiqué ci-dessus, on a montré de façon surprenante que les composés de l'invention exercent cette inhibition spécifique des 5-lipoxygénases.

L'activité biologique des composés de l'invention a été déterminée à la fois in vitro et in vivo. La technique suivante a été utilisée pour déterminer l'activité de la 5-lipoxygénase in vitro : on récolte des cellules péritonéales de rats par injection i.p. de 10 ml de solution saline équilibrée de Hank (GIBCO, cat. n° 4025, EUA) contenant 12,5 U/ml d'héparine de sodium (de la société demanderesse) chez des rats anesthésiés. On transvase dans un tube à essais la suspension de cellules résultante qui contient

principalement des macrophages et on la lave deux fois par centrifugation (200 g, 10 min) et on remet en suspension dans la solution saline équilibrée de Hank contenant 0,5% de sérumalbumine de boeuf (Société Sigma Chem. Co., EUA). Enfin, on remet en suspension les

5 cellules de 6 rats dans la solution saline équilibrée de Hank contenant 5 μ Ci d'acide 1-¹⁴C-arachidonique (de la Société The Radiochemical Centre, Amersham, Grande-Bretagne) et on incube pendant 90 min à 30°C. Ceci provoque le marquage des phospholipides des membranes cellulaires, car l'acide arachidonique radioactif est incorporé dans

10 la position 2 de la portion glycérol. On élimine ensuite l'excès d'acide arachidonique en lavant les cellules deux fois comme décrit ci-dessus. On remet enfin les cellules en suspension dans la même solution à 10⁷ cellules/ml. On préincube ensuite 475 μ l de la suspension de cellules à 37°C pendant 5 min soit avec 5 μ l de DMSO

15 (tube témoin), soit avec 5 μ l d'une solution de médicament dans le DMSO. On ajoute ensuite 20 μ l d'un mélange à volumes égaux de l'ionophore de calcium A 23187 10⁻⁴M dans l'éthanol (Société Calbiochem, EUA) et de CaCl₂ 0,4 M dans l'eau. Les concentrations finales de A 23187 et de Ca⁺⁺ sont donc 2 . 10⁻⁶M et 8 . 10⁻³M. Après 5 minutes

20 d'incubation, on place les tubes dans un bain de glace et on centrifuge pendant 10 min à 3 000 g (4°C). On passe une portion aliquote du surnageant dans un compteur de spectrométrie à scintillation de liquide pour calculer la libération totale de radioactivité induite par le A 23187 en présence de médicaments. Une diminution de la libé-

25 ration de radioactivité est prise comme indication d'une inhibition de la phospholipase A₂. On extrait ensuite le surnageant deux fois par 2 ml d'acétate d'éthyle, on règle à pH 3 par HCl 1 N et on extrait encore par deux fois 2 ml d'acétate d'éthyle. On évapore les extraits réunis à siccité sous vide, on redissout le résidu dans un faible

30 volume de méthanol et on l'applique au moyen d'un dispositif "Dosage Autospotter" (marque déposée) sur une plaque de chromatographie sur couche mince enduite de gel de silice comportant une zone de concentration polaire (Merck Art. 11798, Darmstadt, RFA). On développe les plaques dans la couche organique du mélange solvant acétate d'éthyle-

35 acide acétique-isooctane-eau (55:10:25:50). On décèle les taches radioactives par autoradiographie (film pour rayons X Osray-RPI

de la Société AGFA-FEVAERT, Belgique) et les modifications induites par les médicaments dans le schéma métabolique de l'acide arachidonique sont quantifiées par un densitomètre à laser "Ultroscan 2202" (marque déposée de la Société LKB, Bromma, Suède) en combinaison
 5 avec un calculateur intégrateur SP 4100 de la Société Spectra-Physics, San José, Californie, EUA).

Ces cellules produisent des quantités mesurables de 6-céto-prostaglandine $F_{1\alpha}$, thromboxane B_2 , prostaglandine D_2 , acide hydroxyheptadécatriénoïque ou HHT (tous produits de la cyclooxygénase),
 10 acide 5-hydroxyeicosatétraénoïque ou 5-HETE et leucotriène B_4 (tous deux produits de la 5-lipoxygénase) radioactifs.

Lorsque l'on ajoute au mélange de réaction décrit ci-dessus le OT 3447 (exemple 2C) à des concentrations finales de $10^{-6}M$ et au-dessus, il se produit une diminution nette et spécifique
 15 de la production de leucotriène B_4 et de 5-HETE. En même temps, la synthèse des produits de la cyclooxygénase, HHT, prostaglandine D_2 et thromboxane B_2 et la 6-céto-prostaglandine $F_{1\alpha}$ ne sont pas affectées et la synthèse de la 6-céto-prostaglandine $F_{1\alpha}$, métabolite stable de la prostacycline, est accélérée. Ce schéma d'activité du
 20 médicament est l'indication d'une inhibition vraiment spécifique de la 5-lipoxygénase.

On utilise deux techniques in vivo pour vérifier l'effet de l'administration soit orale, soit parentérale des composés à des animaux de laboratoire sur la libération des leucotriènes.
 25 Dans la première technique, on injecte l'ionophore A 23187 de calcium dans la cavité péritonéale de rats adrénalectomisés et anesthésiés. 5 min plus tard, on lave la cavité et on extrait les leucotriènes par l'éthanol et on redissout dans l'eau ou un tampon. On détermine par dosage biologique la leucotriène D_4 libérée en réponse au A 23187
 30 en utilisant comme indicateur la contraction d'une bande d'iléum isolé de cobaye. On mesure les leucotriènes C_4 et B_4 par des tests radioimmunologiques du commerce (Société New England Nuclear, Dreieich, RFA, et Société The Radiochemical Centre, Amersham, Grande-Bretagne, respectivement). Dans les 3 tests, on observe une inhibition notable
 35 de la formation de leucotriènes après l'administration du OT 3447 (Exemple 2C) avant l'injection intrapéritonéale du A 23187.

L'autre technique est utilisée pour mesurer une conséquence physiologique de la libération de leucotriènes dans les poumons, une attaque d'asthme. On anesthésie des cobayes hypersensibles à l'ovalbumine et on les ventile mécaniquement avec un volume d'air constant selon Konzett-Rössler. Les animaux sont prétraités par la mépyramine, l'indométhacine et le propranolol pour éviter l'interférence avec la production endogène d'histamine, de prostaglandines et des mécanismes β -adrénergiques, respectivement. On les soumet ensuite à une injection intraveineuse d'ovalbumine et on mesure l'augmentation de résistance au passage de l'air par le trop-plein respiratoire. Le prétraitement des animaux par le OT 3447 (Exemple 2C) réduit nettement la réaction asthmatique, ce qui indique un effet cliniquement bénéfique de l'inhibition de la libération endogène de leucotriènes par l'administration de ces composés.

L'antagonisme des effets à médiation chimique par les leucotriènes au niveau du récepteur, outre l'inhibition de la synthèse des leucotriènes, est un mode d'action supplémentaire de certains des composés de l'invention. Bien entendu, ce double mécanisme est d'un grand intérêt potentiel dans la prévention des réactions dont les leucotriènes sont les médiateurs chimiques.

Les antagonistes des leucotriènes peuvent être identifiés par observation des contractions produites dans des préparations de bandes d'iléum de cobayes suspendues dans des tampons physiologiques par addition de leucotriène D_4 pure. Les bandes d'iléum sont reliées à un transducteur isotonique et les contractions sont enregistrées en continu sur un enregistreur multicanaux.

Avant l'addition de leucotriène D_4 , on ajoute au tampon de l'atropine et de l'indométhacine en vue de bloquer des effets contractiles éventuels cholinergiques ou dont le médiateur chimique est une prostaglandine. Les composés essayés, dont on étudie l'antagonisme des leucotriènes, sont dissous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) et ajoutés au bain d'organe 2 min avant l'addition de leucotriène D_4 à la concentration finale $10^{-9}M$ (la concentration finale du DMSO étant de 0,1%, concentration dont on peut montrer qu'elle n'affecte pas la réponse de l'iléum à la leucotriène D_4 . Les composés

essayés peuvent être ajoutés à diverses concentrations, souvent en commençant à 10^{-6} M et en diminuant ensuite la concentration en cas d'antagonisme.

Lorsque l'on ajoute les composés de l'invention à la
 5 préparation d'iléum avant l'addition de leucotriène D_4 , il se produit une inhibition notable de la contraction spécifique induite par la leucotriène D_4 . Dans plusieurs cas, cette inhibition se produit dans la gamme des concentrations inférieures à 10^{-6} M, voir en particulier les Exemples 39, 11A, 11C, 18, 23, 22 et 78C.

10 Par contre, les contractions induites par l'histamine à 10^{-6} M ne sont pas inhibées par ces composés, même à des concentrations micromolaires.

Les produits formés par l'enzyme responsable de la première étape dans la synthèse des leucotriènes, la 5-lipoxygénase,
 15 qui est probablement l'enzyme cible des composés de la présente invention, jouent un rôle de médiateurs de la dégranulation des mastocytes. L'un des effets de la dégranulation des mastocytes est la libération d'histamine. Donc, les inhibiteurs de 5-lipoxygénase peuvent supprimer la libération d'histamine depuis les mastocytes.

20 On étudie cette probabilité sur des cellules obtenues à partir des eaux de lavage de la cavité péritonéale des rats. Ces liqueurs de lavage péritonéales contiennent principalement des macrophages et des mastocytes. Les mastocytes sont sensibilisés passivement à l'ovalbumine par des anticorps d'IgE et soumis ensuite à l'anti-
 25 gène, l'ovalbumine, pour induire la libération d'histamine. En variante, on expose les mastocytes non sensibilisés à un ionophore, le composé 48/80 (produit de condensation de la N-méthyl-p-méthoxyphénéthylamine avec le formaldéhyde), qui induit la libération d'histamine indépendamment des mécanismes immunologiques. On mesure
 30 par une méthode fluorométrique l'histamine libérée dans le milieu après dégranulation des mastocytes du péritoine.

Plusieurs des composés de la présente invention inhibent la libération d'histamine par les mastocytes (voir Tableau I ci-dessous).

TABEAU I : Effet des composés de l'invention sur la libération d'histamine par les mastocytes de péritoine de rat.

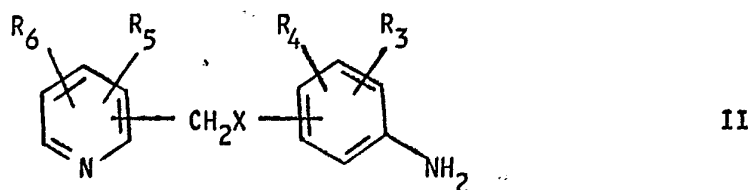
Composé ^a	Inhibition (%) de la libération d'histamine induite par	
	Antigène	Composé 48/80
Exemple 10 c	51	19
Exemple 39	100	95
Exemple 38	91	85
Exemple 22	100	75
Exemple 68	45	17
Exemple 78 c	96	95
Exemple 79 c	100	95
Exemple 70	100	45
Exemple 77	100	92
Exemple 66	100	65

a : Les composés sont étudiés à la concentration 10 μ M.

Il y a tendance à une plus forte inhibition de la libération d'histamine induite par l'antigène que de celle induite par le composé 48/80, selon le rôle supposé des produits de la 5-lipoxygénase dans la dégranulation des mastocytes par un médiateur immunologique. La présente observation démontre en outre l'efficacité des composés de l'invention dans la suppression des réactions anaphylactiques.

La présente invention concerne également un procédé pour la production des composés de l'invention.

Selon un mode de mise en oeuvre, on fait réagir une amine de formule II



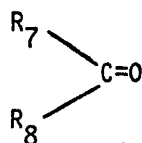
dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et X ont les significations ci-dessus, avec un composé de formule III

dans laquelle R_2 a les significations ci-dessus, sauf l'hydrogène, et Y est capable de former un groupe "s'éliminant bien", Y étant par exemple un atome d'halogène, tel que chlore, brome ou iode,

5 ou un groupe alkyl- ou arylsulfonyloxy, mais on peut également utiliser d'autres groupes éliminables, tels qu'un groupe alkylsulfate, chlorosulfonyloxy, alkylsulfite, mono- ou dialkylphosphate ou nitrate, pour former un composé de formule I, dans laquelle R_1 représente l'hydrogène.

10 La réaction est effectuée dans un solvant organique inerte convenable, tel que méthanol, éthanol, diméthylformamide ou hexaméthylphosphorotriamide, mais on peut également utiliser d'autres solvants; la réaction est effectuée à une température voisine de la température ambiante ou au-dessus jusqu'au point d'ébullition du
15 solvant utilisé. Dans certains cas, cependant, il peut être approprié de refroidir le mélange de réaction au-dessous de la température ambiante, selon la nature du composé de formule III utilisé. La réaction est également effectuée de manière convenable en présence d'une base organique, telle que pyridine, triéthylamine, méthanolate
20 de sodium ou éthanolate de sodium, ou en présence d'une base inorganique convenable, telle qu'un hydroxyde de métal alcalin, un carbonate de métal alcalin ou un bicarbonate de métal alcalin, mais on peut également utiliser d'autres bases. Les produits de réaction de formule I bruts sont recueillis par filtration, le cas échéant
25 après dilution, par exemple par l'eau, si nécessaire, ou bien ils sont extraits du mélange de réaction par un solvant convenable, tel qu'éther éthylique, acétate d'éthyle, dichlorométhane ou chloroforme. Les produits sont purifiés, par exemple par recristallisation ou par chromatographie, si nécessaire après conversion en sels
30 d'acides inorganiques ou organiques appropriés définis ci-dessus.

Dans un autre mode de mise en oeuvre, on transforme une amine de formule II en un composé de formule I, dans laquelle R_1 représente l'hydrogène par alkylation réductrice, par exemple par réaction avec un composé carbonylé de formule IV



IV

dans laquelle R_7 , R_8 et la fonction carbonyle pris ensemble sont
 5 capables de former un substituant R_2 ayant les significations ci-dessus, puis on hydrogène en présence d'un catalyseur approprié ou on réduit par exemple par un borohydrure de métal alcalin. L'hydrogénéation ou la réduction peut, si nécessaire, être effectuée en même temps que la réaction avec le composé carbonylé, c'est-à-dire sans
 10 isolement de la base de Schiff intermédiaire.

La réaction est effectuée dans un solvant organique inerte convenable, tel que méthanol ou éthanol, mais on peut utiliser aussi d'autres solvants. La réaction est de préférence effectuée à la température ambiante mais, dans certains cas, il convient de
 15 refroidir le mélange de réaction au-dessous de la température ambiante ou de chauffer le mélange de réaction au-dessus de la température ambiante jusqu'au point d'ébullition du solvant utilisé, selon la nature des réactifs de formules II et IV utilisés. L'isolement et la purification des produits peuvent être effectués comme décrit
 20 ci-dessus.

Si l'on désire un composé de formule I, dans laquelle R_1 est différent de l'hydrogène, on peut encore alkyler les composés de formule I ci-dessus, dans laquelle R_1 représente l'hydrogène, par réaction avec un composé de formule V

25



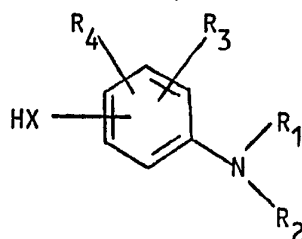
V

dans laquelle R_1 et Y ont les significations ci-dessus, sauf que R_1 ne peut pas être l'hydrogène. Les solvants et les conditions de réaction utilisés ci-dessus sont de préférence comme décrit ci-dessus.

L'introduction des substituants R_1 et R_2 peut être
 30 effectuée simultanément, par exemple lorsque $\text{R}_1 = \text{R}_2$, mais aussi lorsque R_1 et R_2 sont différents, la réaction peut être effectuée sans isolement de l'intermédiaire monoalkylé.

Dans un autre mode de mise en oeuvre, on fait réagir un composé de formule VII

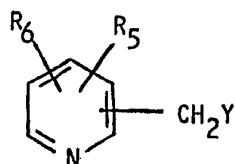
5



VII

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations ci-dessus et X représente l'oxygène ou le soufre, avec un composé de formule VIII

10



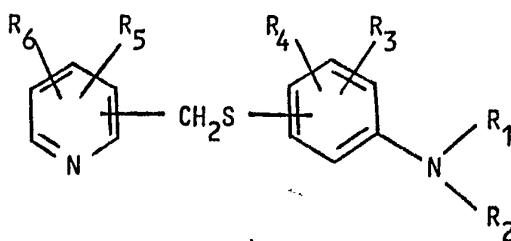
VIII

dans laquelle R_5 , R_6 et Y ont les significations ci-dessus, pour former le composé de formule I désiré.

Le solvant et les conditions de réaction utilisés sont avantageusement comme décrit ci-dessus pour l'alkylation des amines de formule II, mais on peut également utiliser d'autres solvants et/ou d'autres conditions de réaction, selon la nature des composés de formules VII et VIII utilisés.

Un autre mode de mise en oeuvre de l'invention est décrit dans le schéma suivant :

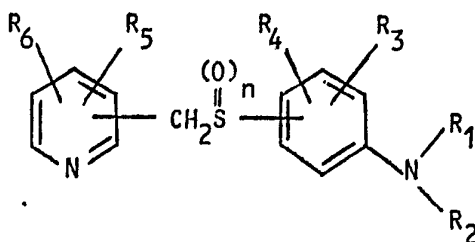
20



oxydation



25



dans lequel n est égal à 1 ou 2 et R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 ont les significations ci-dessus.

Si R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ou R_6 sont ou contiennent des substituants qui peuvent réagir dans les conditions mentionnées ci-dessus, ces substituants R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ou R_6 sont protégés de la manière habituelle avant la réaction et les groupements protecteurs sont ensuite éliminés.

Les composés de l'invention sont destinés à l'utilisation dans des compositions pharmaceutiques qui sont utiles dans le traitement de l'asthme, des allergies, de l'arthrite rhumatoïde, de l'athérosclérose, du psoriasis et d'autres dermatoses proliférantes, de la colite ulcéreuse et d'autres états inflammatoires, des vaso-spasmes, etc.

La quantité nécessaire d'un composé de formule I (ci-après dénommé ingrédient actif) pour l'effet thérapeutique varie, bien entendu, avec le composé particulier, la voie d'administration et le mammifère en traitement. Une dose convenable d'un composé de formule I pour un mammifère atteint, par exemple, d'un état inflammatoire, tel que défini ci-dessus, est de 0,5 à 100 mg par kg de poids corporel, mieux encore de 0,5 à 50 mg par kg de poids corporel du mammifère, par exemple de 5 à 25 mg par kg, administrée une ou plusieurs fois par jour.

Dans le cas du traitement ou de la prophylaxie d'états inflammatoires des voies aériennes, une dose antiasthmatique convenable d'un composé de formule I est de 1 μ g à 50 mg de composé par kg de poids corporel et, mieux encore, de 1 μ g à 10 mg par kg de poids corporel du mammifère, par exemple de 1 μ g à 5 mg par kg.

Bien qu'il soit possible d'administrer un ingrédient actif seul sous la forme du produit chimique pur, il est préférable de le présenter sous forme d'une composition pharmaceutique. La formulation contient avantageusement de 0,1 à 100% en poids de l'ingrédient actif. Avantagusement, les unités de dosage d'une formulation contiennent entre 0,1 mg et 1 g de l'ingrédient actif. Pour l'administration locale, la formulation contient de préférence de 1 à 2% en poids de l'ingrédient actif, mais elle peut contenir jusqu'à 10% en poids de l'ingrédient actif. Les formulations appro-

priées pour l'administration nasale ou buccale (par exemple des formulations pour distributeur de poudre autopropulsée, décrites ci-après) peuvent contenir de 0,1 à 20% en poids de l'ingrédient actif, par exemple environ 2% en poids.

- 5 On entend par "unité de dosage" une dose unitaire, c'est-à-dire unique, qui peut être administrée à un patient et qui peut facilement être manipulée et conditionnée, en restant sous forme d'une dose unitaire physiquement et chimiquement stable comprenant la substance active soit telle quelle, soit en mélange avec des
10 diluants ou supports pharmaceutiques solides ou liquides.

- Les formulations, aussi bien pour l'utilisation vétérinaire ou en médecine humaine, comprennent un ingrédient actif, en association avec un support acceptable en pharmacie et, facultativement, un autre ou d'autres ingrédients thérapeutiques. Le(s)
15 support(s) doi(ven)t être "acceptable(s)" en ce sens qu'il(s) doi(ven)t être compatible(s) avec les autres ingrédients des formulations et ne pas être nuisible(s) au receveur.

- Les formulations comprennent celles sous une forme appropriée pour l'administration orale, ophtalmique, rectale, paren-
20 térale (comprenant les voies d'administration sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse), intra-articulaire, locale, nasale et buccale.

- Les formulations peuvent être convenablement présentées sous forme d'unité de dosage et peuvent être préparées par l'une
25 quelconque des techniques pharmaceutiques bien connues de l'homme de l'art. Toutes ces techniques comprennent l'étape de mise en association de l'ingrédient actif avec le support qui constitue un ou plusieurs ingrédients accessoires. En général, les formulations sont préparées en combinant uniformément et intimement l'ingrédient actif
30 avec un support liquide ou un support solide finement divisé ou les deux et ensuite, si nécessaire, en moulant le produit dans la formulation désirée.

- Les formulations de la présente invention appropriées pour l'administration orale peuvent être sous forme d'unités discrètes,
35 telles que capsules, sachets, comprimés ou pastilles, contenant chacune une quantité prédéterminée de l'ingrédient actif; sous la

forme d'une poudre ou de granules; sous forme d'une solution ou suspension dans un liquide aqueux ou non aqueux; ou sous forme d'une émulsion huile-dans-l'eau ou d'une émulsion eau-dans-l'huile. L'ingrédient actif peut aussi être administré sous forme d'un bol,
 5 d'un électuaire ou d'une pâte.

On peut fabriquer un comprimé en pressant ou en moulant l'ingrédient actif facultativement avec un ou plusieurs ingrédients accessoires. Les comprimés pressés peuvent être préparés par compression dans une machine convenable de l'ingrédient actif
 10 sous une forme fluide, telle que poudre ou granules, facultativement mélangé avec un liant, un lubrifiant, un diluant inerte, un tensio-actif ou un agent dispersant. Les comprimés moulés peuvent être fabriqués par moulage dans une machine convenable d'un mélange de l'ingrédient actif en poudre et d'un support convenable humecté par
 15 un diluant liquide inerte.

Les formulations pour l'administration rectale peuvent être sous la forme d'un suppositoire comprenant l'ingrédient actif et un support, tel que le beurre de cacao, ou sous la forme d'un lavement.

20 Les formulations convenables pour l'administration parentérale comprennent de manière appropriée une préparation huileuse ou aqueuse stérile de l'ingrédient actif qui est de préférence isotonique avec le sang du receveur.

Les formulations appropriées pour l'administration
 25 intra-articulaire peuvent être sous la forme d'une préparation aqueuse stérile de l'ingrédient actif qui peut être sous forme microcristalline, par exemple sous la forme d'une suspension microcristalline aqueuse. On peut aussi utiliser des formulations liposomales ou des systèmes polymères biodégradables pour présenter
 30 l'ingrédient actif à la fois pour l'administration intra-articulaire et ophtalmique.

Les formulations appropriées pour l'administration locale comprennent des préparations liquides ou semi-liquides, telles qu'onguents, lotions, applications; des émulsions huile-dans-l'eau
 35 ou eau-dans-l'huile, telles que crèmes, pommades ou pâtes; ou des solutions ou suspensions, telles que des gouttes. Par exemple, pour

L'administration ophtalmique, l'ingrédient actif peut être présenté sous la forme de gouttes oculaires aqueuses, par exemple en solution à 0,1-1,0%.

Des formulations appropriées pour l'administration dans la cavité nasale ou buccale comprennent les formulations en poudre, autopropulsées et à pulvériser, telles qu'aérosols et atomiseurs. Les formulations, lorsqu'elles sont dispersées, ont de préférence une dimension de particules dans la gamme de 10 à 100 μm .

Ces formulations sont, au mieux, sous la forme d'une poudre finement broyée pour l'administration pulmonaire au moyen d'un dispositif pour inhalation de poudre ou de formulations auto-dispersées pour l'application en poudre, où l'ingrédient actif en poudre finement broyée peut constituer jusqu'à 99,9% en poids de la formulation. Dans le cas de formulations en solutions autopropulsées et pulvérisées, l'effet peut être obtenu soit par le choix d'une soupape ayant les caractéristiques de pulvérisation désirées (c'est-à-dire capable de produire une pulvérisation ayant la dimension de particules désirée), soit par incorporation de l'ingrédient actif en poudre en suspension d'une dimension de particules réglée. Ces formulations autopropulsées peuvent être soit des formulations pour la distribution de poudre, soit des formulations distribuant l'ingrédient actif en gouttelettes d'une solution ou suspension.

Les formulations autopropulsées de distribution de poudre comprennent de préférence des particules dispersées d'ingrédients actifs solides et un agent propulseur liquide ayant un point d'ébullition inférieur à 18°C sous la pression atmosphérique. Le propulseur liquide peut être n'importe quel propulseur connu comme approprié pour l'administration médicale et peut comprendre un ou plusieurs alcanes inférieurs ou alcanes inférieurs halogénés ou leurs mélanges; on préfère spécialement les alcanes inférieurs chlorés et fluorés. En général, l'agent propulseur constitue 50 à 99,9% en poids de la formulation, tandis que l'ingrédient actif constitue 0,1 à 20% en poids de la formulation, par exemple environ 2% en poids.

Le support acceptable en pharmacie dans ces formulations autopropulsées peut comprendre d'autres constituants en plus de l'agent propulseur, en particulier un tensioactif ou un diluant solide ou les deux. Les tensioactifs sont souhaitables car ils évitent l'agglomération des particules d'ingrédient actif et maintiennent l'ingrédient actif en suspension. Les tensioactifs non ioniques liquides et les tensioactifs anioniques solides ou leurs mélanges sont particulièrement intéressants. Des tensioactifs non ioniques liquides appropriés sont les esters et esters partiels d'acides gras avec des polyalcools aliphatiques, par exemple le monooléate de sorbitanne et le trioléate de sorbitanne connus dans le commerce sous les noms de "Span 80" (marque déposée) et "Span 85" (marque déposée), respectivement. Le tensioactif non ionique liquide peut constituer de 0,01 jusqu'à 20% en poids de la formulation, bien qu'il constitue de préférence moins de 1% en poids de la formulation. Les tensioactifs anioniques liquides appropriés comprennent les sels de métaux alcalins, d'ammonium et d'amines de sulfosuccinates de dialkyles en C_4-C_{12} . Les tensioactifs anioniques solides peuvent constituer de 0,01 jusqu'à 20% en poids de la formulation, bien que l'on puisse avantageusement incorporer moins de 1% en poids de diluant solide dans cette formulation autopropulsée lorsque la densité de l'ingrédient actif diffère notablement de la densité de l'agent propulseur; ils aident également à maintenir l'ingrédient actif en suspension. Le diluant solide est sous forme d'une poudre fine, ayant de préférence une dimension de particules du même ordre que celle de l'ingrédient actif. Les diluants solides appropriés comprennent le chlorure de sodium, le sulfate de sodium et les sucres.

Les formulations de la présente invention peuvent également être sous forme d'une formulation autopropulsée dans laquelle l'ingrédient actif est présent en solution. Ces formulations autopropulsées peuvent comprendre l'ingrédient actif, l'agent propulseur et un co-solvant et, avantageusement, un stabilisant anti-oxydant. L'agent propulseur est l'un ou plusieurs de ceux déjà cités ci-dessus. Les co-solvants sont choisis pour leur solubilité dans l'agent propulseur, leur aptitude à dissoudre l'ingrédient actif

et leur point d'ébullition qui doit être le plus bas possible en accord avec ces propriétés ci-dessus mentionnées. Les co-solvants appropriés sont les alcanols inférieurs et leurs éthers et leurs mélanges. Le co-solvant peut constituer 5 à 40% en poids de la formulation, mais, de préférence, moins de 20% en poids de la formulation. Des stabilisants antioxydants peuvent être incorporés dans ces formulations en solution pour inhiber la détérioration de l'ingrédient actif et sont avantageusement des ascorbates ou bisulfites de métaux alcalins. Ils sont présents de préférence en quantité allant jusqu'à 0,25% en poids de la formulation.

Ces formulations autopropulsées peuvent être préparées par n'importe quelle technique connue de l'homme de l'art. Par exemple, l'ingrédient actif (soit en particules, comme défini précédemment, en suspension dans un liquide convenable, soit en solution jusqu'à 20% en poids/volume dans un co-solvant acceptable, selon le besoin) est mélangé avec tous autres constituants d'un support acceptable en pharmacie. On refroidit le mélange résultant, on l'introduit dans un récipient refroidi convenable et on y ajoute l'agent propulseur sous forme liquide; et on ferme le récipient de manière hermétique.

En variante, ces formulations autopropulsées peuvent être préparées par mélange de l'ingrédient actif soit en particules comme défini précédemment, soit en solution alcoolique ou aqueuse à 2-20% en poids/volume, selon le besoin, avec les constituants restants du support acceptable en pharmacie autres que l'agent propulseur; introduction du mélange résultant, facultativement avec un peu de l'agent propulseur, dans un récipient convenable; et injection de l'agent propulseur, sous pression, dans le récipient à température ambiante à travers une soupape qui constitue une pièce du récipient et qui est utilisée pour régler la libération de la formulation depuis celui-ci. Avantageusement, le récipient est purgé par élimination de l'air à un stade convenable dans la préparation de la formulation autopropulsée.

Un récipient convenable pour une formulation autopropulsée est muni d'une soupape manuelle et construit en aluminium, en acier inoxydable ou en verre renforcé. La soupape doit, bien entendu, avoir les caractéristiques désirées de dimension de parti-

cules de la pulvérisation comme défini précédemment. Avantageusement, la soupape est du type qui distribue une quantité fixe de la formulation à chaque pression, par exemple environ 50 à 100 µl de la formulation à chaque distribution.

5 Les formulations de la présente invention peuvent aussi être sous la forme d'une solution aqueuse ou alcoolique diluée, facultativement une solution stérile, de l'ingrédient actif pour l'utilisation dans un vaporisateur ou un pulvérisateur, où on utilise un courant d'air accéléré pour produire un fin brouillard consistant
10 en petites gouttelettes de la solution. Cette formulation peut aussi contenir un agent tampon et un agent tensioactif et également un conservateur, tel qu'un hydroxybenzoate de méthyle.

D'autres formulations appropriées pour l'administration nasale comprennent une poudre fine ayant une dimension de
15 particules de 10 à 100 µm qui est administrée par inhalation rapide à travers le passage nasal depuis un récipient de la poudre maintenu près du nez.

Outre les ingrédients mentionnés ci-dessus, les formulations de l'invention peuvent contenir un ou plusieurs ingrédients supplémentaires, tels que diluants, tampons, agents aromatisants, liants, agents tensioactifs, épaississants, lubrifiants, conservateurs, par exemple hydroxybenzoate de méthyle (y compris antioxydants), agents émulsifiants et analogues.

Les compositions peuvent contenir en outre d'autres
25 composés thérapeutiquement actifs ordinairement appliqués dans le traitement des états pathologiques mentionnés ci-dessus, par exemple glucocorticoïdes, antihistaminiques, agents anticholinergiques, méthylxanthines, agents β-adrénergiques, salicylates, indométhacine, flufénamate, naproxen, timégadine, sels d'or, pénicillamine, agents
30 réduisant le cholestérol du sérum, rétinoïdes, sels de zinc, et salicylazosulfapyridine (Salazopyrine).

Selon l'invention, les présents composés sont administrés à un patient atteint de l'un des états pathologiques mentionnés ci-dessus à une dose journalière (pour les adultes) de
35 0,1 mg à 7000 mg, de préférence de 35 à 3500 mg et, dans la pratique vétérinaire, à des doses journalières correspondantes de 0,5 à 100 mg/kg de poids corporel.

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

EXEMPLE 1

4-(4'-Pyridylméthoxy)-N-méthylalanine

5 A. 4-(4'-Pyridylméthoxy)acétanilide

On agite à la température ambiante pendant environ 20 h un mélange de 30,5 g de 4-acétaminophénol, 40 g de chlorhydrate de 4-chlorométhylpyridine, 85 g de carbonate de potassium et 400 ml de diméthylformamide et enfin on agite à 60-80°C pendant encore 10 3-4 h. On dilue le mélange résultant par l'eau pour précipiter le produit, que l'on sépare par filtration, on lave à l'eau et on sèche à l'air. Un échantillon de pureté analytique a un point de fusion de 165-167°C.

15 B. 4-(4'-Pyridylméthoxy)aniline

On chauffe au reflux pendant 3 h un mélange de 40 g de 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide, 400 ml d'acide chlorhydrique 4 N et 100 ml d'éthanol. Après refroidissement, on neutralise la solution résultante à pH 8 par une solution d'hydroxyde de sodium pour précipiter le produit, que l'on sépare par filtration, on lave à 20 l'eau et on sèche à l'air. On l'obtient sous forme d'un hydrate ayant un point de fusion de 130-131°C.

25 C. 4-(4'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

A une solution de méthylate de sodium (préparé à partir 2,3 g de sodium) dans 30 ml de méthanol, on ajoute 4,0 g de 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline puis 0,85 g de paraformaldéhyde et on agite le mélange à la température ambiante pendant 5 h. On ajoute ensuite 0,7 g de borohydrure de sodium et on agite le mélange à la température ambiante pendant encore 12 h et enfin on chauffe au reflux pendant 1 h. On ajoute 30 ml d'hydroxyde de sodium 2 N 30 et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 h, puis on refroidit et on extrait deux fois par l'acétate d'éthyle. On évapore l'extrait et on recristallise le produit résultant dans un mélange acétone-eau pour donner le composé recherché, F. 129-131°C.

EXEMPLE 24-(3'-Pyridylméthoxy)-N-méthylanilineA. 4-(3'-Pyridylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais
 5 en remplaçant le chlorhydrate de 4-chlorométhylpyridine par le
 chlorhydrate de 3-chlorométhylpyridine, on obtient le composé
 recherché.

B. 4-(3'-Pyridylméthoxy)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais
 10 en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 4-(3'-
 pyridylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché sous
 forme d'hydrate, F. 72-75°C.

C. 4-(3'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais
 15 en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 4-(3'-pyridyl-
 méthoxy)aniline, on obtient le composé recherché. On l'isole conve-
 nablement à l'état de dichlorhydrate, F. 212°C.

EXEMPLE 34-(2'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline20 A. 4-(2'-Pyridylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais
 en remplaçant le chlorhydrate de 4-chlorométhylpyridine par le
 chlorhydrate de 2-chlorométhylpyridine, on obtient le composé
 recherché.

25 B. 4-(2'-Pyridylméthoxy)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais
 en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 4-(2'-
 pyridylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché sous
 forme d'une huile.

30 C. 4-(2'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais
 en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 4-(2'-pyridyl-
 méthoxy)aniline, on obtient le composé recherché, F. 135-137°C. On
 peut encore l'isoler sous forme du dichlorhydrate, F. 187-189°C.

EXEMPLE 43-(4'-Pyridylméthoxy)-N-méthylanilineA. 3-(4'-Pyridylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais
 5 en remplaçant le 4-acétaminophénol par le 3-acétaminophénol, on
 obtient le composé recherché.

B. 3-(4'-Pyridylméthoxy)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais
 en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 3-(4'-
 10 pyridylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché,
 F. 114-116°C.

C. 3-(4'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais
 en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-(4'-pyridyl-
 15 méthoxy)aniline, on obtient le composé recherché. On l'isole sous
 forme d'un hémihydrate du dichlorhydrate, F. 211-214°C.

EXEMPLE 53-(3'-Pyridylméthoxy)-N-méthylanilineA. 3-(3'-Pyridylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais
 20 en remplaçant le 4-acétaminophénol par le 3-acétaminophénol et le
 chlorhydrate de 4-chlorométhylpyridine par le chlorhydrate de
 3-chlorométhylpyridine, on obtient le composé recherché.

B. 3-(3'-Pyridylméthoxy)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais
 25 en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)-acétanilide par le 3-(3'-
 pyridylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché, F. 99-100°C.

C. 3-(3'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais
 30 en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-(3'-pyridyl-
 méthoxy)aniline, on obtient le composé recherché. On l'isole sous
 forme du dichlorhydrate, F. 179-182°C.

EXEMPLE 63-(2'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline35 A. 3-(2'-Pyridylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais en remplaçant le 4-acétaminophénol par le 3-acétaminophénol et le chlorhydrate de 4-chlorométhylpyridine par le chlorhydrate de 2-chlorométhylpyridine, on obtient le composé recherché, F. 160-163°C.

5 B. 3-(2'-Pyridylméthoxy)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 3-(2'-pyridylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché sous forme d'un dihydrate, F. 96°C.

10 C. 3-(2'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-(2'-pyridylméthoxy)aniline, on obtient le composé recherché. On l'isole sous forme du dichlorhydrate, F. 195-198°C.

15 EXEMPLE 7

2-(4'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

A. 2-(4'-Pyridylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais en remplaçant le 4-acétaminophénol par le 2-acétaminophénol, on obtient le composé recherché.

B. 2-(4'-Pyridylméthoxy)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 2-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché.

25 C. 2-(4'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 2-(4'-pyridylméthoxy)aniline, on obtient le composé recherché.

EXEMPLE 8

30 2-(3'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

A. 2-(3'-Pyridylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais en remplaçant le 4-acétaminophénol par le 2-acétaminophénol et le chlorhydrate de 4-chlorométhylpyridine par le chlorhydrate de 3-chlorométhylpyridine, on obtient le composé recherché.

B. 2-(3'-Pyridylméthoxy)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 2-(3'-pyridylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché.

5 C. 2-(3'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 2-(3'-pyridylméthoxy)aniline, on obtient le composé recherché.

EXEMPLE 9

10 2-(2'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

A. 2-(2'-Pyridylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais en remplaçant le 4-acétaminophénol par le 2-acétaminophénol et le chlorhydrate de 4-chlorométhylpyridine par le chlorhydrate de 2-chlorométhylpyridine, on obtient le composé recherché.

B. 2-(2'-Pyridylméthoxy)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 2-(2'-pyridylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché.

20 C. 2-(2'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 2-(2'-pyridylméthoxy)aniline, on obtient le composé recherché.

EXEMPLE 10

25 4-(2'-Quinolylméthoxy)-N-méthylaniline

A. 4-(2'-Quinolylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais en remplaçant le chlorhydrate de 4-chlorométhylpyridine par le chlorhydrate de 2-chlorométhylquinoléine, on obtient le composé recherché, F. 178-180°C.

B. 4-(2'-Quinolylméthoxy)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 4-(2'-quinolylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché, F. 132-133°C.

C. 4-(2'-Quinolylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 4-(2'-quinolylméthoxy)aniline, on obtient le composé recherché. On l'isole sous
5 forme d'un hémihydrate du dichlorhydrate, F. 225°C.

EXEMPLE 11

3-(2'-Quinolylméthoxy)-N-méthylaniline

A. 3-(2'-Quinolylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais
10 en remplaçant le 4-acétaminophénol par le 3-acétaminophénol et le chlorhydrate de 4-chlorométhylpyridine par le chlorhydrate de 2-chlorométhylquinoléine, on obtient le composé recherché sous forme d'un trihydrate, F. 160-162°C.

B. 3-(2'-Quinolylméthoxy)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais
15 en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 3-(2'-quinolylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché sous forme d'un dihydrate, F. 98°C.

C. 3-(2'-Quinolylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais
20 en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-(2'-quinolylméthoxy)aniline, on obtient le composé recherché. On l'isole sous forme d'un hémihydrate du dichlorhydrate, F. 227°C.

EXEMPLE 12

25 2-Chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

A. 2-Chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais en remplaçant le 4-acétaminophénol par le 3-chloro-4-acétaminophénol, on obtient le composé recherché sous forme d'un hydrate, F. 126-128°C.

30 B. 2-Chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 2-chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché, F. 120-121°C.

C. 2-Chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 2-chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)aniline, on obtient le composé recherché.

5

EXEMPLE 13

3-Chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

A. 3-Chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais en remplaçant le 4-acétaminophénol par le 2-chloro-4-acétaminophénol, on obtient le composé recherché.

10

B. 3-Chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 3-chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché sous forme d'un dihydrate, F. 94-96°C.

15

C. 3-Chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)aniline, on obtient le composé recherché.

20

EXEMPLE 14

2,3-Dichloro-4-(4'-pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

A. 2,3-Dichloro-4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais en remplaçant le 4-acétaminophénol par le 2,3-dichloro-4-acétaminophénol, on obtient le composé recherché sous forme d'un hydrate, F. 159-161°C.

25

B. 2,3-Dichloro-4-(4'-pyridylméthoxy)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 2,3-dichloro-4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché, F. 123-124°C.

30

C. 2,3-Dichloro-4-(4'-pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 2,3-dichloro-4-(4'-pyridylméthoxy)aniline, on obtient le composé recherché, F. 160-162°C.

35

EXEMPLE 154-(4'-Pyridylméthoxy)-N,N-diméthylaniline

A une solution de 10,0 g de 4-(4'-pyridylméthoxy)-
 aniline (préparée comme décrit à l'exemple 1 B) dans 50 ml d'hexa-
 5 méthylphosphorotriamide, on ajoute 12,5 g de bicarbonate de sodium
 puis 14,2 g d'iodure de méthyle et on agite le mélange à la tempé-
 rature ambiante pendant 12 h. On précipite le produit par dilution
 avec environ 500 ml d'eau et on le recueille par filtration, on lave
 à l'eau et on sèche à l'air. Après recristallisation dans un mélange
 10 éthanol-eau, on obtient le composé recherché, F. 123-125°C.

EXEMPLE 164-(3'-Pyridylméthoxy)-N,N-diméthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 15, mais
 en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-(4'-pyridyl-
 15 méthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 4 B), on obtient
 le composé recherché. On l'isole sous forme du dichlorhydrate,
 F. 211-213°C.

EXEMPLE 172,3-Dichloro-4-(4'pyridylméthoxy)-N,N-diméthylaniline

20 En suivant le mode opératoire de l'exemple 15, mais
 en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 2,3-dichloro-4-
 (4'-pyridylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 14 B),
 on obtient le composé recherché, F. 95-96°C.

EXEMPLE 1825 3-(2'-Quinolylméthoxy)-N,N-diméthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 15, mais
 en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-(2'-quinolyl-
 méthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 11 B), on obtient
 le composé recherché. On l'isole sous forme d'un dihydrate du
 30 dichlorhydrate, F. 155°C.

EXEMPLE 193-(4'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

A une solution refroidie de 2,0 g (10 mmol) de
 3-(4'-pyridylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 4 B)
 35 dans 10 ml d'hexaméthylphosphorotriamide, on ajoute 2,5 g de bicar-
 bonate de sodium puis 1,42 g (10 mmol) d'iodure de méthyle et on

méthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 11 B), on obtient le composé recherché sous forme du dichlorhydrate, F. 218°C.

EXEMPLE 24

4-(4'-Pyridylméthoxy)-N-n-butylaniline

- 5 On hydrogène en présence de 50 mg de PtO_2 un mélange de 3,3 g d'hydrate de 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline (préparé comme décrit à l'exemple 1 B), 1,1 g de n-butanal, 1,5 g d'acétate de sodium et 40 ml d'éthanol. Après environ 3-5 h, la quantité théorique d'hydrogène a été absorbée et l'absorption devient négligeable. On
- 10 sépare le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat sous vide. On distribue la substance restante entre l'eau et l'acétate d'éthyle, on sépare la couche organique, on sèche et on évapore sous vide. On purifie le produit résultant par chromatographie (SiO_2 , éther éthylique) et, après traitement par l'acide chlorhydrique
- 15 éthanolique de manière analogue au procédé de l'exemple 22, on obtient le composé recherché sous forme du dichlorhydrate, F. 234°C.

EXEMPLE 25

4-(3'-Pyridylméthoxy)-N-n-butylaniline

- En suivant le mode opératoire de l'exemple 24, mais
- 20 en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 4-(3'-pyridylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 2 B), on obtient le composé recherché, F. 81-82°C.

EXEMPLE 26

4-(2'-Pyridylméthoxy)-N-n-butylaniline

- 25 En suivant le mode opératoire de l'exemple 24, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 4-(2'-pyridylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 3 B), on obtient le composé recherché. On l'isole sous forme du dichlorhydrate, F. 209-210°C.

30

EXEMPLE 27

3-(4'-Pyridylméthoxy)-N-n-butylaniline

- En suivant le mode opératoire de l'exemple 24, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-(4'-pyridylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 4 B), on obtient
- 35 le composé recherché. On l'isole sous forme d'un dihydrate du dichlorhydrate, F. 165°C.

EXEMPLE 283-(3'-Pyridylméthoxy)-N-n-butylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 24, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-(3'-pyridylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 5 B), on obtient le composé recherché, F. 46-48°C.

EXEMPLE 292,3-Dichloro-4-(4'-pyridylméthoxy)-N-n-butylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 24, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 2,3-dichloro-4-(4'-pyridylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 14 B), on obtient le composé recherché, F. 80-82°C.

EXEMPLE 304-(2'-Quinolylméthoxy)-N-n-butylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 24, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 4-(2'-pyridylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 10 B), on obtient le composé recherché, identique (spectre IR, analyse, CCM) au composé préparé comme décrit à l'exemple 22.

EXEMPLE 313-(2'-Quinolylméthoxy)-N-n-butylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 24, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-(2'-quinolylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 11 B), on obtient le composé recherché, identique (spectre IR, analyse, CCM) au composé préparé comme décrit à l'exemple 23.

EXEMPLE 324-(4'-Pyridylméthoxy)-N-benzylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 24, mais en remplaçant le n-butanal par le benzaldéhyde, on obtient le composé recherché, F. 97-98°C.

EXEMPLE 334-(3'-Pyridylméthoxy)-N-benzylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 24, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 4-(3'-pyridylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 2 B) et le

n-butanal par le benzaldéhyde, on obtient le composé recherché,
F. 88-90°C.

EXEMPLE 34

4-(2'-Pyridylméthoxy)-N-benzylaniline

- 5 En suivant le mode opératoire de l'exemple 24, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 4-(2'-pyridylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 3 B) et le n-butanal par le benzaldéhyde, on obtient le composé recherché,
F. 109-110°C.

EXEMPLE 35

3-(4'-Pyridylméthoxy)-N-benzylaniline

- 10 En suivant le mode opératoire de l'exemple 24, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-(4'-pyridylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 4 B) et le
15 n-butanal par le benzaldéhyde, on obtient le composé recherché,
F. 85-87°C.

EXEMPLE 36

3-(3'-Pyridylméthoxy)-N-benzylaniline

- 20 En suivant le mode opératoire de l'exemple 24, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-(3'-pyridylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 5 B) et le n-butanal par le benzaldéhyde, on obtient le composé recherché. On l'isole sous forme du dichlorhydrate, F. 200°C.

EXEMPLE 37

2,3-Dichloro-4-(4'-pyridylméthoxy)-N-benzylaniline

- 25 En suivant le mode opératoire de l'exemple 24, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 2,3-dichloro-4-(4'-pyridylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 14 B) et le n-butanal par le benzaldéhyde, on obtient le composé recherché,
30 F. 119-120°C.

EXEMPLE 38

4-(2'-Quinolylméthoxy)-N-benzylaniline

- 35 En suivant le mode opératoire de l'exemple 24, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 4-(2'-quinolylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 10 B) et le n-butanal par le benzaldéhyde, on obtient le composé recherché,
F. 96-98°C.

EXEMPLE 393-(2'-Quinolylméthoxy)-N-benzylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 24, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-(2'-quinolyl-
 5 méthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 11 B) et le n-butanal par le benzaldéhyde, on obtient le composé recherché. On l'isole sous forme d'un hémihydrate du dichlorhydrate, F. 212°C.

EXEMPLE 403-(4'-Pyridylméthoxy)-N-benzylaniline

10 On agite à la température ambiante pendant 20 h un mélange de 2,0 g de 3-(4'-pyridylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 4 B), 1,6 g de benzaldéhyde et 25 ml de méthanol et ensuite on chauffe au reflux pendant encore 1 h. Après refroidissement, on ajoute 2,0 g de borohydrure de sodium par portions
 15 en 1 h, en maintenant la température du mélange de réaction entre 15 et 20°C par refroidissement extérieur. On agite le mélange à la température ambiante pendant 5 autres heures, après quoi on ajoute avec soin l'excès d'acide chlorhydrique 4 N et on agite le mélange acidifié à la température ambiante pendant encore 16-20 h.
 20 On extrait le mélange résultant deux fois par l'acétate d'éthyle et on sèche les extraits réunis et on évapore sous vide. On recristallise le produit résultant (mélange éthanol-eau) pour obtenir le composé recherché, identique (spectre IR, analyse, CCM) au composé préparé comme décrit à l'exemple 35.

EXEMPLE 413-(2'-Quinolylméthoxy)-N-benzylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 40, mais en remplaçant la 3-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-(2'-quinolyl-
 méthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 11 B), on obtient
 30 le composé recherché. On l'isole sous forme d'un hémihydrate du dichlorhydrate, identique (spectre IR, analyse, CCM) au composé préparé comme décrit à l'exemple 39.

EXEMPLE 424-(2'-Pyridylméthoxy)-N-benzylaniline

35 En suivant le mode opératoire de l'exemple 40, mais en remplaçant la 3-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 4-(2'-pyridyl-

méthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 3 B), on obtient le composé recherché, identique (spectre IR, analyse, CCM) au composé préparé comme décrit à l'exemple 34.

EXEMPLE 43

5 3-(4'-Pyridylméthoxy)-N-(3''-chlorobenzyl)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 40, mais en remplaçant le benzaldéhyde par le 3-chlorobenzaldéhyde, on obtient le composé recherché.

EXEMPLE 44

10 4-(4'-Pyridylméthoxy)-N-(4''-méthoxybenzyl)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 40, mais en remplaçant la 3-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 1 B) et le benzaldéhyde par le 4-méthoxybenzaldéhyde, on obtient le composé
15 recherché.

EXEMPLE 45

2,5-Dichloro-4-(2'-pyridylméthylthio)-N-méthylaniline

A. 2,5-Dichloro-4-(2'-pyridylméthylthio)aniline

A une solution agitée et refroidie de 2,5 g de
20 2,5-dichloro-4-mercaptoaniline dans 100 ml d'hydroxyde de sodium 2 N à 15-20°C, on ajoute par portions 2,1 g de chlorhydrate de 2-chlorométhylpyridine en environ 30 min. On agite ensuite le mélange à la température ambiante pendant encore 1 h, après quoi on recueille par filtration le produit précipité, on le lave à l'eau et on le
25 sèche à l'air. Après recristallisation dans le mélange éthanol-eau, on obtient le composé recherché, F. 105-106°C.

B. 2,5-Dichloro-4-(2'-pyridylméthylthio)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 2,5-dichloro-
30 4-(2'-pyridylméthylthio)aniline, on obtient le composé recherché, F. 94-96°C.

EXEMPLE 46

2,5-Dichloro-4-(3'-pyridylméthylthio)-N-méthylaniline

A. 2,5-Dichloro-4-(3'-pyridylméthylthio)aniline

35 En suivant le mode opératoire de l'exemple 45 A, mais en remplaçant le chlorhydrate de 2-chlorométhylpyridine par le

chlorhydrate de 3-chlorométhylpyridine, on obtient le composé recherché, F. 136-138°C.

B. 2,5-Dichloro-4-(3'-pyridylméthylthio)-N-méthylaniline

- En suivant le mode opératoire de l'exemple 19, mais
5 en remplaçant la 3-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 2,5-dichloro-4-(3'-pyridylméthylthio)aniline, on obtient le composé recherché.

EXEMPLE 47

2,5-Dichloro-4-(4'-pyridylméthylthio)-N-éthylaniline

A. 2,5-Dichloro-4-(4'-pyridylméthylthio)aniline

- 10 En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais en remplaçant le 4-acétaminophénol par la 2,5-dichloro-4-mercaptoaniline, on obtient le composé recherché, F. 133-135°C.

B. 2,5-Dichloro-4-(4'-pyridylméthylthio)-N-éthylaniline

- En suivant le mode opératoire de l'exemple 22, mais
15 en remplaçant la 4-(2'-pyridylméthoxy)aniline par la 2,5-dichloro-4-(4'-pyridylméthylthio)aniline et l'iodure de n-butyle par l'iodure d'éthyle, on obtient le composé recherché.

EXEMPLE 48

2,6-Dichloro-4-(4'-pyridylméthylthio)-N-isopropylaniline

20 **A. 2,6-Dichloro-4-(4'-pyridylméthylthio)aniline**

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais en remplaçant le 4-acétaminophénol par la 2,6-dichloro-4-mercaptoaniline, on obtient le composé recherché, F. 88-89°C.

B. 2,6-Dichloro-4-(4'-pyridylméthylthio)-N-isopropylaniline

- 25 En suivant le mode opératoire de l'exemple 22, mais en remplaçant la 4-(2'-quinolylméthoxy)aniline par la 2,6-dichloro-4-(4'-pyridylméthylthio)aniline et l'iodure de n-butyle par le bromure d'isopropyle, on obtient le composé recherché.

EXEMPLE 49

30 **2,6-Dichloro-4-(3'-pyridylméthylthio)-N-benzylaniline**

A. 2,6-Dichloro-4-(3'-pyridylméthylthio)aniline

- En suivant le mode opératoire de l'exemple 45 A, mais en remplaçant la 2,5-dichloro-4-mercaptoaniline par la 2,6-dichloro-4-mercaptoaniline et le chlorhydrate de 2-chlorométhylpyridine par
35 le chlorhydrate de 3-chlorométhylpyridine, on obtient le composé recherché, F. 97°C.

B. 2,6-Dichloro-4-(3'-pyridylméthylthio)-N-benzylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 40, mais en remplaçant la 3-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 2,6-dichloro-4-(3'-pyridylméthylthio)aniline, on obtient le composé recherché.

5 EXEMPLE 50

2,6-Dichloro-4-(2'-quinolylméthylthio)-N-(2''-méthylbenzyl)aniline

A. 2,6-Dichloro-4-(2'-quinolylméthylthio)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais en remplaçant le 4-acétaminophénol par la 2,6-dichloro-4-mercapto-
10 aniline et le chlorhydrate de 4-chlorométhylpyridine par le chlorhydrate de 2-chlorométhylquinoléine, on obtient le composé recherché, F. 115-117°C.

B. 2,6-Dichloro-4-(2'-quinolylméthylthio)-N-(2''-méthylbenzyl)aniline

15 En suivant le mode opératoire de l'exemple 40, mais en remplaçant la 3-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 2,6-dichloro-4-(2'-quinolylméthylthio)aniline et le benzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde, on obtient le composé recherché.

EXEMPLE 51

20 3-Chloro-4-(3'-pyridylméthylthio)-N-méthylaniline

A. 3-Chloro-4-(3'-pyridylméthylthio)aniline

A une solution de 3,2 g de disulfure de bis(4-amino-2-chloro-phényle) dans 20 ml de diméthylformamide, on ajoute 4,0 g de dithionite de sodium et on agite le mélange à la température
25 ambiante pendant 5-10 min. On ajoute ensuite 8,4 g de carbonate de potassium, puis 3,3 g de chlorhydrate de 3-chlorométhylpyridine et on agite le mélange à la température ambiante pendant environ 20 h. On dilue ensuite le mélange de réaction par environ 100 ml d'eau et on extrait deux fois la substance précipitée par l'acétate d'éthyle.
30 On sèche les extraits réunis et on évapore sous vide et on purifie le produit résultant par chromatographie (SiO₂, acétate d'éthyle) pour donner le composé recherché, F. 101-103°C.

B. 3-Chloro-4-(3'-pyridylméthylthio)-N-méthylaniline

35 En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-chloro-4-(3'-pyridylméthylthio)aniline, on obtient le composé recherché.

EXEMPLE 523-Chloro-4-(3'-pyridylméthylsulfinyl)-N-méthylanilineA. 3-Chloro-4-(3'-pyridylméthylsulfinyl)aniline

A un mélange agité de 3,8 g (15 mmol) de 3-chloro-4-
 5 (3'-pyridylméthylthio)aniline (préparée comme décrit à l'exemple 51 A)
 dans 60 ml de chloroforme, on ajoute à 5-10°C par portions 2,7 g
 d'acide 3-chloroperbenzoïque en 15-30 min. Après agitation pendant
 encore 1 h, on lave la solution résultante deux fois par une solution
 de bicarbonate de sodium et deux fois par l'eau et ensuite on sèche
 10 et on évapore sous vide. On recristallise le produit résultant dans
 un mélange éthanol-eau pour donner le composé recherché.

B. 3-Chloro-4-(3'-pyridylméthylsulfinyl)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 C, mais
 en remplaçant la 4-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-chloro-4-
 15 (3'-pyridylméthylsulfinyl)aniline, on obtient le composé recherché.

EXEMPLE 533-Chloro-4-(3'-pyridylméthylsulfonyl)-N-benzylanilineA. 2-Chloro-4-(3'-pyridylméthylsulfonyl)aniline

A une solution agitée de 3,8 g (15 mmol) de 3-chloro-
 20 4-(3'-pyridylméthylthio)aniline (préparée comme décrit à l'exemple
 51 A) dans 75 ml d'acide acétique glacial, on ajoute goutte à goutte
 à la température ambiante 4,0 ml de peroxyde d'hydrogène (à 30%
 dans l'eau) en environ 1 h. On agite le mélange à la température
 ambiante pendant encore 20 h et ensuite on dilue par environ 300 ml
 25 d'eau pour précipiter le produit de réaction. On le recueille par
 filtration, on lave à l'eau et on recristallise dans un mélange
 éthanol-eau pour donner le composé recherché.

B. 3-Chloro-4-(3'-pyridylméthylsulfonyl)-N-benzylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 40, mais
 30 en remplaçant la 3-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-chloro-4-
 (3'-pyridylméthylsulfonyl)aniline, on obtient le composé recherché.

EXEMPLE 544-(2'-Quinolylméthoxy)-N-méthylaniline

On agite à 80-100°C un mélange de 3,5 g de 4-hydroxy-
 35 N-méthylaniline, 4,3 g de chlorhydrate de 2-chlorométhylquinoléine,
 4,2 g de carbonate de potassium et 100 ml de diméthylformamide et

ensuite on le verse dans environ 400 ml d'eau glacée. On dissout le produit de réaction précipité dans l'acétate d'éthyle et on agite la solution pendant environ 2 h avec un mélange de charbon actif et de SiO_2 , on filtre, on sèche et on évapore sous vide. On dissout le produit résultant dans 30 ml d'éthanol et on ajoute un excès d'acide chlorhydrique éthanolique 6 N pour précipiter le dichlorhydrate du composé recherché. On obtient le composé sous forme d'un hémihydrate, identique (spectre IR, analyse, CCM) au composé préparé comme décrit à l'exemple 10 C.

10 EXEMPLE 55

4-(4'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 54, mais en remplaçant le chlorhydrate de 2-chlorométhylquinoléine par le chlorhydrate de 4-chlorométhylpyridine, on obtient le composé recherché, identique (spectre IR, analyse, CCM) au composé préparé comme décrit à l'exemple 1 C.

EXEMPLE 56

4-(3'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 54, mais en remplaçant le chlorhydrate de 2-chlorométhylquinoléine par le chlorhydrate de 3-chlorométhylpyridine, on obtient le composé recherché, identique (spectre IR, analyse, CCM) au composé préparé comme décrit à l'exemple 2 C.

EXEMPLE 57

25 4-(2'-Pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 54, mais en remplaçant le chlorhydrate de 2-chlorométhylquinoléine par le chlorhydrate de 2-chlorométhylpyridine, on obtient le composé recherché, identique (spectre IR, analyse, CCM) au composé préparé comme décrit à l'exemple 3 C.

EXEMPLE 58

2,3-Dichloro-4-(4'-pyridylméthoxy)-N-n-butylaniline

A. 2,3-Dichloro-4-méthoxy-N-n-butylaniline

On agite à 95-100°C pendant environ 48 h un mélange de 19,2 g de 2,3-dichloro-4-méthoxyaniline, 22,0 g de bromure de n-butyle, 40 g de bicarbonate de sodium et 350 ml de 2-méthoxyéthanol. On filtre le mélange refroidi et on évapore le filtrat sous vide.

On lave le produit restant par l'eau et on le recristallise ensuite dans l'éthanol pour donner le composé recherché, F. 47-49°C.

B. 2,3-Dichloro-4-hydroxy-N-n-butyraniline

A une solution agitée de 8,5 g de 2,3-dichloro-4-méthoxy-N-n-butyraniline dans 80 ml de 1,1,2,2-tétrachloroéthane, on ajoute 8,5 g de chlorure d'aluminium anhydre et on chauffe le mélange au reflux pendant environ 40 h. On verse le mélange résultant dans environ 500 ml de glace/eau et on extrait le produit précipité deux fois par le chlorure de méthylène. On sèche les extraits réunis et on évapore sous vide pour donner le composé recherché sous forme d'une huile épaisse.

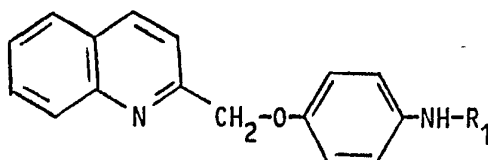
C. 2,3-Dichloro-4-(4'-pyridylméthoxy)-N-n-butyraniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 54, mais en remplaçant la 4-hydroxy-N-méthylaniline par la 2,3-dichloro-4-hydroxy-N-n-butyraniline et le chlorhydrate de 2-chlorométhylquinoléine par le chlorhydrate de 4-chlorométhylpyridine, on obtient le composé recherché, identique (spectre IR, analyse, CCM) au composé préparé comme décrit à l'exemple 29.

EXEMPLES 59-65

En suivant le mode opératoire de l'exemple 22 et en utilisant l'halogénure d'alkyle substitué approprié, on obtient les composés du Tableau II.

TABLEAU II



Exemple n°	R ₁	Point de fusion	Remarques
59	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	217°C	3 HCl, H ₂ O
60	CH ₂ (CH ₂) ₅ -N(CO) ₂ -C ₆ H ₄	112-114°C	
61	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	272°C	3 HCl, 2 H ₂ O
62	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	210°C	3 HCl, H ₂ O
63	CH ₂ CH ₂ OH	221°C	2 HCl
64	CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅	193-195°C	2 HCl, 1/2 H ₂ O
65	CH ₂ CH ₂ COOH	159-161°C	

EXEMPLE 664-(2'-Quinolylméthoxy)-N-(6''-amino-n-hexyl)aniline

A une solution agitée de 1,05 g de 4-(2'-quinolyl-
méthoxy)-N-(6''-phtalimido-n-hexyl)aniline (préparée comme à l'exemple
5 60) dans un mélange de 25 ml d'isopropanol et 4 ml d'eau, on ajoute
0,44 g de borohydrure de sodium et on agite la solution résultante
à la température ambiante pendant environ 16 h. On ajoute ensuite
avec précaution 2,3 ml d'acide acétique et on chauffe le mélange au
reflux pendant 2 h. Après addition de 5 ml d'acide chlorhydrique 4 N,
10 on évapore la solution et on recristallise le précipité résultant
dans l'éthanol. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient le
composé recherché sous forme d'un hydrate du trichlorhydrate,
F. 224°C.

EXEMPLE 6715 2-(2'-Quinolylméthoxy)-N-benzylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 22, mais
en remplaçant la 4-(2'-quinolylméthoxy)aniline par la 2-(2'-quinolyl-
méthoxy)aniline et l'iodure de butyle par le bromure de benzyle, on
obtient le composé recherché, F. 84-85°C.

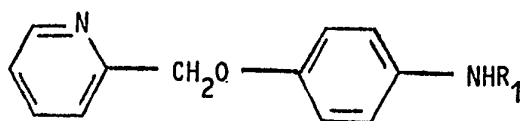
20 EXEMPLE 683-(2'-Pyridylméthoxy)-N-benzylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 22, mais
en remplaçant la 4-(2'-quinolylméthoxy)aniline par la 3-(2'-pyridyl-
méthoxy)aniline et l'iodure de butyle par le bromure de benzyle, on
25 obtient le composé recherché sous forme d'un dihydrate du chlorhy-
drate, F. 161-163°C.

EXEMPLES 69-76

En suivant le mode opératoire de l'exemple 22 et
en utilisant les produits de départ appropriés, on obtient les
30 composés du Tableau III.

TABLEAU III



Exemple n°	R ₁	Point de fusion	Remarques
5 69	CH ₂ CH ₃	245°C	2 HCl
70	CH ₂ CH ₂ CH ₃	240°C	2 HCl
71	CH(CH ₃) ₂	240°C	2 HCl
72	(CH ₂) ₄ CH ₃	200-202°C	2 HCl, H ₂ O
73	(CH ₂) ₅ CH ₃	198-200°C	2 HCl
10 74	cyclohexyle	208°C	2 HCl
75	CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅	130°C	2 HCl, H ₂ O
76	CH ₂ CH ₂ COOH	210°C	2 HCl, 1 1/2 H ₂ O

EXEMPLE 77

4-(2'-Quinolylméthoxy)-N,N-di-n-propylaniline

- 15 En suivant le mode opératoire de l'exemple 22, mais en remplaçant l'iodure de n-butyle par l'iodure de n-propyle et en effectuant la réaction à 60°C pendant environ 48 h avec un excès de n-propyle, on obtient le composé recherché sous forme d'un hémihydrate du dichlorhydrate, F. 216°C.

EXEMPLE 78

2-Chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)-N-benzylanilineA. 2-Chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide

- En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais en remplaçant le 4-acétaminophénol par le 2-chloro-4-hydroxyacétanilide, on obtient le composé recherché sous forme d'un hydrate, F. 126-128°C.

B. 2-Chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)aniline

- En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 2-chloro-4-

(4'-pyridylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché, F. 120-121°C.

C. 2-Chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)-N-benzylaniline

- En suivant le mode opératoire de l'exemple 40, mais
5 en remplaçant la 3-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 2-chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)aniline, on obtient le composé recherché sous forme d'un hydrate du dichlorhydrate, F. 234°C.

EXEMPLE 79

3-Chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)-N-benzylaniline

- 10 A. 3-Chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais en remplaçant le 4-acétaminophénol par le 3-chloro-4-hydroxyacétanilide, on obtient le composé recherché sous forme d'un hydrate, F. 153-154,5°C.

B. 3-Chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)aniline

- 15 En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 3-chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché, F. 94-96°C.

C. 3-Chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)-N-benzylaniline

- 20 En suivant le mode opératoire de l'exemple 40, mais en remplaçant la 3-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 3-chloro-4-(4'-pyridylméthoxy)aniline, on obtient le composé recherché sous forme d'un hémihydrate du dichlorhydrate, F. 238°C.

EXEMPLE 80

- 25 2-Méthyl-4-(4'-pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

A. 2-Méthyl-4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais en remplaçant le 4-acétaminophénol par le 2-méthyl-4-hydroxyacétanilide, on obtient le composé recherché.

- 30 B. 2-Méthyl-4-(4'-pyridylméthoxy)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 2-méthyl-4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché, F. 140-141°C.

- 35 C. 2-Méthyl-4-(4'-pyridylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 19, mais en remplaçant la 3-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 2-méthyl-4-(4'-

pyridylméthoxy)aniline, on obtient le composé recherché sous forme d'un hydrate, F. 103°C.

EXEMPLE 81

2-Méthyl-4-(2'-quinolylméthoxy)-N-méthylaniline

5 A. 2-Méthyl-4-(2'-quinolylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais en remplaçant le 4-acétaminophénol par le 2-méthyl-4-hydroxyacétanilide et le chlorhydrate de 4-chlorométhylpyridine par le chlorhydrate de 2-chlorométhylquinoléine, on obtient le composé recherché.

10 B. 2-Méthyl-4-(2'-quinolylméthoxy)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 2-méthyl-4-(2'-quinolylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché, F. 103-105°C.

15 C. 2-Méthyl-4-(2'-quinolylméthoxy)-N-méthylaniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 19, mais en remplaçant la 3-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 2-méthyl-4-(2'-quinolylméthoxy)aniline, on obtient le composé recherché sous forme d'un hydrate du dichlorhydrate, F. 218°C.

20 EXEMPLE 82

4-Carbéthoxy-3-(2'-quinolylméthoxy)-N-méthylaniline

A. 4-Carbéthoxy-3-(2'-quinolylméthoxy)acétanilide

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 A, mais en remplaçant le 4-acétaminophénol par le 4-carbéthoxy-3-hydroxy-
25 acétanilide et le chlorhydrate de 4-chlorométhylpyridine par le chlorhydrate de 2-chlorométhylquinoléine, on obtient le composé recherché sous forme d'un hydrate, F. 68-70°C.

B. 4-Carbéthoxy-3-(2'-quinolylméthoxy)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1 B, mais
30 en remplaçant le 4-(4'-pyridylméthoxy)acétanilide par le 4-carbéthoxy-3-(2'-quinolylméthoxy)acétanilide, on obtient le composé recherché, F. 178-181°C.

C. 4-Carbéthoxy-3-(2'-quinolylméthoxy)-N-méthylaniline

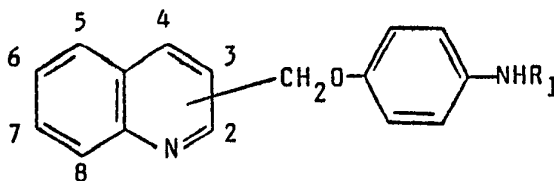
En suivant le mode opératoire de l'exemple 19, mais
35 en remplaçant la 3-(4'-pyridylméthoxy)aniline par la 4-carbéthoxy-3-(2'-quinolylméthoxy)aniline, on obtient le composé recherché.

EXEMPLE 833-(2'-Quinolylméthoxy)-N-(2''-carboxyphényl)aniline

En suivant le mode opératoire de l'exemple 54, mais en remplaçant la 4-hydroxy-N-méthylaniline par la 3-hydroxy-N-(2''-carboxyphényl)aniline, on obtient le composé recherché, F. 218-220°C.

EXEMPLES 84-92

En suivant les modes opératoires mentionnés dans le Tableau IV et en utilisant les produits de départ appropriés, on obtient les composés du Tableau IV.

10. TABLEAU IV

15.

Exemple n°	Position de la liaison	Procédé décrit dans l'exemple	R ₁	Point de fusion	Remarques
84	4	19	CH ₃	220°C	2 HCl
85	4	22	(CH ₂) ₃ CH ₃	239°C	2 HCl
20 86	4	40	CH ₂ C ₆ H ₅	117-119°C	
87	6	54	CH ₃	145-147°C	
88	6	22	(CH ₂) ₃ CH ₃	200°C	2 HCl, 1/2 H ₂ O
89	6	40	CH ₂ C ₆ H ₅	114-116°C	
90	8	54	CH ₃	101-103°C	H ₂ O
25 91	8	22	(CH ₂) ₃ CH ₃	212°C	2 HCl
92	8	40	CH ₂ C ₆ H ₅	200°C	2 HCl, 1 1/2 H ₂ O

EXEMPLE 93Ester de N,N-diméthylglycine de la 3-(2'-quinolylméthoxy)-N-benzyl, N-hydroxyméthylanilineA. 3-(2'-Quinolylméthoxy)-N-benzyl, N-hydroxyméthylaniline

5 On agite à 60°C pendant environ 20 h un mélange de 4,2 g de 3-(2'-quinolylméthoxy)-N-benzylaniline (préparée comme décrit à l'exemple 39), 10 ml de solution aqueuse de formaldéhyde à 37%, 6,0 g de carbonate de potassium et 50 ml d'eau. Après refroidissement, on recueille le précipité résultant par filtration
10 et on le lave à l'eau pour donner le composé recherché.

B. Ester de N,N-diméthylglycine de la 3-(2'-quinolyl-méthoxy)-N-benzyl, N-hydroxyméthylaniline

On agite à la température ambiante pendant environ 24 h une suspension de 3,4 g de 3-(2'-quinolylméthoxy)-N-benzyl, N-
15 hydroxyméthylaniline, 2,1 g de dicyclohexylcarbodiimide et 1,1 g de N,N-diméthylglycine dans 25 ml de pyridine anhydre. On évapore le mélange résultant sous vide et on extrait l'huile résultante par 150 ml de dichlorométhane. Après filtration et séchage sur sulfate de magnésium, on évapore le dichlorométhane sous vide et on triture
20 le résidu par l'éther éthylique pour donner le composé recherché.

EXEMPLE 94Ester de 3-(2'-quinolylméthoxy)-N-benzyl, N-hydroxyméthylaniline du phosphate disodiqueA. 3-(2'-Quinolylméthoxy)-N-benzyl, N-chlorométhylaniline

25 On agite à la température ambiante pendant 24 h une solution de 8,4 g de 3-(2'-quinolylméthoxy)-N-benzyl, N-hydroxyméthylaniline (préparée comme décrit à l'exemple 93 A) et 2,5 ml de trichlorure de phosphore dans 100 ml de dichlorométhane et ensuite on lave une fois par 100 ml d'eau et deux fois par 200 ml de solu-
30 tion aqueuse à 5% de carbonate de sodium. On sépare la couche organique, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore sous vide pour donner le composé recherché brut, qui est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

35 B. Ester de 3-(2'-quinolylméthoxy)-N-benzyl, N-hydroxy-méthylaniline du phosphate de dibenzyle

On chauffe au reflux pendant 2 h un mélange de 20 ml de 3-(2'-quinolylméthoxy)-N-benzyl,N-chlorométhylaniline (préparée comme décrit en A) et 15 g de dibenzylphosphate d'argent dans 350 ml de benzène et on filtre à chaud. On extrait ensuite le mélange par 300 ml de solution aqueuse à 5% de carbonate de potassium et on sépare la couche organique, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore sous vide. On triture le produit restant par l'éther éthylique pour donner le composé recherché.

C. Ester de 3-(2'-quinolylméthoxy)-N-benzyl,N-hydroxy-méthylaniline du phosphate disodique

On hydrogène à la température ambiante une solution de 6,0 g de dibenzylphosphate ester de 3-(2'-quinolylméthoxy)-N-benzyl,N-hydroxyméthylaniline dans 150 ml d'acétate d'éthyle en présence de 2,0 g de palladium sur charbon actif. Après 30-60 min, la quantité théorique d'hydrogène a été absorbée et l'absorption devient négligeable. On sépare le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat sous vide pour donner le phosphate ester de 3-(2'-quinolylméthoxy)-N-benzyl,N-hydroxyméthylaniline brut. On dissout ce produit dans 50 ml de méthanol et on neutralise la solution par une solution d'hydroxyde de sodium 1 N. On sépare le solvant sous vide et on triture le résidu par l'acétone pour recristalliser le composé recherché.

EXEMPLE 95

Aérosol

25	3-(2'-Quinolylméthoxy)-N-benzylaniline (substance active)	1000 mg
	Trioléate de sorbitanne	700 mg
	Monofluorotrichlorométhane	595 mg
	Difluorodichlorométhane	798 mg

La substance active est micronisée dans un broyeur à jet. La majeure partie des particules doivent avoir moins de 5 µm de diamètre.

On prépare un concentré du médicament en dissolvant le trioléate de sorbitanne dans une faible quantité de monofluorotrichlorométhane et en ajoutant la substance active. On homogénéise le concentré avec précaution. On transvase le concentré dans un récipient fermé hermétiquement muni d'un système de réfrigération.

On ajoute les agents propulseurs restants en agitant et en refroidissant à -50°C.

On remplit des récipients pour aérosol convenables avec la quantité calculée de la formulation et on les ferme immédiatement de manière hermétique avec des soupapes doseuses munies d'organes de commande convenables. Chaque pression fournit 50 µg de la substance active.

EXEMPLE 96

Capsule

10	3-(2'-Quinolylméthoxy)-N-benzylaniline (substance active)	100 mg
	Lactose cristallisé fin	197 mg
	Stéarate de magnésium	3 mg

On mélange la substance active dans un mélangeur convenable avec le lactose jusqu'à ce que l'on atteigne un état homogène. On ajoute le stéarate de magnésium et on continue le processus de mélange pendant quelques minutes. Au moyen d'une machine convenable à remplir les capsules, on remplit des capsules de gélatine dure de dimension 0 avec 300 mg du mélange chacune.

EXEMPLE 97

Comprimé

	3-(2'-Quinolylméthoxy)-N-benzylaniline (substance active)	100 mg
	Lactose	75 mg
25	Amidon	12 mg
	Méthylcellulose	2 mg
	Carboxyméthylcellulose de sodium (CMC-Na)	10 mg
	Stéarate de magnésium	1 mg

On mélange dans un mélangeur convenable la substance active, le lactose et l'amidon jusqu'à un état homogène et on humecte avec une solution aqueuse à 5% de méthylcellulose de viscosité 15 mPa.s. On continue à mélanger jusqu'à ce qu'il se forme des granules. Si nécessaire, on fait passer la granulation humide à travers un tamis convenable et on sèche jusqu'à une teneur en eau de moins de 1% dans un séchoir convenable, par exemple un four à lit fluide ou une étuve. On fait passer la granulation séchée à travers un tamis de 1 mm et

on mélange avec la CMC-Na jusqu'à un état homogène. On ajoute le stéarate de magnésium et on continue à mélanger pendant une courte durée.

On produit à partir de la granulation des comprimés d'un poids de 200 mg au moyen d'une machine à pastiller convenable.

EXEMPLE 98

Suppositoire

	3-(2'-Quinolylméthoxy)-N-n-butylaniline (substance active)	100 mg
10	Beurre de cacaco	1900 mg

On chauffe lentement le beurre de cacaco pour former une masse fondue en ne dépassant pas 40°C. On incorpore la substance active dans la masse fondue et on prépare par moulage des suppositoires d'un poids de 2 g.

EXEMPLE 99

Formulation locale

I	3-(2'-Quinolylméthoxy)-N-benzyl-aniline (substance active)	2% en poids
II	Alcool cétostéarylique	10% en poids
20	Paraffine liquide	10% en poids
	Paraffine molle blanche	5% en poids
	Monostéarate de polyoxyéthylène-sorbitanne	5% en poids
III	p-Hydroxybenzoate de méthyle	0,2% en poids
25	Glycérol	10% en poids
	Eau	q.s.p. 100% en poids

On fait fondre ensemble les ingrédients indiqués sous II et on chauffe à 70°C dans un récipient muni d'un agitateur et d'un homogénéiseur. Dans un autre récipient, on prépare la phase aqueuse III par chauffage à 70°C. On ajoute lentement la phase aqueuse à la phase huileuse avec agitation et homogénéisation continues.

On ajoute la substance active et on maintient la température à 70°C pendant 15 min. On refroidit le récipient à 40°C avec agitation et homogénéisation continues. On continue à refroidir jusqu'à une température inférieure à 25°C en agitant lentement.

EXEMPLE 100Formulation pour injection

	3-(2'-Pyridylméthoxy)-N-benzyl- aniline, 2HCl (substance active)	1%
5	Chlorure de sodium	q.s.
	Eau pour injection	q.s.p. 100%

On dissout la substance active dans l'eau pour injection. On rend la solution isotonique par le chlorure de sodium. On remplit des ampoules avec la solution et on les stérilise.

10 EXEMPLE 101Solution ophtalmique

	3-(2'-Quinolylméthoxy)-N-benzyl- aniline, HCl (substance active)	0,2%
	Mannitol	5%
15	Hydroxyéthylcellulose	0,5%
	Phényléthanol	0,5%
	Eau pour injection	q.s.p. 100 %

On prépare un concentré à 2% d'hydroxyéthylcellulose dans l'eau pour injection contenant du phényléthanol en étalant lentement la cellulose sur la surface de l'eau. On laisse reposer le concentré pour le gonflement complet de la cellulose.

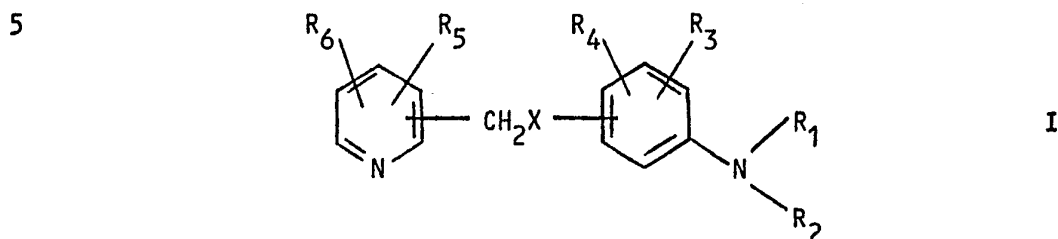
On dissout la substance active et le mannitol dans la quantité restante d'eau pour injection.

On mélange soigneusement les solutions et on stérilise. On remplit des récipients stériles convenables avec la solution en conditions aseptiques.

Il est entendu que l'invention n'est pas limitée aux modes de mise en oeuvre préférés de l'invention décrits ci-dessus à titre d'illustration et que l'homme de l'art peut y apporter diverses modifications sans toutefois s'écarter du cadre de l'invention.

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

1. Nouveaux dérivés de pyridylméthoxyanilines et de pyridylméthylmercaptoanilines, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale



10 dans laquelle X représente O, S, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}$ ou $\text{O}=\text{S}=\text{O}$; R_1 et R_2 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_8 , saturé ou insaturé, substitué ou non, un groupe aryle ou un groupe Ar-alkyle en C_1-C_4 , les restes aryles et Ar étant des restes phényles substitués

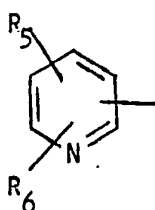
15 ou non par un ou plusieurs des substituants suivants : halogènes, pseudo-halogènes, tels que trifluorométhyle, cyano, nitro, amino, carboxy, alkyle, alcoxy; R_3 , R_4 , R_5 et R_6 sont identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un pseudo-halogène ou un groupe cyano, nitro, amino, carboxy, hydroxy,

20 alkyle, alcoxy; ou bien R_5 et R_6 forment un noyau aromatique accolé au noyau pyridyle et ce noyau aromatique peut être substitué par un ou plusieurs des substituants suivants : halogènes, pseudo-halogènes, tels que trifluorométhyle, cyano, nitro, amino, carboxy, hydroxy, alkyle, alcoxy; avec les conditions que R_1 et R_2 ne peuvent

25 pas être tous deux l'hydrogène et que, lorsque R_5 et R_6 sont tous deux le chlore et R_1 est l'hydrogène, R_2 ne peut pas être un groupe n-propyle; leurs sels d'addition d'acides et leurs dérivés bioréversibles.

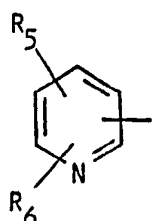
2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en

30 ce que R_5 et R_6 forment un noyau aromatique accolé au noyau pyridine,

et les restes $-NR_1R_2$ et  $-CH_2X-$ sont placés en

5 position méta l'un par rapport à l'autre.

3. Composés selon la revendication 2, caractérisés en

ce que X est l'oxygène, le reste  $-CH_2X-$ est un radical

10 2-quinolylméthoxy et R_1 est l'hydrogène.

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils consistent en sels d'addition d'acides formés avec les

15 acides chlorhydrique, bromhydrique et iodhydrique, phosphorique, sulfurique, nitrique, p-toluènesulfonique, méthanesulfonique, formique, acétique, propionique, citrique, tartrique et maléique.

5. Composé selon la revendication 1 consistant en un dérivé bioréversible, caractérisé en ce qu'il consiste en un ester d'un dérivé N-hydroxyméthylé d'un composé de formule I.

20 6. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi la 3-(2'-quinolylméthoxy)-N-benzylaniline, ses sels d'addition d'acides et ses dérivés bioréversibles.

7. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi la 3-(2'-quinolylméthoxy)-N-méthylaniline, 25 ses sels d'addition d'acides et ses dérivés bioréversibles.

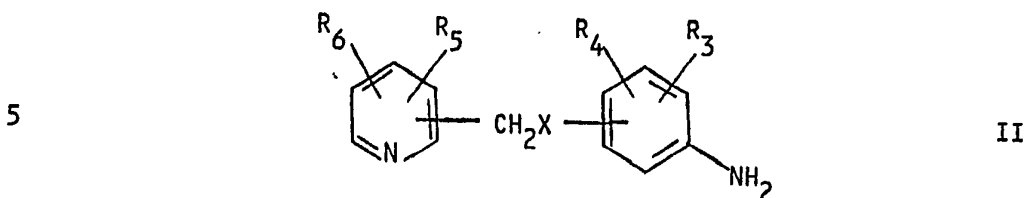
8. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi la 3-(2'-quinolylméthoxy)-N-n-butylaniline, ses sels d'addition d'acides et ses dérivés bioréversibles.

9. Composé selon la revendication 1, caractérisé en 30 ce qu'il est choisi parmi la 3-(2'-pyridylméthoxy)-N-benzylaniline, ses sels d'adiditon d'acides et ses dérivés bioréversibles.

10. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi la 4-(2'-quinolylméthoxy)-N-(6''-phtalimido-n-hexyl)aniline, ses sels d'addition d'acides et ses dérivés bio-

35 réversibles.

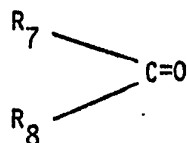
11. Procédé pour la fabrication des composés de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir



dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et X ont les significations ci-dessus, avec un composé de formule III



- 10 dans laquelle R_2 a les significations indiquées dans la revendication 1, sauf l'hydrogène, et Y est capable de former un groupe "s'éliminant bien", Y étant par exemple un atome d'halogène, tel que chlore, brome ou iode, ou un groupe alkyl- ou arylsulfonyloxy, alkylsulfate, chlorosulfonyloxy, alkylsulfite, mono- ou dialkylphosphate ou
- 15 nitrate, pour former un composé de formule I, dans laquelle R_1 représente l'hydrogène, la réaction étant effectuée dans un solvant inerte convenable à une température voisine de la température ambiante ou au-dessus jusqu'au point d'ébullition du solvant utilisé, si on le désire en présence d'une base organique ou inorganique,
- 20 le produit résultant étant récupéré et, si nécessaire, purifié, facultativement après une alkylation pour donner un composé de formule I, dans laquelle R_1 est différent de l'hydrogène, et après conversion en un sel d'addition d'acide ou en un dérivé bioréversible, ou les deux.
- 25 12. Procédé pour la fabrication des composés de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on transforme une amine de formule II en un composé de formule I, dans laquelle R_1 représente l'hydrogène par alkylation réductrice, par exemple par réaction avec un composé carbonylé de formule IV

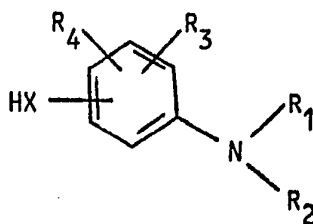


IV

- dans laquelle R_7 , R_8 et la fonction carbonyle pris ensemble sont
 5 capables de former un substituant R_2 ayant les significations définies
 à la revendication 1, puis on hydrogène en présence d'un catalyseur
 approprié ou on réduit, par exemple par un borohydrure de métal alcalin,
 l'hydrogénation ou la réduction étant effectuée, si nécessaire, en
 même temps que la réaction avec le composé carbonylé, les réactions
 10 étant effectuées dans un solvant organique inerte convenable à une
 température dépendant de la nature des réactifs de formules II et
 IV, le produit final étant récupéré et, si nécessaire, purifié,
 facultativement après une alkylation pour donner un composé de
 formule I, dans laquelle R_1 est différent de l'hydrogène, et après
 15 conversion en un de ses sels d'addition d'acides ou un de ses
 dérivés bioréversibles ou l'un et l'autre.

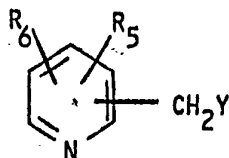
13. Procédé pour la fabrication des composés de
 formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait
 réagir un composé de formule VII

15



VII

- dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations indiquées à
 20 la revendication 1 et X représente l'oxygène ou le soufre, avec
 un composé de formule VIII



VIII

- 25 dans laquelle R_5 , R_6 et Y ont les significations indiquées à la
 revendication 1, pour former le composé de formule I désiré, qui

72

5

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{S} \end{array} \quad \text{ou} \quad \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \end{array}$$

10

15

20

18. Médicaments selon la revendication 15, 16 ou 17, caractérisés en ce qu'ils se présentent en unités de dosage prévues pour l'administration en quantité de 0,5 à 100 mg par kg de poids corporel en une ou plusieurs fois par jour.

55 pages dont4..... page de garde

.....48..... pages de description

.....5..... pages de revendication

.....A..... abrégé descriptif

Luxembourg, le -7 MARS 1986

Le mandataire :

Me Alain Rukavina