

86514
Brevet N°
du 16 juillet 1986
Titre délivré : 02.FEV. 1988

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

BL-3904



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

16. 1. 88
dj. 18m.

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite OMNICHEM S.A., Avenue de Broqueville 12, B - (1)
1150 BRUXELLES, représentée par E.T. Freylinger et E. Meyers
ing. cons. en propr. ind., 46 rue du Cimetière, Luxembourg (2)
agissant en qualité de mandataires

dépose(nt) ce seize juillet mil neuf cent quatre vingt six (3)
à 10⁰⁰ 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 :
Alkyl-5 indolo- naphthyridines, leur préparation et leur (4)
application en thérapeutique

2. la délégation de pouvoir, datée de Louvain-la-Neuve le 17 juin 1986

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;

4. planches de dessin, en deux exemplaires; trois

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le seize juillet mil neuf cent quatre vingt six

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

Jean-Alfred Alphonse HANNART 25, Avenue d'El Pirere B-1302 DIGN VALMONT (5)
Danielle DE CAMPENIERE 10 Avenue Jean de Luxembourg B-1330 RIXENSART
Jean-Marie MALOTEAUX 633, Chaussée de Villers B-6310 LES BONS VILLERS

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

(6) déposée(s) en (7)
le (8)

au nom de (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
46 rue du Cimetière Luxembourg (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 dix-huit (11)
le des mandataires

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 :

16 juillet 1986

à 10⁰⁰ heures



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

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a été représenté par ... agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt
en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) nom et adresse — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7)
pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

Mémoire descriptif déposé à l'appui
d'une demande de brevet d'invention
pour:

Alkyl-5 indolonaphtyridines, leur
préparation et leur application en
thérapeutique.

OMNICHEM S.A.
Avenue de Broqueville 12,
B - 1150 BRUXELLES

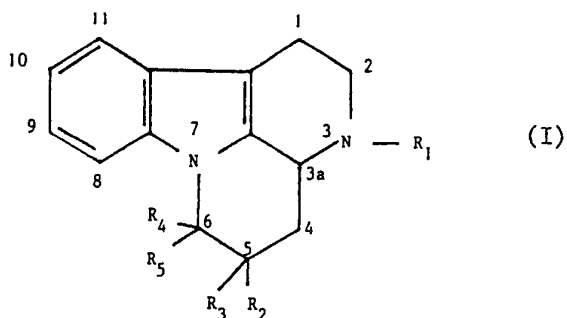
La société dite : OMNICHEM SOCIETE ANONYME à Louvain-La-Neuve
(Belgique)

ALKYL-5 INDOLONAPHTYRIDINES, LEUR PREPARATION
ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

La présente invention se rapporte à de nouvelles indolonaphtyridines substituées en position 5 du squelette tétracyclique, à leur mode de préparation et à leur application thérapeutique.

Ces composés sont susceptibles d'être utilisés pour le traitement des insuffisances métaboliques cérébrales, plus particulièrement en gériatrie.

La présente invention concerne plus précisément des dérivés de l'hexahydro-2,3,3a,4,5,6. 1H-indolo (3,2,1-de)(1,5) naphthyridine de formule (I)



dans laquelle :

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe benzyle ou un groupe alkyle inférieur.

R_2 représente un groupe alkyle inférieur.

R_3 représente un atome d'hydrogène.

et soit R_4 et R_5 représentent ensemble un atome d'oxygène,

soit R_4 représente un atome d'hydrogène et R_5 représente avec R_3 une liaison carbone-carbone supplémentaire.

On entend par groupe alkyle inférieur, un groupe comportant de 1 à 3 atomes de carbone.

Les sels d'addition que forment les composés avec les acides pharmaceutiquement acceptables font partie de l'invention.

Les composés de l'invention sont obtenus sous la forme de racémates. Les énantiomères des composés (I) font partie de l'invention.

Le squelette polycyclique des dérivés I est identique à celui des canthinones-6 qui forment une classe d'alcaloïdes naturels (voir par exemple L.A. Mitscher et al, Heterocycles, 3, 7, 1975).

On peut donc décrire les composés de l'invention comme étant des dérivés de canthinones ou de canthènes lorsque respectivement R_4 et R_5 représentent dans la formule I un atome d'oxygène ou R_4 représente un atome d'hydrogène et R_5 et R_3 ensemble une liaison carbone-carbone supplémentaire.

Le squelette hexahydro-1,2,3,3a, 4,5 canthinone-6 correspond donc au squelette hexahydro-2,3,3a,4,5,6-oxo-6,1H indolo (3,2,1-de)(1,5) naphtyridine.

Le brevet belge 853.435 divulgue l'obtention d'un nombre important d'indolonaphtyridines diversément substituées. Parmi ces dernières, on révélera en particulier des carboalkoxy-4-hexahydroindolonaphtyridines.

Le brevet belge 857.816 décrit et revendique des composés de formule 1 dans lesquels R_2 et R_3 représentent un atome d'hydrogène et R_4 et R_5 représentent ensemble un atome d'oxygène. Il s'agit alors de dérivés d'hexahydrocanthinones-6.

Le brevet belge 884.145 décrit et revendique des composés de formule 1 dans lesquels R_2 et R_4 représentent un atome d'hydrogène et R_3 et R_5 ensemble une liaison carbone-carbone supplémentaire. Il s'agit alors de dérivés de type canthène.

La demande de brevet européen 120.832 décrit et revendique des composés de formule 1 de type canthinone, canthène, canthinol, substitués en position 4 par un groupement alkyle ou dialkyle ou alkanediyle comportant de 4 à 6 atomes de carbone.

La demande de brevet européen 130.878 décrit et revendique des composés de formule 1 de type canthinone-6 ou canthane substitués soit en position 1 ou 2 ou 4 ou 5 par deux radicaux méthyle.

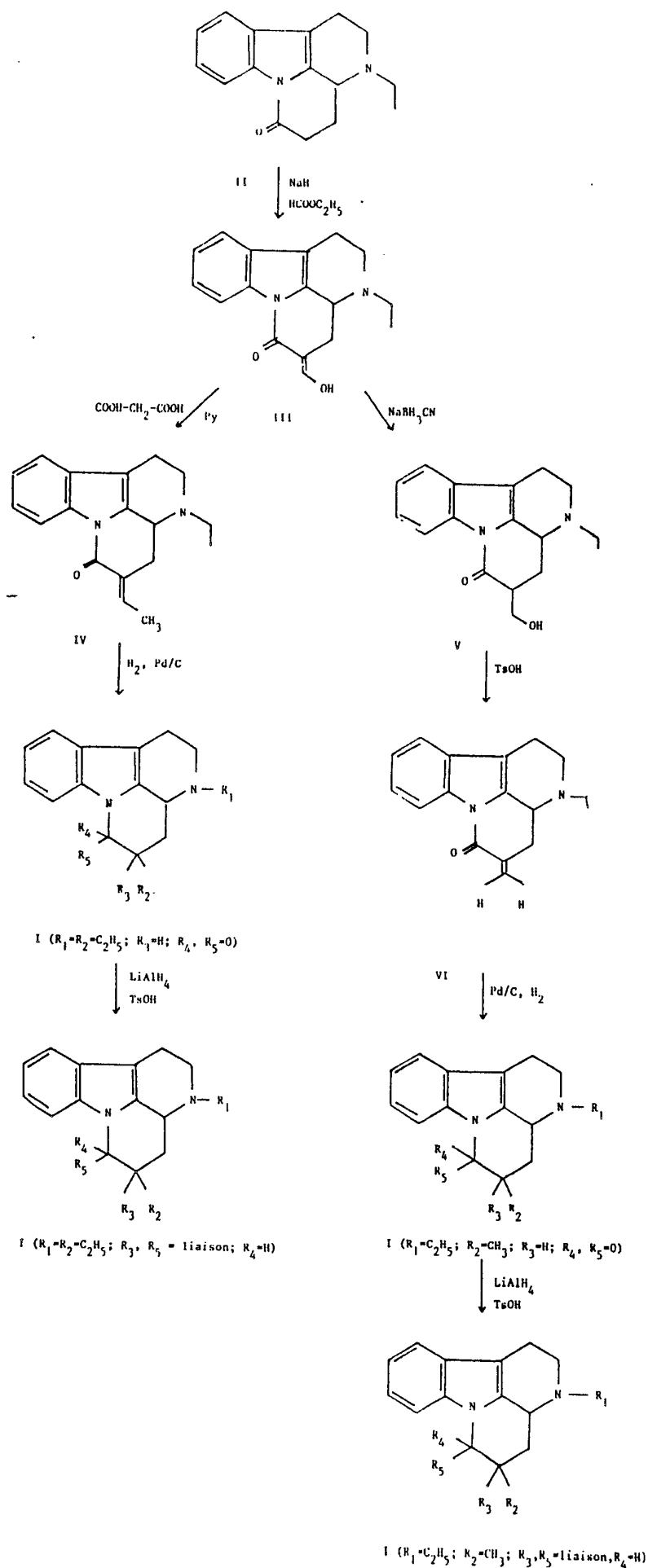
La demanderesse a maintenant constaté que des dérivés plus actifs peuvent être obtenus en plaçant un seul substituant alkyle inférieur en position 5 du squelette hexahydro 2,3,3a,4,5,6-1H-indolo (3,2,1-de) (1,5) naphtyridines.

Les composés préférés sont ceux dans lesquels R_1 représente un groupe éthyle et R_2 représente un groupe alkyle inférieur.

Quelques composés plus particulièrement préférés de ce groupe sont :

- la ethyl-3, méthyl-5, hexahydro-1,2,3,4,5-canthinone 6
(I R_1 = éthyle, R_2 = méthyle, R_3 = H, R_4 , R_5 = 0)
- la diéthyl-3,5-hexahydro-1,2,3,4,5 canthinone-6
(I R_1 = R_2 = éthyle, R_3 = H, R_4 , R_5 = 0)
- la éthyl-3, méthyl-5, tétrahydro-2,3,3a,4-1H indolo (3,2,1-de) (1,5) naphtyridine
(I R_1 = éthyle, R_2 = méthyl, R_3 , R_5 = liaison, R_4 = H)
- la diéthyl-3,5, tétrahydro-2,3,3a,4-1H-indolo (3,2,1-de) (1,5) naphtyridine
(I R_1 = R_2 = éthyle, R_3 , R_5 = liaison, R_4 = H)

Selon l'invention, on peut préparer les composés (I) selon le schéma réactionnel indiqué ci-après :



On fait réagir l'éthyl-3 hexahydro-1,2,3,4,5 canthinone-6 (II) avec le formiate d'éthyle en milieu solvant organique, en présence d'hydrure de sodium pour obtenir l'hydroxy méthylène-5 éthyl-3 hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinone-6 (III).

Dans le cas des dérivés substitués en 5 par un groupe éthyle, le composé III, traité par l'acide malonique en présence de pyridine, à reflux dans le toluène donne l'éthylène-5-éthyl-3-hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinone-6 IV qui par hydrogénation catalytique, par exemple en présence de charbon palladié, conduit à la diéthyl-3,5 hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinone-6 (I $R_1 = R_2 = \text{éthyle}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4, R_5 = 0$). La réduction de ce produit par l'hydrure de lithium aluminium dans le tétrahydrofurane conduit au dérivé diéthyl-3,5 tétrahydro-2,3,3a,4-1H Indolo (3,2,1-de) (1,5) naphtyridine (I $R_1 = R_2 = \text{éthyle}$; $R_3, R_5 = \text{liaison}$, $R_4 = \text{H}$).

Dans le cas des dérivés substitués en 5 par un groupe méthyl, le composé III, traité par le cyanoborohydrure de sodium en milieu acide donne l'hydroxyméthyl-5, éthyl-3, hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinone-6 (V) qui est ensuite déshydraté par l'acide paratoluène sulfonique dans le toluène pour donner la méthylène-5, éthyl-3 hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinone-6 (VI). La réduction de ce produit, par l'hydrogène, en présence de charbon palladié conduit à la éthyl-3 méthyl-5 hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinone-6 (I $R_1 = \text{éthyl}$; $R_2 = \text{méthyl}$; $R_3 = \text{H}$; $R_4, R_5 = 0$). La réduction de ce produit, par l'hydrure de lithium d'aluminium dans le tétrahydro furane conduit au dérivé éthyl-3, méthyl-5, hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinol-6 qui est déshydraté dans le toluène par l'acide paratoluènesulfonique pour donner la éthyl-3, méthyl-5, tétrahydro-1,2,3,3a,4, -1H Indolo (3,2,1-de) (1,5) naphtyridine (I $R_1 = \text{éthyl}$; $R_2 = \text{méthyle}$; $R_3, R_5 = \text{liaison}$; $R_4 = \text{H}$).

Les exemples suivants illustrent les caractéristiques de l'invention.

Exemple 1. Hydroxyméthylène-5, ethyl-3, hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinone-6 (III).

28,8 g (0,6 M) d'hydruide de sodium en dispersion dans l'huile sont ajoutés à 700 ml d'éther sec contenant 3 ml (0,05 M) d'éthanol absolu. Le milieu est mis sous atmosphère d'argon et refroidit à -10°C .

On ajoute alors 50,5 g d'éthyl-3 hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinone-6 (II) (0,198 M) sous forme solide et ensuite goutte à goutte 73,2 ml (0,9 M) de formiate d'éthyle en solution dans 200 ml d'éther sec.

Après addition, on laisse revenir à température ambiante. La solution devient pâteuse et après 30 minutes, on ajoute 300 ml d'eau et on agite jusqu'à dissolution complète. On sépare la phase étherée et la phase aqueuse est extraite de nouveau par 50 ml d'éther. La phase aqueuse basique est filtrée et neutralisée par de l'acide acétique à 60%. Le précipité est filtré, rincé à l'eau froide, séché et cristallisé dans le chlorure de méthylène.

On obtient 48,6 g de produit III.

Rendement : 87%.

Spectre RMN (DMSO, d6, 60 mhz, ppm).

9,27 s(1H) : OH; 8,50-8,20 m (1H) : H_8 ; 8,08 s(1H) : $\text{C}_5 = \text{C} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$; 7,70-7,10 m (3H) : $\text{H}_8 + \text{H}_9 + \text{H}_{10}$; 1,18 t (3H) : CH_3 .

Spectre IR (KBr cm^{-1}).

3420, 3040, 2970, 2900, 2840, 1670, 1635, 1520, 1450, 1415, 1395, 1385, 1355, 1325, 1290, 1255, 1200, 1180, 1145, 1125, 1050, 750.

Spectre UV (chlorhydrate) (CH_3OH) λ_{max} nm (ϵ).

263 (4,38); 306 (3,98)

Spectre de masse (DCI, acétone) (%). Calcul pour $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ $M = 282$
 $M^+ = 282$ (87%)

283 (17), 281 (58), 253 (19), 226 (20), 225 (100), 224 (34), 199 (26), 198 (19), 197 (29), 196 (33), 169 (16), 168 (18), 167 (15), 86 (20), 84 (18).

Exemple 2. Ethylène-5, éthyl-3, hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinone-6 (IV)

20 g (0,07 M) de produit (III), 73,7 g (0,7 M) d'acide malonique et 34 ml (0,42 M) de pyridine sont dissous dans 800 ml de toluène anhydre et chauffés à reflux pendant 20 heures.

Le milieu réactionnel est refroidi, additionné de 300 ml d'eau et alcalinisé par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10%. La phase organique est séparée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec sous vide. On obtient un résidu solide qui pèse 16,8 g. Le résidu solide est dissous dans le chlorure de méthylène et agité en présence de 10 g d'alumine. L'alumine est filtrée, la phase chlorure de méthylène est évaporée à sec sous vide et le résidu est mis en solution dans 100 ml d'acétone et additionné d'acide chlorhydrique gazeux. On obtient 14 g de cristaux blancs.

Rdt : 62%

$F^{\circ} = 256^{\circ}\text{C}$ (chlorhydrate)

Spectre RMN (CDCl₃, 60 MHz, ppm).

8,73 - 8,30 m (1H) : H₈; 7,60 - 6,90 m (4H) : H₉ + H₁₀ + H₁₁ + 
1,93 d(3H) :  (J = 7 cps); 1,16 t (3H) : N-CH₂-CH₃ (J = 7 cps)

Spectre IR (chlorhydrate) (KBr, cm⁻¹).

3500, 3420, 3050, 2990, 2920, 2730, 2660, 2590, 2500, 2460, 2380, 2260, 1680, 1630, 1450, 1425, 1390, 1380, 1360, 1330, 1310, 1255, 1205, 1190, 1170, 1150, 1120, 1060, 1040, 1030, 1005, 980, 960, 895, 840, 775, 730, 715.

Spectre UV (CH₃OH) (chlorhydrate) λ_{max} (ϵ).

212 (4,32); 253 (4,40); 304 (3,76)

Spectre de masse (DCI, acétone). Calcul pour C₁₈H₂₀N₂O

M⁺ = 280

Exemple 3. Diethyl-3,5-hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinone-6.

(I R1 = R2 = éthyl; R3 = H; R4, R5 = 0).

9,18 g (0,032 M) de produit (IV) sous forme de base sont dissous dans 150 ml d'éthanol et hydrogénés en présence de 1 g de Pd/C 10%.

Après une nuit, la réaction est complète. On filtre le catalyseur sur dicalite et le filtrat est concentré sous vide. Le résidu est dissous dans 100 ml de chlorure de méthylène et extrait par 2 x 50 ml d'acide sulfurique à 2%. Les phases aqueuses sulfuriques sont rassemblées, alcalinisées par de la soude caustique à 30% et extraites par 3 x 100 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau jusqu'à neutralité, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec-sous vide.

On obtient 9,15 g de résidu huileux qui sont solubilisés dans l'acétone et acidifiés par du méthanol chlorhydrique. On obtient 8,6 g de chlorhydrate de diethyl-3,5-hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinone-6.

Rdt 83%

F° = 224 - 225°C (chlorhydrate)Spectre RMN (CDCl₃, 60 MHz, ppm).

8,6 - 8,3 m (1H) : H₈; 7,60 - 7,10 m (3H) : H₉ + H₁₀ + H₁₁; 3,32, q.(2H) : N-CH₂-CH₃; 1,17 t(3H) : N-CH₂-CH₃; 1,03 t(3H) : C₍₅₎-CH₂-CH₃.

Spectre IR (chlorhydrate) (KBr, cm⁻¹).

3480, 2980, 2930, 2900, 2890, 2730, 2610, 2560, 2480, 2400, 1710, 1645, 1460, 1430, 1400, 1370, 1340, 1315, 1255, 1220, 1205, 1160, 1140, 1055, 1030, 1015, 990, 970, 950, 900, 850, 820, 765, 750, 720.

Spectre UV (CH₃OH) (chlorhydrate) λ max (ε).

λ max (ε) : 238,5 (4,43); 262 (4,14); 290,5 (3,80); 299 (3,82)

Spectre de masse (DCI, acétone). Calcul pour C₁₈H₂₂N₂OM⁺ = 382

Exemple 4 : Diethyl-3,5 tetrahydro-2,3,3a,4,-1H-indolo (3,2,1-de)(1,5) naphthyridine. (I $R_1 = R_2 = \text{éthyle}$; $R_3, R_5 = \text{liaison}$; $R_4 = \text{H}$)

1,68 g (0,044 M) d'hydruure de lithium aluminium sont mis en suspension dans 60 ml de tetrahydrofuranne anhydre. Le milieu est refroidi à -5°C et on ajoute goutte à goutte une solution de 9,54 g (0,033 M) de produit (I $R_1 = R_2 = \text{éthyle}$; $R_3 = \text{H}$; $R_4, R_5 = 0$) sous forme de base dans 200 ml de tetrahydrofuranne anhydre. A la fin de l'addition, la réaction est terminée. L'excès d'hydruure de lithium aluminium est détruit par addition d'acétate d'éthyle. Les sels sont filtrés sur dicalite et la phase organique est évaporée à sec sous vide. Le résidu est repris dans 500 ml de chlorure de méthylène et extrait par 3 x 100 ml d'eau sulfurique à 2%. Les phases acides sont rassemblées, alcalinisées par l'ammoniaque en présence de chlorure de méthylène. Les phases chlorure de méthylène rassemblées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous vide donnent au résidu de 8,6 g de diethyl-3,5 hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinol-6.

8,6 g (0,03 M) de ce produit sont dissous dans 420 ml de toluène. On ajoute 0,82 g (0,004 M) d'acide paratoluène sulfonique monohydrate et on chauffe à reflux dans un appareil Dean-Stark. Après 1 heure de reflux, le milieu réactionnel est refroidi, dilué par 350 ml de chlorure de méthylène et agité en présence de 86 g d' Al_2O_3 pendant 10 minutes. On filtre et le filtrat est lavé par une solution de soude caustique 0,5 N puis à l'eau, séché et évaporé. Le résidu est repris par de l'acétone et le chlorhydrate est obtenu par addition goutte à goutte d'éthanol HCl jusqu'à pH 4. Les cristaux sont filtrés, rincés à l'acétone et séchés sous vide. On obtient 7,7 g de chlorhydrate du produit désiré.

F° : 225 - 226°C (chlorhydrate)

Spectre RMN (CDCl₃, 60 mHz, ppm).

7,5 à 8,6 m (4H) : $\text{H}_8 + \text{H}_9 + \text{H}_{10} + \text{H}_{11}$; 6,67 s (1H) : H_6 ; 1,10 t (3H) : CH_3 ; 1,07 t (3H) : CH_3

../...

Spectre IR (chlorhydrate) (KBr, cm^{-1}).

3430, 3070, 3040, 3020, 2990, 2970, 2940, 2920, 2910, 2890, 2850, 2730, 2650, 2600, 2510, 2470, 2420, 1665, 1635, 1480, 1460, 1435, 1395, 1385, 1365, 1325, 1310, 1295, 1260, 1240, 1205, 1150, 1140, 1125, 1070, 1060, 1050, 1025, 1015, 1005, 980, 960, 865, 850, 835, 785, 770, 755, 700.

Spectre UV (CH₃OH) (chlorhydrate) λ max (ϵ).

λ max (ϵ) : 224 (4,42); 256,5 (4,46); 303,5 (3,89)

Spectre de masse (DCI, acétone). Calcul pour C₁₈H₂₂N₂

$M^+ = 266$

Exemple 5. Hydroxyméthyl-5, éthyl-3, hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinone-6 (V).

52,6 g (0,18 M) de produit (III) sont dissous dans 500 ml d'acide acétique à 60%. On ajoute ensuite par petites portions 11,7 g (0,18 M) de cyano borohydrure de sodium. Lorsque l'addition est terminée, on continue à agiter pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 0°C et alcalinisé à l'ammoniaque en présence de 500 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est à nouveau extraite par deux fois 250 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées et extraites par 3 x 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Les phases aqueuses acides sont alcalinisées à froid par de l'ammoniaque en présence de 500 ml de chlorure de méthylène et à nouveau extraites par 2 x 100 ml de chlorure de méthylène. Les phases chlorure de méthylène sont rassemblées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous vide. Le résidu obtenu 51 g est dissous dans l'acétone et acidifié par du méthanol chlorhydrique. On obtient 57 g de chlorhydrate de produit désiré.

Rdt : 96%

F° : 260 - 262°C (chlorhydrate).

Spectre RMN (CDCl₃, 60 MHz, ppm).

8,6 - 8,4 m (1H) : H₈; 7,60 - 7,10 m (3H) : H₉ + H₁₀ + H₁₁; 3,93 d (2H) : C₅H-CH₂-OH; 3,40 s (1H); 1,10 t (3H) : N-CH₂-CH₃.

Spectre IR (chlorhydrate) (KBr, cm⁻¹).

3270, 2910, 2880, 2720, 2660, 2600, 2550, 2480, 1705, 1645, 1600, 1470, 1455, 1430, 1380, 1340, 1325, 1310, 1290, 1260, 1245, 1210, 1195, 1155, 1100, 1065, 1040, 1030, 970, 930, 760, 710.

.../...

Spectre UV (CH₃OH) (chlorhydrate) λ max (ϵ).

λ max (ϵ) : 242 (4,27) ; 265 (3,96) ; 294 à 304 (3,57)

Spectre de masse (DCI, acétone). Calcul pour C₁₇H₂₀N₂O₂

M⁺ = 284 (24%)

283 (12%), 253 (18%), 227 (39%), 199 (12%), 198 (15%), 197 (15%), 196 (100%), 168 (20%), 56 (28%).

Exemple 6. Méthylène-5, éthyl-3, hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinone-6 VI
 51 g (0,18 M) de produit (V) sous forme de base sont dissous dans 750 ml de toluène. On ajoute 102,35 g (0,538 M) d'acide paratoluène-sulfonique monohydrate et on chauffe à reflux dans un appareil Dean-Stark. Après 1 h 30 de reflux, le milieu réactionnel est refroidi et évaporé à sec sous vide. Le résidu huileux est repris dans 500 ml de chlorure de méthylène, lavé par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10%, puis par de l'eau, séché sur sulfate de magnésium et évaporé à sec sous vide. On obtient 47,37 g de laque qui cristallise.

Rdt : 99%

Spectre RMN (CDCl₃, 60 MHz, ppm).

8,60 - 8,30 m (1H) : H₈; 7,50 - 6,95 m (3H) : H₉ + H₁₀ + H₁₁; 6,43 s (1H) C₅ = C₆ (H); 5,66 s (1H) : C₅ = C₆ (H); 1,10 t (3H) : N-CH₂-CH₃

Exemple 7 : Methyl-5, éthyl-3, hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinone-6
(I : R1 = C₂H₅; R2 = CH₃; R3 = H; R4, R5 = 0).

47 g (0,17 M) de produit VI sont dissous dans 500 ml de méthanol et hydrogénés en présence de 10,5 g de Pd/C à 10%.

Après une nuit, la réaction est complète. On filtre le catalyseur sur dicalite et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est dissous dans 500 ml de chlorure de méthylène et extrait par 2 x 100 ml d'acide sulfurique à 2%. Les phases aqueuses sulfuriques sont rassemblées, alcalinisées par de la soude caustique à 30% et extraites par 3 x 200 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau jusqu'à neutralité, séchées sur sulfate de magnésium, agitées en présence de 50 g d'alumine, filtrées et évaporées à sec sous vide. On obtient 44,3 g de résidu qui sont solubilisés dans l'acétone et acidifiés par de l'acide chlorhydrique gazeux. Les cristaux sont filtrés, lavés à l'acétone et séchés sous vide.

On obtient 42,7 g de cristaux.

Rdt : 79%.

Spectre RMN (CDCl₃, 60 mHz, ppm).

8,6 - 8,2 m (1H) : H₈; 7,50 - 7,0 m (3H) : H₉ + H₁₀ + H₁₁; 1,37 d (3H) : C₍₆₎ H₃; 1,13 t (3H) : N-CH₂-CH₃

Spectre IR (chlorhydrate) (KBr, cm⁻¹).

3020, 2970, 2900, 2720, 2600, 2510, 2480, 1695, 1650, 1605, 1445, 1395, 1380, 1370, 1340, 1320, 1255, 1200, 1155, 1135, 1065, 1045, 1020, 970, 955, 940, 915, 860, 840, 805, 780, 755, 750, 715.

Spectre UV (CH₃OH) (chlorhydrate) λ max (ε).

239 (4,33); 261 (4,04); 290 (3,71); 299 (3,72)

Spectre de masse (DCI, acétone). Calcul pour C₁₇H₂₀N₂O M=268

M⁺ = 268

269, 267, 253, 239, 225, 212, 211, 210, 199, 198, 197, 196, 184, 183, 182, 181, 180, 170, 169, 168, 167, 156, 155, 154, 144, 143, 142, 140, 129, 128, 127, 116, 115, 102, 77, 69, 56.

Exemple 8. Ethyl-3, methyl-5, tetrahydro-2,3,3a,4-1H-indolo (3,2,1-de) (1,5) naphthyridine. (I, R₁ = éthyl, R₂ = méthyle, R₃, R₅ = liaison; R₄ = H).

3,5 g (0,092 M) d'hydruure de lithium aluminium sont mis en suspension dans 100 ml de tetrahydrofuranne anhydre. Le milieu est refroidi à -5°C et on ajoute goutte à goutte une solution de 17,7 g (0,065 M) de produit I (R₁ = C₂H₅; R₂ = CH₃; R₃ = H; R₄, R₅ = 0) sous forme de base dans 200 ml de tetrahydrofuranne anhydre.

A la fin de l'addition, la réaction est terminée. L'excès d'hydruure de lithium aluminium est détruit par addition d'acétate d'éthyle. Les sels sont filtrés sur dicalite et la phase organique est évaporée à sec sous vide. Le résidu est repris dans 500 ml de chlorure de méthylène et extrait par 3 x 150 ml d'eau sulfurique à 2%. Les phases aqueuses acide sont rassemblées, alcalinisées par l'ammoniaque en présence de chlorure de méthylène. Les phases chlorure de méthylène, rassemblées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous vide donnent un résidu de 17,5 g de éthyl-3, méthyl-5 hexahydro 1,2,3,3a,4,5 canthinol-6.

17,5 g (0,064 M) de ce produit sont dissous dans 750 ml de toluène. On ajoute 1,83 g (0,009 M) d'acide para-toluène sulfonique monohydrate et on chauffe à reflux dans un appareil Dean-Stark. Après 2 hr de reflux, le milieu réactionnel est refroidi, dilué par 600 ml de chlorure de méthylène et agité en présence de 100 g d'Al₂O₃ pendant 15 minutes. On filtre et le filtrat est lavé par une solution de soude caustique 0,5 N, puis à l'eau, séché sur sulfate de magnésium et évaporé à sec sous vide. Le résidu est repris par de l'acétone et le chlorhydrate est obtenu par addition goutte à goutte d'éthanol chlorhydrique jusqu'à pH 3. Les cristaux sont filtrés, rincés à l'acétone et séchés sous vide. On obtient 15,12 g de chlorhydrate de produit désiré.

F° : 236°C (chlorhydrate).

../...

Spectre RMN (CDCl₃, 60 mHz, ppm).

7,60 - 6,80 m (4H) : H₈ + H₉ + H₁₀ + H₁₁; 6,67 s (1H) : H₆; 1,80 s (3H) : C₍₅₎-CH₃; 1,10 t (3H) : N-CH₂-CH₃

Spectre IR (chlorhydrate) (KBr, cm⁻¹).

3060, 3050, 3010, 3000, 2965, 2910, 2890, 2720, 2650, 2600, 2500, 2470, 1670, 1625, 1600, 1470, 1440, 1395, 1385, 1365, 1350, 1325, 1315, 1300, 1270, 1240, 1205, 1190, 1170, 1150, 1140, 1120, 1055, 1045, 1030, 1020, 1010, 1000, 975, 960, 915, 885, 870, 850, 840, 780, 760, 720, 695.

Spectre UV (CH₃OH) (chlorhydrate) λ max (ε).

224 (4,41), 257 (4,44), 303 (3,87).

Spectre de masse (DCI, acétone). Calcul pour C₁₇H₂₀N₂ M=252

Comme mentionné auparavant, l'invention comprend également les applications industrielles et notamment pharmaceutiques des produits décrits ci-dessus. Les composés de formule (I) ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont révélé des propriétés intéressantes, notamment des propriétés antianoxiques.

1) Toxicité aiguë.

Les composés de l'invention ont été administrés sous forme de chlorhydrate par voie orale à des souris de souche CD1. Les doses létales 50 (DL_{50}) ont été déterminées graphiquement selon la méthode de Lichtfield et Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Therap. 1946, 96, 99).

2) Hypoxie hypobare.

Des souris de souche CD_1 sont maintenues dans une atmosphère appauvrie en oxygène, par réalisation d'un vide partiel (190 mm de mercure correspondant à 5.25% d'oxygène).

Le temps de survie des animaux est noté. Ce temps est augmenté par les agents capables de favoriser l'oxygénation tissulaire et en particulier cérébrale.

Les composés étudiés sont administrés par voie orale, à plusieurs doses, 30 minutes avant l'essai.

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'augmentation du temps de survie par rapport aux animaux non traités.

En portant en graphique le pourcentage de survie des animaux traités par rapport aux contrôles, en fonction du logarithme de la dose de produit administrée, on peut déterminer la " ED_{50} " (effective dose), c'est-à-dire la dose exprimée en mg/kg induisant 50% d'activité dans le test. La ED_{50} varie de 42 à 320 mg/kg per os environ.

En vue d'évaluer l'effet thérapeutique de ce produit, on compare la valeur de l' ED_{50} du produit à la DL_{50} du même produit, ce qui permet de définir un indice thérapeutique (T.I. = therapeutic index).

$$T.I. = DL_{50} \text{ (mg/kg)} / ED_{50} \text{ (mg/kg)}$$

L'indice thérapeutique des produits varie de 5 à 48.

Produit	Toxicité	Hypoxie Hypobare	
	DL ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (mg/kg)	T.I.
Exemple 7	700	> 70	< 10
Exemple 8	> 2.000	42	> 47,6
Exemple 3	1.350	68	19,9
Exemple 4	1.600	> 320	< 5

3) Hypoxie histotoxique au KCN.

Des souris de souche NMRI sont injectées par voie intraveineuse avec du cyanure de potassium (KCN) à la dose de 2,5 mg/kg.

Les contrôles meurent dans ces conditions en moins de 2 minutes à raison de 80% en moyenne. On note le pourcentage de survie obtenu, après 30 minutes, dans chaque série.

Les composés étudiés sont administrés par voie orale, à différentes doses, 30 minutes avant l'injection de KCN.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de survie pour chaque série.

Les agents capables de favoriser l'oxygénation tissulaire et, en particulier cérébrale, entraînent une survie des animaux et exercent donc un effet protecteur dans ce cas d'hypoxie.

En portant en graphique le pourcentage de survie des animaux traités par rapport aux contrôles en fonction du logarithme de la dose de produit administrée, on peut déterminer la ED₅₀ (cf §2).

La ED₅₀ des produits les plus actifs dans le test d'hypoxie hypobare a été déterminée. Voici les résultats du test au KCN :

Produit	ED ₅₀ (mg/kg)	T.I.
Exemple 7	± 70	± 10
Exemple 8	12.5	> 160
Exemple 3	49	27.0
Exemple 4	> 320	< 5

4) Hypoxie hypoxique normobare à l'azote.

Des souris de souche NMRI sont maintenues dans une enceinte où passe un courant d'azote à débit contrôlé durant 25 secondes environ; ensuite de l'air est ramené dans l'enceinte par passage d'air comprimé à débit contrôlé également et ce durant 30 secondes environ. Ensuite, on ouvre l'enceinte et on dépose doucement les souris dans une cage.

On note pour chaque série le pourcentage de survie obtenu, après 30 minutes.

Dans ces conditions, les contrôles meurent à raison de 90% en moyenne.

Les agents capables de favoriser l'oxygénation tissulaire et en particulier cérébrale entraînent une survie des animaux et exercent donc un effet protecteur dans ce cas d'hypoxie.

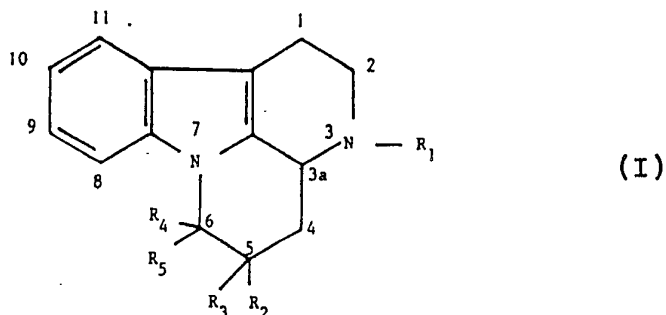
Les composés étudiés sont administrés par voie orale, à plusieurs doses, 30 minutes avant l'essai. La ED₅₀, calculée comme décrit au §2, a été déterminée pour certains produits et les indices thérapeutiques (T.I.) ont été calculés comme décrit au § 2.

Voici les résultats pour ce test :

Produit	ED ₅₀ (mg/kg)	T.I.
Exemple 7	< 47	> 15
Exemple 8	54	> 37
Exemple 3	70	19.3
Exemple 4	> 160	< 10

REVENDICATIONS

1. Dérivé de hexahydro-2,3,3a,4,5,6-1H-indolo (3,2,1-de)(1,5) naphthyridine de formule générale I



dans laquelle :

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe benzyle ou un groupe alkyle inférieur;

R_2 représente un groupe alkyle inférieur;

et R_3 représente un atome d'hydrogène et R_4 et R_5 représentent ensemble un atome d'oxygène,

ou bien R_4 représente un atome d'hydrogène et R_5 représente avec R_3 une liaison carbone-carbone supplémentaire;

ainsi que les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

2. Dérivé selon la revendication 1 dans lequel R_1 représente un groupe éthyle et R_2 représente un groupe alkyle inférieure.

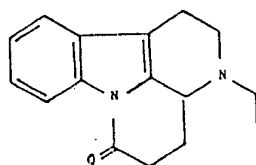
3. Dérivé selon la revendication 1 ou 2 dans lequel R_1 = éthyle, R_2 = méthyle, R_3 = H, R_4 et R_5 représentent ensemble un atome d'oxygène.

4. Dérivé selon la revendication 1 ou 2 dans lequel R_1 et R_2 représentent l'éthyle, R_3 = H et R_4 et R_5 représentent ensemble un atome d'oxygène.

5. Dérivé selon la revendication 1 ou 2 dans lequel R_1 est éthyle, R_2 est méthyle, R_3 et R_5 représentent ensemble une liaison carbone-carbone supplémentaire et R_4 = H.

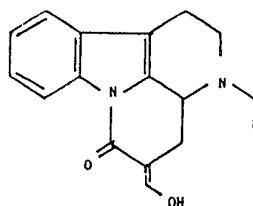
6. Dérivé selon la revendication 1 ou 2 dans lequel R_1 et R_2 représentent l'éthyle, R_3 et R_5 représentent ensemble une liaison carbone-carbone supplémentaire, R_4 = H.

7. Procédé pour la préparation de la hexahydro-2,3,3a,4,5,6-1H-indolo(3,2,1-de)(1,5) naphthyridine de formule I dans laquelle la position 5 est substituée par une groupe éthyle, caractérisé en ce qu'on fait réagir le composé de formule II



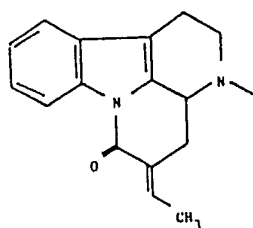
(II)

avec le formiate d'éthyle en milieu solvant organique, en présence d'hydrure de sodium pour obtenir le composé de formule III



(III)

en ce qu'on traite celui-ci par l'acide malonique en présence de pyridine, à reflux dans le toluène en vue d'obtenir le composé de formule IV



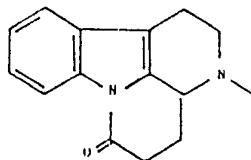
(IV)

et en ce qu'on hydrogénise catalytiquement celui-ci.

8. Procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce qu'on réduit le produit obtenu par l'hydrure de lithium aluminium dans du tétrahydrofurane et en ce qu'on déshydrate de préférence dans du toluène ou du dichloroéthane par l'acide paratoluène sulfurique.

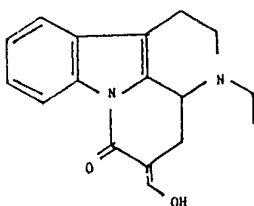
9. Procédé pour la préparation de hexahydro-2,3,3a,4,5,6-1H-indolo(3,2,1-de)(1,5) naphthyridine de

formule I dans laquelle la position 5 est substituée par un groupe méthyle, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule II



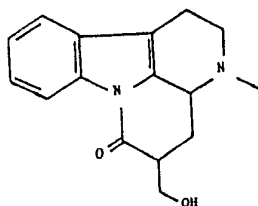
(II)

avec le formiate d'éthyle en milieu solvant organique, en présence d'hydrure de sodium pour obtenir le composé de formule III



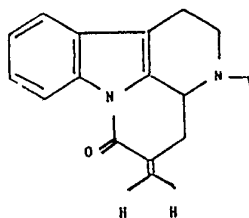
(III)

en ce qu'on traite celui-ci par du cyanoborohydrure de sodium en milieu acide pour obtenir le composé de formule V



(V)

en ce qu'on déshydrate celui-ci par l'acide paratoluène-sulfonique dans du toluène ou du dichloroéthane pour obtenir le composé de formule VI



(VI)

et en ce qu'on réduit celui-ci, de préférence par l'hydrogène, en présence de charbon palladié.

10. Procédé selon la revendication 9 caractérisé en ce qu'on réduit le produit obtenu, de préférence, par l'hydrure de lithium aluminium dans du tétrahydrofurane et en ce qu'on déshydrate de préférence dans du toluène ou du dichloroéthane par l'acide paratoluènesulfonique.

11. Composition pharmaceutique comportant, à titre de substance active un composé selon l'une des revendications 1 à 6, individuellement ou en mélange avec d'autres composés du même type, en combinaison avec des supports et excipients classiques.

12. Utilisation des dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour les traitements d'insuffisances métaboliques cérébrales.