

PF



N° 889.337

Classif. Internat.: C07D/A6K

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

Mis en lecture le:

16 -10- 1981

Le Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 23 juin 1981 à 14 h. 30

au Service de la Propriété Industrielle ;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : CHINOIN GYOGYSZER ES
VEGYESZETI, TERMEKEK GYARA RT
To-utca, 1-5, Budapest (Hongrie),
repr. par le Cabinet Bede à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Indolo [2', 3' ; 3,4]pyrido [2,1-b]
quinazoline-5-ones et procédé pour leur préparation,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées en Hongrie le 24 juin 1980, n°s 1555/80 et 1556/80

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 15 juillet 1981.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

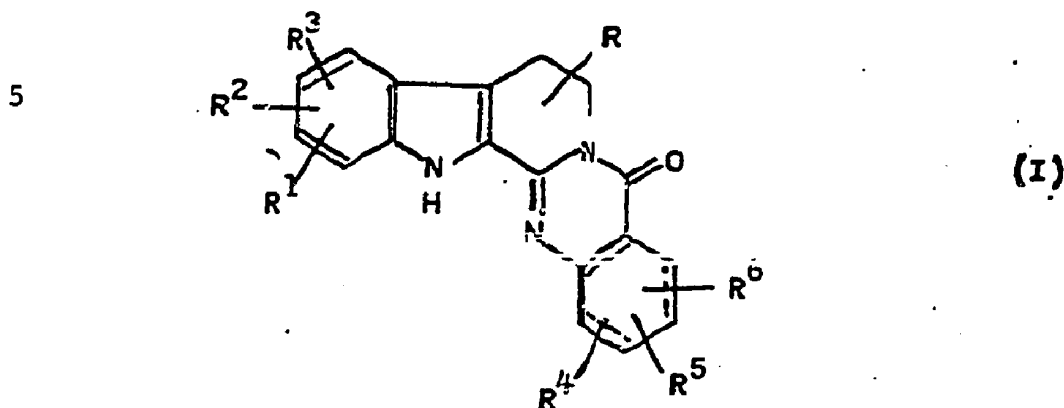
34695/77

La Société dite: CHINOIN Gyogyszer es Vegyeszeti
Termek Gyara RT
à Budapest
(Hongrie)

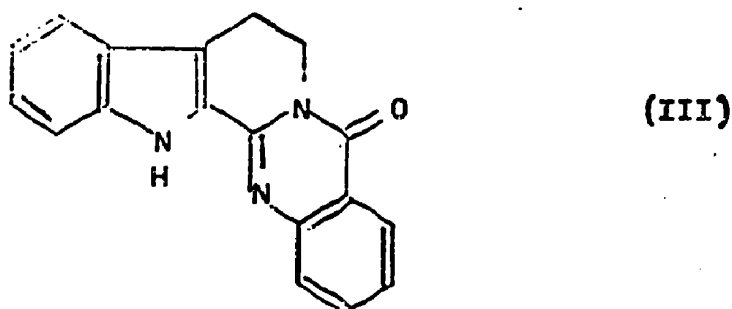
"Indolo[2],3'; 3,4[pyrido[2,1-b]quinazoline-5-ones
et procédé pour leur préparation"

C.I.: Demandes de brevets hongrois no 1555/80 et
no 1556/80 déposées le 24 juin 1980.

La présente invention concerne de nouvelles indolo-
 $\overline{2'}$,3';3,4/pyrido $\overline{2}$,1-b/quinazoline-5-ones, leurs sels
 d'addition d'acide et un procédé pour leur préparation.
 Les nouveaux composés de la formule générale :



sont de nouveaux dérivés substitués de la Rutecarpine
 de la formule III :



(J. Pharm. Soc. Japan, 405, 1293 /1915/) connue d'après
 10 le monde végétal et utilisée comme diurétique et ayant
 une influence sur la respiration et sur la circulation san-
 guine (Yao Hsueh Hsueh Pao, 13, 265 /1966/ ; Compt. rend.
220, 792 /1945/ ; 255, 1152 /1962/). De même, certains
 représentants des composés de la formule générale I peuvent
 15 être utilisés comme ingrédients pharmaceutiquement actifs
 d'une activité similaire à celle mentionnée ci-dessus.

La Rutecarpine de la formule III peut être préparée
 en formant la structure fondamentale de l'indolo $\overline{2'}$,3';3,4/-
 pyrido $\overline{2}$,1-b/quinazoline-5-one en faisant réagir la

1,2,3,4-tétrahydronorharman-1-one ou la 3,4-dihydro-bêta-carboline avec un dérivé d'acide anthranilique (J. Pharm. Soc. Japan, 543, 51 /1927/ ; 60, 311 /1940/ ; J. Chem. Soc. 1927, 1710 ; Angew. Chem. 50, 779 /1937/ ; Acta Chim. Hung. 72, 221 /1972/ ; Heterocycles 4, 23 /1975/ ; 4, 1487 /1976/ ; J. Am. Chem. Soc. 98, 6186 /1976/ ; 99, 2306 /1977/).

Selon l'invention, des indolo[2',3';3,4]pyrido-
[2,1-b]quinazoline-5-ones - de la formule générale I -
dans laquelle R représente de l'hydrogène ou un groupe
alcoyle en C₁₋₄, R¹, R² et R³ sont identiques ou différents
et représentent de l'hydrogène, des halogènes ou des
groupes alcoyle en C₁₋₄, alcoxy en C₁₋₄, phényle, cyano,
trifluorométhyle, acyle en C₁₋₄, nitro, carboxy, alcoxy-
carbonyle en C₂₋₅, amino, acylamino en C₁₋₄, phényloxy,
hydroxy, alcoylamino en C₁₋₄, dialcoylamino contenant des
radicaux alcoyle en C₁₋₄, carbamoyle, aralcoxy en C₇₋₁₂,
carbohydrazido, alcoylaminocarbonyle ayant de 1 à 4 atomes
de carbone dans le groupe alcoyle, dialcoylaminocarbonyle
contenant de 1 à 4 atomes de carbone dans la portion alcoyle,
ou éventuellement R¹ et R² forment ensemble un groupe
méthylènedioxy ou -(CH=CH)₂ relié à deux atomes de carbone
adjacents du noyau benzénique, R⁴, R⁵ et R⁶ sont identiques
ou différents et représentent de l'hydrogène, des halogènes
ou des groupes alcoyle en C₁₋₄, alcoxy en C₁₋₄, phényle,
cyano, acyle en C₁₋₄, nitro, carboxy, alcoxycarbonyle en
C₂₋₅, amino, acylamino en C₁₋₄, hydroxy, alcoylamino en
C₁₋₄, dialcoylamino contenant de 1 à 4 atomes de carbone
dans la partie alcoyle, carbamoyle, aralcoxy en C₇₋₁₂,
carbohydrazido, C₁₋₄ alcoylaminocarbonyle, dialcoylamino-
carbonyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone dans la
partie alcoyle et éventuellement R⁴ et R⁵ forment ensemble
un groupe méthylènedioxy relié à deux atomes de carbone
adjacents du noyau benzénique, et les lignes formées de
tirets représentent d'autres liaisons chimiques éventuel-
lement présentes, avec les conditions que si les lignes

formées de tirets représentent d'autres liaisons chimiques, alors R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et R^6 ne peuvent pas représenter simultanément de l'hydrogène et si R , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et R^6 représentent de l'hydrogène et si R^1 est fixé à la position 10 de la structure $[2',3';3,4]$ pyrido $[2,1-b]$ quinazoline, alors il ne représente pas un groupe méthoxy, benzyloxy, hydroxy ou méthoxycarbonyle, et si R , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 représentent de l'hydrogène et R^4 est fixé à la position 2 et R^5 à la position 3 et R^5 est un groupe méthoxy, alors R^4 ne représente pas de l'hydrogène ou un groupe hydroxy, benzyloxy ou méthoxy et si R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 et R^6 représentent de l'hydrogène et R^4 est fixé à la position 1, alors il ne représente pas un groupe hydroxy ou méthoxy et si R , R^2 , R^3 , R^6 représentent de l'hydrogène et R^1 est fixé à la position 10 et représente un groupe méthoxy et R^4 est fixé à la position 2 et R^5 à la position 3, alors ils ne peuvent pas représenter simultanément un groupe méthoxy, et si R , R^1 , R^2 , R^3 et R^6 représentent de l'hydrogène et R^4 est fixé à la position 2 et R^5 à la position 3, alors ils ne peuvent pas former ensemble un groupe méthylènedioxy, et si R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 et R^6 représentent de l'hydrogène et R^4 est fixé à la position 2, alors ils ne représentent pas un groupe méthoxy et dans le cas de la préparation de dérivés 1,2,3,4-tétrahydro R^4 , R^5 et R^6 représentent de l'hydrogène, et leurs sels d'addition d'acide peuvent être préparés avec un bon rendement à partir de 6-phényl-hydrazono-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido $[2,1-b]$ quinazoline-11-ones ou leurs sels d'addition d'acide - de la formule générale II :



Selon un mode de mise en oeuvre préféré du procédé selon l'invention, des pyrido-quinazolines de la formule générale II sont chauffées dans un acide minéral, un acide organique ou un acide de Lewis et éventuellement en présence d'un solvant.

Comme acides, on peut utiliser des acides minéraux, comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide polyphosphorique et des acides organiques, tels que des acides alcanecarboxyliques (acide formique, acide acétique, acide oxalique, acide propionique), des dérivés hydroxy-aromatiques (phénol) et des acides de Lewis, tels que des halogénures de métaux (chlorure de zinc, bromure de zinc, chlorure d'aluminium, chlorure de cuivre, bromure de cuivre,

chlorure de nickel, chlorure de platine, chlorure de cobalt, chlorure stanneux, chlorure de béryllium, chlorure de magnésium, trifluorure de bore). Dans la synthèse, on peut aussi utiliser des sels d'amine (chlorhydrate d'aniline), des halogénures d'acides alcanecarboxyliques (chlorure d'acétyle, chlorure de propionyle), des réactifs de Grignard (chlorure de phénylmagnésium, bromure de phénylmagnésium, bromure d'éthylmagnésium, iodure de méthylmagnésium), des échangeurs d'ions dans la forme H (Amberlite 1R-20) et des poudres de métaux (poudre de cuivre, poudre de nickel, poudre de cobalt).

Les catalyseurs mentionnés ci-dessus peuvent de préférence être combinés. Ainsi, on peut utiliser un mélange acide sulfurique-acide alcanecarboxylique (acide sulfurique-acide acétique), acide halogénhydrique-acide alcanecarboxylique (acide chlorhydrique-acide acétique, acide bromhydrique-acide acétique), trifluorure de bore-acide alcanecarboxylique (éthérat de trifluorure de bore-acide acétique), halogénure de métal-acide alcanecarboxylique (chlorure de nickel-acide acétique), halogénure de métal-acide halogénhydrique (chlorure stanneux-acide chlorhydrique).

La réaction peut être conduite à une température qui dépend du catalyseur et du solvant utilisés.

Un procédé particulièrement préféré selon l'invention comprend le chauffage d'un dérivé de pyrido-quinazoline de la formule générale II ou d'un sel d'addition d'acide d'un tel composé dans de l'acide polyphosphorique à 100-220°C en utilisant de 5 à 20 parties en poids d'acide polyphosphorique pour 1 partie en poids de pyrido-quinazoline de la formule générale II. La réaction peut être conduite de préférence pendant 5 à 120 minutes.

Les indolo[2',3';3,4]pyrido[2,1-b]quinazole-5-ones de la formule I peuvent être isolées de manière classique en diluant avec de l'eau le mélange de réaction de préférence refroidi à la température ambiante et en recueillant

le produit qui précipite en cristaux par exemple par filtration, centrifugation, etc.

Un groupe R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et/ou R^6 peut être, si on le désire, transformé par des méthodes en elles-mêmes connues en un autre groupe R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et/ou R^6 . Ainsi, par exemple, si un des substituants ci-dessus représente un groupe carboxy, alors il peut être transformé en ester avec un alcool donné. L'estérification peut être effectuée par des procédés connus d'estérification. On peut procéder de préférence en introduisant dans une solution alcoolique de l'acide chlorhydrique gazeux sec, et alors l'estérification se produit, ou on peut chauffer un mélange de l'acide carboxylique et de l'alcool en présence d'acide sulfurique concentré et éventuellement l'eau formée peut être éliminée par distillation azéotropique, avec du benzène ou du chloroforme, ou on peut transformer le produit en amide d'acide au moyen d'un ester actif, par exemple en utilisant de la triéthylamine, ou un chloroformiate et de l'ammoniac, ou on peut le faire réagir avec d'autres amines pour former des amines N-substituées ou N,N-disubstituées ou le décarboxyler par chauffage de préférence dans de la pyridine, de la quinoléine ou de l'acide polyphosphorique.

Si au moins un des groupes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et/ou R^6 représente un ester, alors le produit peut être re-estérifié avec un alcool différent, de préférence en présence d'acide chlorhydrique, ou il peut être transformé en amide avec de l'ammoniac, de préférence en présence d'un alcool, ou en carbohydrazide avec l'hydrate d'hydrazine tandis que des amides d'acide N-substitués ou N,N-disubstitués sont formés par réaction avec des amines.

Le dérivé amide d'acide substitué peut éventuellement être préparé en transformant un composé de la formule I dans lequel au moins un des substituants R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et/ou R^6 représente un groupe carboxy en halogénure d'acide par des méthodes en elles-mêmes connues,

par exemple en utilisant du chlorure de thionyle, du bromure de phosphoryle, du pentachlorure de phosphore - et en faisant réagir l'halogénure d'acide obtenu avec une amine appropriée ou avec l'ammoniac.

5 Si au moins un des substituants R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 et/ou R^6 représente un amide d'acide, alors il peut être transformé en un groupe nitrile, par exemple par fixation d'eau avec du chlorure de phosphoryle, de l'anhydride phosphorique ou du chlorure de thionyle.

10 Si au moins un des substituants R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 et/ou R^6 représente un groupe nitrile, ester ou amide d'acide, alors ces groupes peuvent, si on le désire, être transformés en un groupe carboxyle par hydrolyse acide ou alcaline.

15 Si au moins un des substituants R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 et/ou R^6 représente un groupe alcoxy, alors il peut être désalcoylé par des méthodes en elles-mêmes connues - par exemple par chauffage dans une solution concentrée d'acide bromhydrique - en un groupe hydroxy.

20 Si au moins un des substituants R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 et/ou R^6 représente un groupe hydroxy, il peut être transformé en groupe alcoxy par des méthodes en elles-mêmes connues. On peut effectuer l'alcoylation en utilisant des diazoalcanes tels que le diazométhane, le diazoéthane ou en
25 utilisant des halogénures d'alcoyle en présence d'un agent fixant les acides comme la triéthylamine, l'hydroxyde de sodium ou le carbonate de sodium.

Si au moins un des substituants R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 et/ou R^6 représente un groupe nitro, alors il peut être
30 transformé en groupe amino par des méthodes en elles-mêmes connues. Le groupe amino peut être formé de préférence par réduction catalytique, en présence d'un catalyseur palladium, charbon actif ou nickel de Raney par hydrogénation et le groupe amino peut éventuellement être transformé en un
35 groupe acylamino en utilisant un halogénure d'acide, un anhydride d'acide, etc.

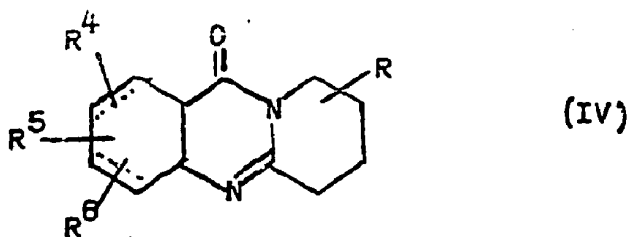
9

La présente invention s'étend aussi aux isomères optiquement actifs des composés de la formule générale I.

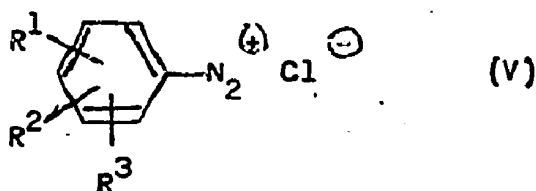
Une isomérisie optique peut exister si, dans la formule I, R représente un groupe alcoyle en C₁₋₄.

5 Les indolo[2',3';3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline-5-ones obtenues sont, si on le désire, transformées éventuellement en sels d'addition d'acide par des méthodes en elles-mêmes connues.

10 Les pyrido-quinazolines de la formule générale II utilisées comme matières de départ peuvent être préparées généralement par une réaction de copulation diazotique de 6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-ones de la formule générale IV :



15 avec un chlorure de phényldiazonium de la formule générale V:



20 La réaction de copulation diazotique peut être conduite par des méthodes en elles-mêmes connues, de préférence dans un milieu d'acide acétique aqueux. Les 6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-ones sont des composés connus et on peut les préparer par exemple à partir d'un dérivé de 2-pipéridone et d'un dérivé approprié d'acide anthranilique (J. Am. Chem. Soc. 99, 23°6 /1977/).

25 Certains des représentants des composés de la formule générale I peuvent être utilisés comme ingrédients actifs de compositions pharmaceutiques en raison de leur activité

biologique. Certains représentants font montre d'une activité diurétique et influençant la circulation sanguine et la respiration.

Résultats d'essais pharmacologiques :

- 5 L'activité diurétique des composés est présentée dans le Tableau 1. Des essais ont été effectués sur des rats CFY des deux sexes. La substance essayée a été administrée par voie orale dans une suspension à 1 % de méthyl cellosolve. Un groupe était constitué de 3 animaux du même sexe.

10 Tableau 1

Code de la substance	Sexe du rat	Dose	Urine combinée (cm ³ /100 en poids)		
			0-5 h	5-24 h	0-24 h
15 A	femelle	5 mg	1,24	3,81	5,05
	mâle		1,73	4,35	6,08
B	femelle	5 mg	2,70	7,96	10,66
	mâle		2,81	5,61	8,42
C	femelle	5 mg	3,31	9,80	13,11
	mâle		3,86	10,39	14,25

20 Composé A : méthyl cellosolve

Composé B : Hypothiazide

Composé C : 1,2,3,4,7,8-hexahydro-5H-13H-indolo[2',3';",4]-pyrido[2,1-b]quinazoline

- 25 Les compositions peuvent être présentées dans une forme convenable pour administration par voie orale ou parentérale, par exemple des comprimés, des dragées, des capsules, un mélange en poudre, un produit à pulvériser en aérosol, une suspension ou solution aqueuse, une solution injectable ou un sirop. Les compositions peuvent contenir
- 30 des diluants ou véhicules solides, un solvant aqueux stérile ou un solvant organique non toxique. Les formes administrées par voie orale peuvent contenir les édulcorants ou aromatisants utilisés de manière classique.

- 35 Les comprimés administrés par voie orale peuvent contenir comme véhicule du lactose, du citrate de sodium,

9

du carbonate de calcium et des agents de désagrégation comme l'amidon, l'acide alginique, des lubrifiants comme du talc, du laurylsulfate de sodium, du stéarate de magnésium. Les capsules peuvent contenir du lactose et du
5 polyéthylène-glycol comme véhicule. Les suspensions aqueuses peuvent comprendre des émulsionnants ou des agents de suspension. La suspension dans un solvant organique peut être diluée avec de l'éthanol, du glycérol ou du chloroforme.

Les compositions utilisables pour inhalation et
10 administration parentérale sont des solutions ou suspensions appropriées de l'ingrédient actif dans un milieu approprié (par exemple huile d'arachide, huile de sésame, polypropylène-glycol ou eau). Les compositions injectables peuvent être administrées par voie intramusculaire, intraveineuse
15 ou sous-cutanée. Les solutions injectables peuvent être préparées de préférence en milieu aqueux et le pH est réglé à une valeur appropriée. Les solutions peuvent être préparées, si nécessaire, dans une solution saline isotonique ou une solution de glucose.

20 Les doses journalières peuvent varier entre de larges limites et dépendent de l'état, de l'âge et du poids du patient, de la forme de la composition et de l'activité de l'ingrédient actif. En cas d'administration orale, la dose journalière est comprise en général entre 0,05 et 15 mg/
25 kg tandis qu'en cas d'administration intraveineuse la dose journalière est comprise entre 0,001 et 5 mg/kg en une seule ou plusieurs doses.

Les indications ci-dessus sont données seulement à titre d'information et les doses peuvent être au-dessous ou
30 au-dessus des limites indiquées en fonction des exigences du cas donné et des prescriptions du médecin. D'autres détails du procédé vont être trouvés dans les exemples suivants qui sont présentés seulement à titre d'illustration et ne sont nullement limitatifs.

9

Exemple 1

On ajoute par petites portions, en moins de 5 minutes, 1 g de 6-[(4-méthyl-phényl)-hydrazono]-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one à 10 g d'acide polyphosphorique chauffé à 180°C. Après l'addition de la substance ci-dessus, on agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à 180°C. Après refroidissement, on dilue le mélange à 40 cm³ avec de l'eau et on règle le pH de la solution à 5 par addition d'une solution à 25 % en volume/poids d'hydroxyde d'ammonium. Les cristaux précipités sont séparés par filtration et lavés à l'eau. Après séchage, on dissout le produit dans du diméthylformamide et on le traite avec du charbon actif à 100°C. La solution dans le diméthylformamide est diluée avec de l'eau, après quoi on obtient des cristaux d'un blanc jaunâtre qui sont séparés par filtration et lavés à l'eau. Après séchage, on obtient 0,6 g (63 %) de 10-méthyl-7,8-dihydro-5H,13H-indolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline-5-one.

Analyse pour la formule C₁₉H₁₅N₃O

calculé :	C 75,72 %	H 5,01 %	N 13,94 %
trouvé :	C 75,43 %	H 4,99 %	N 14,05 %

Exemple 2

On ajoute 1 g de 6-[(4-chlorophényl)-hydrazono]-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one à 10 g d'acide polyphosphorique chauffé à 180°C et on agite le mélange pendant 20 minutes à cette température. Après refroidissement, on dilue le mélange avec 40 cm³ d'eau et le précipité est séparé par filtration et lavé à l'eau. Après séchage, on recristallise le produit à partir d'un mélange de diméthylformamide et d'acétate d'éthyle. On obtient 0,77 g (81 %) de 10-chloro-7,8-dihydro-5H,13H-indolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline-5-one fondant à 310-312°C.

Analyse pour la formule C₁₈H₁₂N₃OCl

calculé :	C 67,19 %	H 3,76 %	N 13,05 %	Cl 11,01 %
trouvé :	C 67,11 %	H 3,74 %	N 13,13 %	Cl 10,97 %

Exemple 3

On transforme 1 g de 6-[(4-fluoro-phényl)-hydrazono]-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one comme dans l'exemple 2 et on obtient 0,75 g (79 %) de 10-fluoro-7,8-dihydro-5H,13H-indolo[2',3';3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline-5-one fondant à 290°C.

Analyse pour la formule $C_{18}H_{12}N_3OF$

calculé : C 70,81 % H 3,96 % N 13,76 %

trouvé : C 70,70 % H 3,94 % N 13,91 %

10 Exemple 4

On transforme 1 g de 6-[(4-bromo-phényl)-hydrazono]-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one et on opère comme dans l'exemple 2 pour obtenir 0,85 g du composé du titre que l'on dissout dans 10 cm³ de diméthylformamide et on traite la solution au charbon actif et on l'applique à une colonne contenant 15 g de Kieselgel d'une grosseur de particules de 0,1-0,2 mm et on élue à l'acétate d'éthyle. On obtient 0,64 g (67 %) de cristaux d'un blanc jaunâtre de 10-bromo-7,8-dihydro-5H,13H-indolo[2',3';3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline-5-one fondant à 284°C.

Analyse pour la formule $C_{18}H_{12}N_3OBr$

calculé : C 59,03 % H 3,30 % N 11,47 %

trouvé : C 59,09 % H 3,22 % N 11,28 %

Exemple 5

25 On chauffe 1 g de 6-[(4-cyano-phényl)-hydrazono]-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one dans 10 g d'acide polyphosphorique à 180°C pendant 30 minutes. Après refroidissement, on dilue le mélange de réaction avec 40 cm³ d'eau et on règle le pH à 5 par addition d'une solution à 25 % en volume/poids d'hydroxyde d'ammonium. Le produit précipité est séparé par filtration, lavé à l'eau et séché. On obtient 0,88 g (92 %) de 10-cyano-7,8-dihydro-5H,13H-indolo[2',3';3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline-5-one qui après recristallisation à partir de diméthylformamide fond à 255°C.

Analyse pour la formule $C_{19}H_{12}N_4O$

calculé : C 73,06 % H 3,87 % N 17,93 %

trouvé : C 72,95 % H 3,86 % N 17,90 %

Exemple 6

- 5 On transforme 1 g de 6-(2-haphtyl-hydrazono)-
6,7,8,9-tétrahydro-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one comme
dans l'exemple 5 et on obtient 0,85 g (89 %) de 7,8-dihydro-
5H,13H-indolo[2',3';2,3]pyrido[2,1-b]quinazoline-5-one
fondant à 298°C.

- 10 Analyse pour la formule $C_{22}H_{15}N_3O$

calculé : C 78,32 % H 4,48 % N 12,45 %

trouvé : C 78,51 % H 4,60 % N 12,21 %

Exemple 7

- 15 On ajoute 1 g de 6-[(4-phényloxy-phényl)-hydrazono]-
6,7,8,9-tétrahydro-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one à 15 g
d'acide polyphosphorique chauffé à 180°C et on maintient le
mélange à cette température pendant 20 minutes. Après re-
froissement, on dilue le mélange de réaction avec 50 cm³
d'eau et durant le refroidissement on règle le pH à 5 en
20 ajoutant une solution à 25 % en volume/poids d'hydroxyde
d'ammonium. Le produit précipité est séparé par filtration
et lavé à l'eau. Après séchage, le mélange dissous dans
5 cm³ de diméthylformamide est appliqué à une colonne de
1 cm de diamètre remplie de 15 g de Kieselgel d'une grosseur
25 de particules de 0,1-0,2 mm et on élue avec de l'acétate
d'éthyle. On obtient 0,4 g (41 %) de 10-phényloxy-7,8-
dihydro-5H,13H-indolo[2',3';3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline-
5-one qui après recristallisation à partir d'acétate
d'éthyle fond à 276-278°C.

- 30 Analyse pour la formule $C_{24}H_{17}N_3O_2$

calculé : C 75,97 % H 4,51 % N 11,07 %

trouvé : C 76,09 % H 4,55 % N 11,02 %

Exemple 8

- 35 On ajoute 10 g de 6-phényl-hydrazono-1,2,3,4,6,7,8,9-
pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one à 100 g d'acide polyphosphorique

chauffé à 180°C et on chauffe le mélange réactionnel à 180°C pendant 30 minutes à cette température jusqu'à cessation du dégagement de gaz. On refroidit ensuite le mélange à la température ambiante et on le dilue avec 200 cm³ d'eau en refroidissant constamment. On règle le pH de la solution à 5 en ajoutant une solution à 25 % en volume/poids d'hydroxyde d'ammonium. Le produit précipité est séparé par filtration et lavé à l'eau. Après séchage, on obtient 8,8 g (93 %) de 5-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-5H,13H-indolo[2',3';3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline qui après recristallisation à partir d'acétate d'éthyle fond à 259-261°C.

Analyse pour la formule C₁₈H₁₇N₃O

calculé : C 74,20 % H 5,88 % N 14,42 %

trouvé : C 74,08 % H 5,84 % N 14,48 %

15 Exemple 9

On ajoute 1 g de 6-(4-méthyl-phénylhydrazono)-9-méthyl-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one à 10 g d'acide polyphosphorique chauffé à 180°C et on chauffe le mélange réactionnel pendant 40 minutes à cette température. Après refroidissement, on dilue le mélange avec 50 cm³ d'eau. On obtient un précipité cristallin d'un blanc jaunâtre qui est séparé par filtration et lavé à l'eau. Après séchage, la matière solide obtenue est dissoute dans du chloroforme et la portion non dissoute est isolée par filtration. On traite la solution au charbon actif et on l'évapore. L'huile d'un blanc jaunâtre obtenue est cristallisée à partir d'acétate d'éthyle. On obtient 0,4 g de 7,10-diméthyl-5-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-5H,13H-indolo[2',3';3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline fondant à 220°C.

30 Analyse pour la formule C₂₀H₂₁N₃O

calculé : C 75,20 % H 6,62 % N 13,15 %

trouvé : C 75,11 % H 6,70 % N 13,22 %

Exemple 10

35 On ajoute 1 g de 9-méthyl-6-(4-chloro-phénylhydrazono)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one à 10 g d'acide polyphosphorique chauffé à 180°C et

on chauffe le mélange réactionnel pendant 30 minutes à cette température. On refroidit le mélange de réaction quand le dégagement de gaz cesse et on le dilue avec 40 cm³ d'eau et il se forme alors un précipité blanc jaunâtre. Le produit précipité est séparé par filtration et lavé à l'eau. Après séchage, le produit est cristallisé à partir d'éthanol. On obtient 0,7 g de 7-méthyl-10-chloro-5-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-5H,13H-indolo[2',3';3,4]pyrido-[3,2-a]quinazoline fondant à 248°C.

10 Analyse pour la formule C₁₉H₁₈N₃Cl
calculé : C 67,15 % H 5,33 % N 12,36 % Cl 10,43 %
trouvé : C 67,08 % H 5,37 % N 12,41 % Cl 0,35 %

Exemple 11

On ajoute 1 g de 9-méthyl-6-phénylhydrazono-1,2,3,4-
15 6,7,8,9-octahydro-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one à 15 g d'acide polyphosphorique chauffé à 170°C et on agite le mélange pendant 20 minutes à 180°C. Après refroidissement, la masse foncée est diluée avec 50 cm³ d'eau. Des cristaux d'un jaune verdâtre précipitent, qui sont séparés par fil-
20 tration et lavés à l'eau. Après séchage, le produit est recristallisé à partir d'éthanol. On obtient 0,4 g de 7-méthyl-5-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-5H,13H-indolo[2',3';3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline fondant à 232°C.

25 Analyse pour la formule C₁₉H₁₉N₃O
calculé : C 74,72 % H 6,27 % N 13,75 %
trouvé : C 74,66 % H 6,28 % N 13,83 %

Exemple 12

On ajoute 1 g de 8-méthyl-6-phénylhydrazono-1,2,3,4-
30 6,7,8,9-octahydro-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one à 10 g d'acide polyphosphorique chauffé à 180°C et on agite le mélange réactionnel pendant 40 minutes à 180-185°C. On refroidit ensuite le mélange à la température ambiante et on le dilue avec 50 cm³ d'eau en le refroidissant.

35 Les cristaux précipités sont séparés par filtration et lavés à l'eau. Après séchage, le produit obtenu est dissous dans 20 cm³ de chloroforme et traité au charbon

actif . Après évaporation de la solution chloroformique, l'huile résiduelle est cristallisée à partir d'acétate d'éthyle. On obtient 0,6 g de 8-méthyl-5-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-5H,13H-indolo[2',3';3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline fondant à 220-221°C.

Analyse pour la formule $C_{19}H_{19}N_3O$

calculé : C 74,72 %	H 6,27 %	N 13,75 %
trouvé : C 74,77 %	H 6,31 %	N 13,67 %

Exemple 13

On ajoute 1 g de 6-(3,5-dichloro-phénylhydrazono)-9-méthyl-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one à 10 g d'acide polyphosphorique chauffé à 180°C et on chauffe le mélange réactionnel pendant 50 minutes à 190°C. Après refroidissement avec addition de 50 cm³ d'eau, il se forme un précipité jaune qui est séparé par filtration et lavé à l'eau. Le produit obtenu est cristallisé à partir d'acétate d'éthyle après séchage. On obtient 0,7 g de 9,11-dichloro-5-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-5H,13H-indolo[2',3';3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline fondant à 296-297°C.

Analyse pour la formule $C_{19}H_{17}N_3OCl_2$

calculé : C 60,97 %	H 4,57 %	N 11,22 %	Cl 18,94 %
trouvé : C 60,82 %	H 4,55 %	N 11,10 %	Cl 19,08 %

Exemple 14

On homogénéise 1000 g de 5-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-5H,13H-indolo[2',3';3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline avec 1300 g de cellulose cristalline et avec 140 g d'amylopectine. L'homogénéisat obtenu est granulé avec 150 g de solution de laque Eudragit, regranulé après séchage à 40°C et homogénéisé avec un mélange en poudre de 20 g de stéarate de magnésium et 20 g de talc. Le mélange est ensuite pressé en comprimés par une méthode en elle-même connue, avec réglage des comprimés à 250 mg.

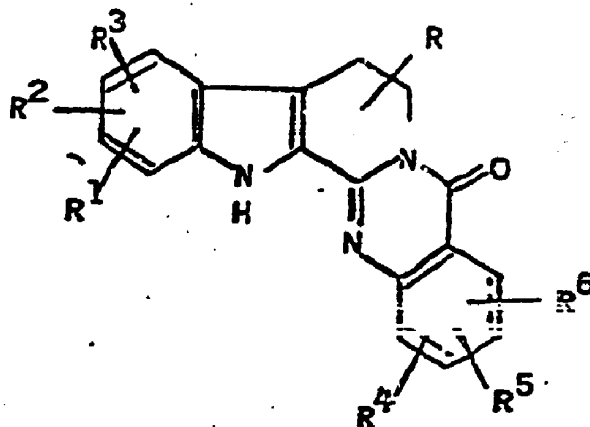
Exemple 15

On homogénéise 750 mg de 10-méthyl-7,8-dihydro-5H,13H-indolo[2',3';3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline-5-one avec 1050 g de cellulose cristalline et 140 g d'amylopectine. On granule

ensuite le mélange avec 150 mg de solution de laque
Eudragit et après séchage à 40°C et après regranulation,
le mélange est homogénéisé avec un mélange en poudre de
20 g de stéarate de magnésium et 20 g de talc et presse
5 en comprimés de 200 mg.

REVENDECATIONS

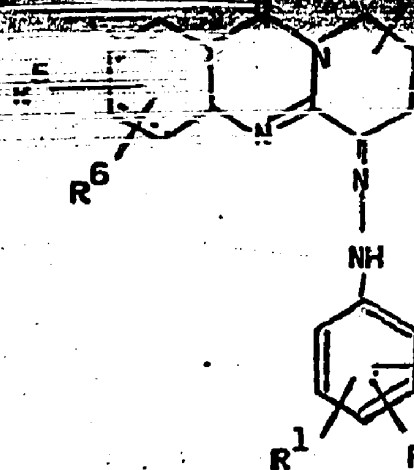
1) Procédé pour la préparation d'indolo[2',3'; 3,4]-pyrido[2,1-b]quinazoline-5-ones de la formule générale I



(I)

15 dans laquelle R représente de l'hydrogène ou un groupe alcoyle en C₁₋₄, R¹, R² et R³ sont identiques ou différents et représentent de l'hydrogène, des halogènes, ou des groupes alcoyle en C₁₋₄, alcoxy en C₁₋₄, phényle, cyano, trifluorométhyle, acyle en C₁₋₄, nitro, carboxy, alcoxy-carbonyle en C₂₋₅, amino, acylamino en C₁₋₄, phényloxy, hydroxy, alcoylamino en C₁₋₄, dialcoylamino contenant des radicaux alcoyle en C₁₋₄, carbamoyle, aralcoxy en C₇₋₁₂, carbohydrazido, alcoylaminocarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans le groupe alcoyle, dialcoylaminocarbonyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone dans la portion alcoyle, ou éventuellement R¹ et R² forment ensemble un groupe méthylènedioxy ou -(CH-CH)₂ relié à deux atomes de carbone adjacents du noyau benzénique, R⁴, R⁵ et R⁶ sont identiques ou différents et représentent de l'hydrogène, des halogènes ou des groupes alcoyle en C₁₋₄, alcoxy en C₁₋₄, phényle, cyano, acyle en C₁₋₄, nitro, carboxy, alcoxycarbonyle en C₂₋₅, amino, acylamino en C₁₋₄, hydroxy, alcoylamino en C₁₋₄, dialcoylamino contenant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alcoyle, carbamoyle, aralcoxy en C₇₋₁₂, carbohydrazido, C₁₋₄ alcoylaminocarbonyle, dialcoylaminocarbonyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone dans le partie alcoyle et éventuellement R⁴ et R⁵ forment ensemble

adjacents ou autres, et les lignes formées de tirets représentent d'autres liaisons chimiques éventuellement présentes, avec les conditions que si les lignes formées de tirets représentent d'autres liaisons chimiques, alors R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ et R⁶ ne peuvent pas représenter simultanément de l'hydrogène et si R, R², R³, R⁴, R⁵ et R⁶ représentent de l'hydrogène, et si R¹ est fixé à la position 10 de la structure [2', 3'; 3,4]pyrido[2,1-b]-quinazoline, alors il ne représente pas un groupe méthoxy, benzyloxy, hydroxy ou méthoxycarbone, et si R, R¹, R², R³, R⁶ représentent de l'hydrogène et R⁴ est fixé à la position 2 et R⁵ à la position 3 et R⁵ est un groupe méthoxy, alors R⁴ ne représente pas de l'hydrogène ou un groupe hydroxy, benzyloxy ou méthoxy et si R, R¹, R², R³, R⁵ et R⁶ représentent de l'hydrogène et R⁴ est fixé à la position 1, alors il ne représente pas un groupe hydroxy ou méthoxy et si R, R², R³, R⁶ représentent de l'hydrogène et R¹ est fixé à la position 10 et représente un groupe méthoxy et R⁴ est fixé à la position 2 et R⁵ à la position 3, alors ils ne peuvent pas représenter simultanément un groupe méthoxy, et si R, R¹, R², R³ et R⁶ représentent de l'hydrogène et R⁴ est fixé à la position 2 et R⁵ à la position 3, alors ils ne peuvent pas former ensemble un groupe méthylènedioxy, et si R, R¹, R², R³, R⁵ et R⁶ représentent de l'hydrogène et R⁴ est fixé à la position 2, alors ils ne représentent pas un groupe méthoxy et dans le cas de la préparation de dérivés 1,2,3,4-tétrahydro R⁴, R⁵ et R⁶ représentent de l'hydrogène, et leurs sels d'addition d'acide, caractérisé en ce que l'on traite une 6-phényl-hydrazone-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-11-one ou un de ses sels d'addition d'acide de la formule générale II :



(III)

5
10 dans laquelle R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ et R⁶ sont tels que définis ci-dessus et les lignes formées de tirets représentent d'autres liaisons chimiques éventuelles, en présence d'un acide et en ce que l'on transforme dans une indolo[2', 3'; 3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline-5-one obtenue, si on le désire, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ et/ou R⁶ dans un ordre facultatif en un autre R¹, R², R³, R⁴, R⁵ et/ou R⁶ par un procédé en soi connu et en ce que l'on transforme la indolo[2', 3'; 3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline-5-one ainsi obtenue, si on le désire, en un sel d'addition d'acide.

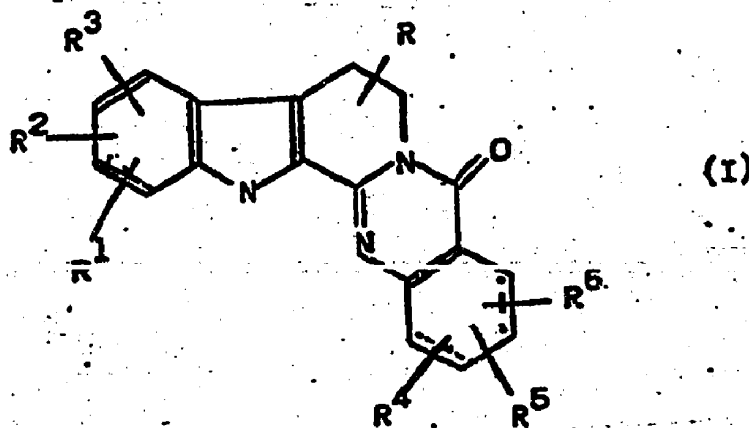
- 20
- 2) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme acide des acides organiques ou inorganiques ou des acides de Lewis.
- 25
- 3) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise comme acide inorganique l'acide phosphorique, l'acide polyphosphonique, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique ou l'acide sulfurique.
- 30
- 4) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise comme acide organique des acides alca- ne carboxyliques, de préférence l'acide acétique, l'acide propionique ou l'acide capronique.
- 35
- 5) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise comme acide de Lewis des halogénures métalliques, de préférence le chlorure d'aluminium ou le chlorure de zinc.
- 6) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en

ou que l'on utilise un hydrochlorure comme sel d'addition d'acide au composé de la formule générale II.

7) Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on chauffe un composé de la formule générale II ou un de ses sels d'addition d'acide en présence d'acide à une température de 30 à 220°C.

8) Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, 6 ou 7, caractérisé en ce que l'on chauffe un composé de formule générale II ou son chlorhydrate en présence d'acide polyphosphorique à une température de 140 à 210°C, de préférence de 160 à 200°C.

9) Composés de la formule générale I



dans laquelle R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ et R⁶ et les lignes formées de tirets sont tels que définis dans la revendication 1.

10) Composés selon la revendication 9, dans lesquels R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ et R⁶ sont tels que définis dans la revendication 1 et les lignes formées de tirets ne représentent pas une autre liaison chimique.

11) La 5-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-5H.13H-indolo[2',3';3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline et ses sels d'addition d'acide.

12) La 7,10-diméthyl-5-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-5H,13H-indolo[2',3';3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline et ses sels d'addition d'acide.

13) La 7-méthyl-10-chloro-5-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-5H,13H-indolo[2',3';3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline et ses

sels d'addition d'acide.

- 14) La 7-méthyl-2-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-5H,13H-indolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline et ses sels d'addition d'acide.
- 5 15) La 8-méthyl-5-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-5H,13H-indolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline et ses sels d'addition d'acide.
- 10 16) La 9,11-dichloro-5-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-5H,13H-indolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-b]quinazoline et ses sels d'addition d'acide.
- 15 17) Composition pharmaceutique comprenant comme ingrédient actif un composé de la formule générale ou un de ses sels d'addition d'acide où R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ et les lignes formées de tirets sont tels que définis dans la revendication 1.

1122. 12 22 Juin 1981

P.Pon. CHINOIN Gyógyszer és Vegyszeti
Termékek Gyára RT

P.Pon. CABINET BEDE, R. van Schoonbeek

A. Remblen