



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 891.537

Classif. Internat. : C07D

Mis en lecture le :

16-04-1982

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 18 décembre 1981 à 15 h. 25**au Service de la Propriété industrielle;***ARRÊTE :**

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
No. 9, Kandatsukasa-cho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo (Japon),
repr. par l'Office Hanssens S.P.R.L. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Procédés pour préparer des composés
benzohétérocycliques,
(Inv. : J. Otsubo, Y. Manabe et K. Nakagawa)

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées au Japon le 18 décembre 1980, n° 179949/80 et
le 25 septembre 1981, n° 152451/81

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 demeure 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 janvier 1982

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

J. 12.746

Cas 32

JCR/625/MAD/488

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

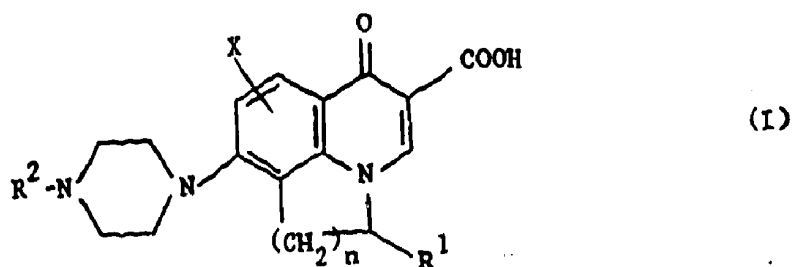
Procédés pour préparer des composés benzohétérocycliques.

Société dite : OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(Inventeurs : Junichiro OTSUKA, Yoshiaki MANABE et
Kazuyuki NAKAGAWA)

Convention Internationale - Priorité de deux demandes de
brevets déposées au Japon, le 18 décembre 1980 sous le
N° 179949/80 et le 25 septembre 1981 sous le N° 152451/81,
au nom de la déposante.

La présente invention concerne des procédés pour
préparer des composés benzohétérocycliques de formule générale (I) :



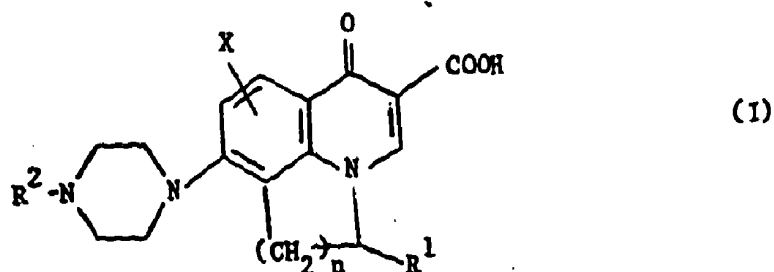
où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur;
 R^2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur qui
 10 peut être substitué par un radical halogéno ou hydroxy, ou un radical
 alcanoylo inférieur qui peut être substitué par un radical halogéno;
 X représente un atome d'hydrogène ou un radical halogéno; et
 n est égal à 1 ou 2;

sous réserve que, lorsque n est 1, R^2 ne peut pas représenter un
 15 radical alkyle inférieur substitué par un radical halogéno.

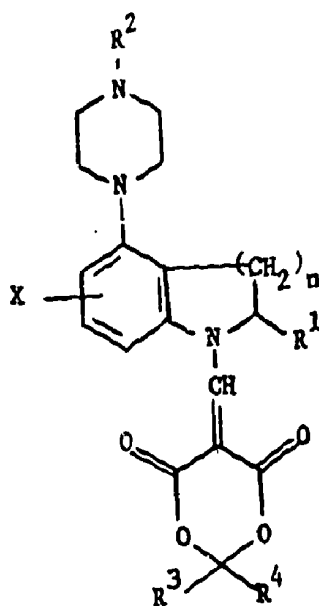
Certains des composés benzohétérocycliques de formule
 générale (I) sont nouveaux et d'autres sont connus. Ils ont une
 excellente activité antibactérienne et sont utiles comme agents
 antibactériens.

20 L'invention a pour objet de nouveaux procédés pour
 préparer des composés benzohétérocycliques de formule générale (I)
 qui permettent de les obtenir avec une pureté élevée et un bon
 rendement.

Plus particulièrement, l'invention concerne un procédé
 25 pour préparer un composé de formule générale (I) :



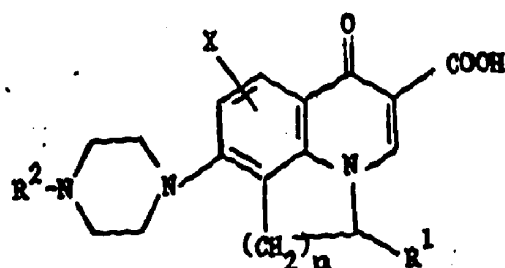
- où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur;
 R^2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur qui
 peut être substitué par un radical halogéno ou hydroxy, ou un radical
 alcanoylo inférieur qui peut être substitué par un radical halogéno;
 5 X représente un atome d'hydrogène ou un radical halogéno; et
 n est égal à 1 ou 2;
 sous réserve que, lorsque n est 1, R^2 ne peut pas représenter un
 radical alkyle inférieur substitué par un radical halogéno, qui
 comprend la cyclisation d'un composé benzohétérocyclique de formule
 10 générale (II) :



(II)

- où R^1 , R^2 , X et n ont la même signification que ci-dessus et R^3 et
 R^4 , qui peuvent être semblables ou différents, représentent chacun
 un radical alkyle inférieur; sous réserve que, lorsque n est égal
 à 1, R^2 ne peut pas représenter un radical inférieur substitué par
 25 un radical halogéno.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne
 un procédé pour préparer un composé benzohétérocyclique de formule (I) :



(I)

5

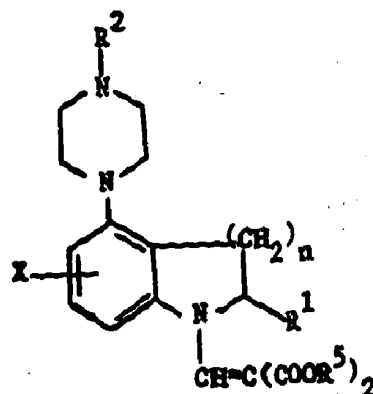
où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur;
 R^2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur qui
 peut être substitué par un radical halogéno ou un radical hydroxy,
 ou un radical alcanoylo inférieur qui peut être substitué par un

10 radical halogéno;

X représente un atome d'hydrogène ou un radical halogéno; et
 n est 1 ou 2;

sous réserve que, lorsque n est 1, R^2 ne peut pas représenter un radical
 alkyle inférieur substitué par un radical halogéno, qui comprend la

15 cyclisation d'un dérivé de quinoléine de formule générale (III) :

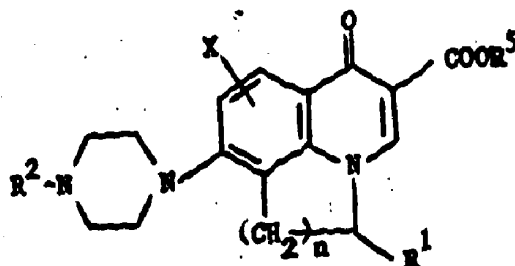


(III)

20

où R^1 , R^2 , X et n ont les mêmes significations que ci-dessus et R^5
 représente un radical alkyle inférieur pour former un composé

25 benzohétérocyclique de formule générale (IV) :



(IV)

30

où R^1 , R^2 , R^5 , X et n ont la même signification que ci-dessus puis l'hydrolyse de ce composé.

La position dans laquelle le substituant représenté par X dans les formules générales (II) et (III) est fixé est de préférence la position 5 (lorsque n est égal à 1) et la position 6 (lorsque n est égal à 2) du cycle benzohétérocyclique.

De préférence, X représente un radical chloro ou fluoro.

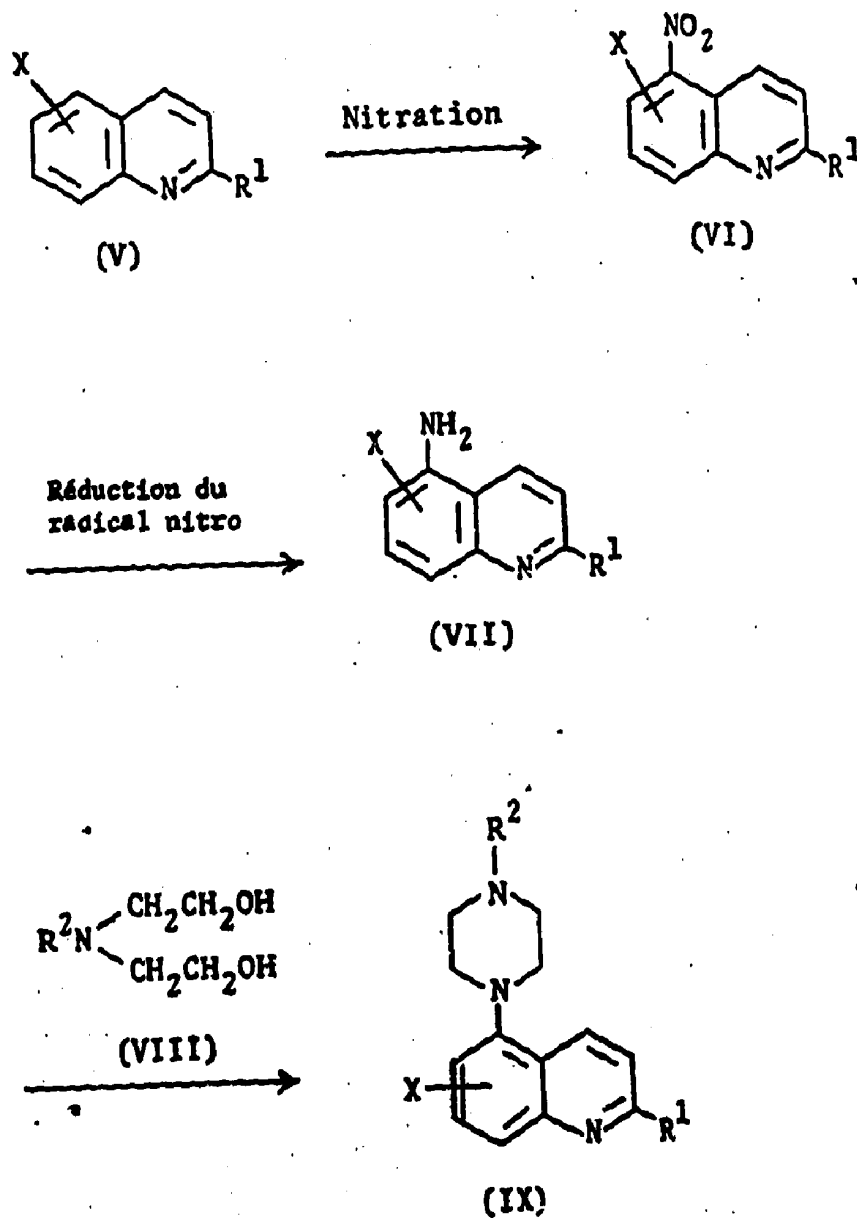
L'expression "radical alkyle inférieur" désigne ici un radical alkyle droit ou ramifié ayant 1 à 6 atomes de carbone, tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle, etc.

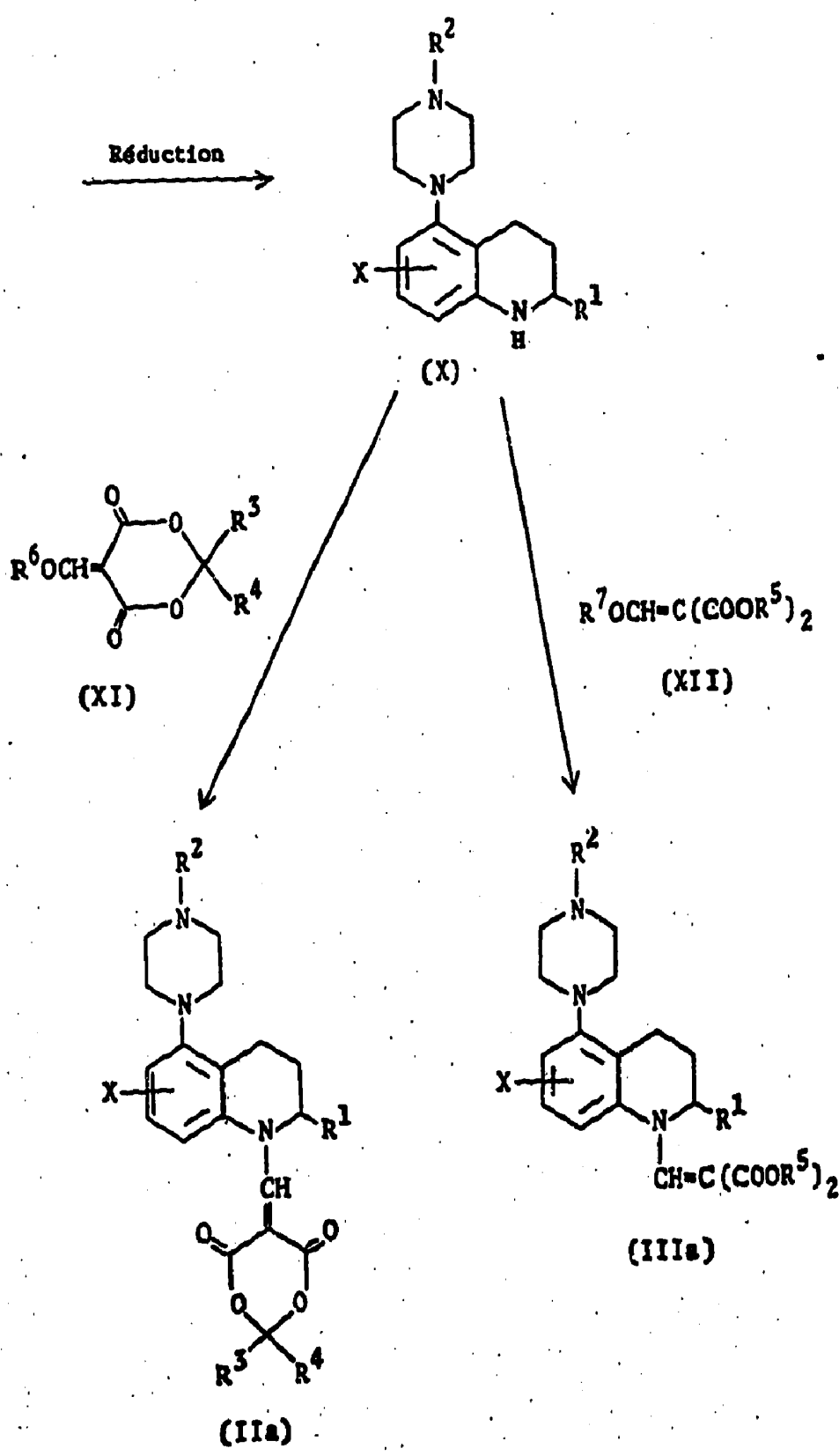
L'expression "radical alkyle inférieur qui peut être substitué par un radical halogéno ou hydroxy" désigne ici un radical alkyle droit ou ramifié ayant 1 à 6 atomes de carbone qui peut être substitué par 1 à 3 radicaux halogéno ou hydroxy, tels que méthyle, éthyle, propyle, butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle, trifluorométhyle, trichlorométhyle, dichlorométhyle, tribromométhyle, trifluoro-2,2,2 éthyle, trichloro-2,2,2 éthyle, chloro-2 éthyle, dichloro-1,2 éthyle, trichloro-3,3,3 propyle, fluoro-3 propyle, chloro-4 butyle, chloro-3 butyle, hydroxyméthyle, hydroxy-2 éthyle, hydroxy-3 propyle, dihydroxy-2,3 propyle, hydroxy-4 butyle, hydroxy-2 propyle, etc.

L'expression "radical alcanoylo inférieur qui peut être substitué par un radical halogéno" désigne ici un radical alcanoylo droit ou ramifié ayant 1 à 6 atomes de carbone et qui peut être substitué par 1 à 7 radicaux halogéno, tels que des radicaux formyle, acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, hexanoylo, trifluoroacétyle, trichloroacétyle, tribromoacétyle, dichloro-2,2 propionyle, monochloroacétyle, chloro-2 butyryle, pentafluoropropionyle, heptafluorobutyryle, etc.

L'expression "radical halogéno" désigne ici un radical iodo, chloro, bromo, fluoro, etc.

Parmi les composés de formules générales (II) et (III), certains sont nouveaux et peuvent être préparés selon les procédés illustrés par les schémas réactionnels 1 et 2 ci-dessous.

Schéma réactionnel 1



Dans les formules ci-dessus, R^6 et R^7 , qui peuvent être semblables ou différents, représentent chacun un radical alkyle inférieur et R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et X ont la même signification que précédemment.

- 5 On peut effectuer la réaction de nitration du composé de formule générale (V) dans les conditions classiquement utilisées pour la nitration des composés aromatiques, par exemple en l'absence de solvants ou en présence d'un solvant inerte avec un agent de nitration. On peut citer comme exemples de solvants inertes l'acide acétique, 10 l'anhydride acétique, l'acide sulfurique concentré, etc. Des exemples d'agents de nitration appropriés comprennent l'acide nitrique fumant, l'acide nitrique concentré, des mélanges d'acides (mélanges d'acide nitrique et d'acide sulfurique, d'acide sulfurique fumant, d'acide phosphorique ou d'anhydride acétique), une combinaison d'un nitrate d'un 15 métal alcalin, par exemple le nitrate de potassium, le nitrate de sodium, etc. et d'acide sulfurique et similaires. La quantité d'agent de nitration à utiliser est d'au moins 1 mole par mole du composé de départ. Généralement, on utilise un grand excès de l'agent de nitration. On peut effectuer la réaction de façon avantageuse entre 0 et 20 15°C pendant 1 à 4 h.

- On peut effectuer la réaction de réduction du radical nitro du composé de formule (VI) obtenu selon le mode opératoire ci-dessus, par exemple dans un solvant inerte approprié avec un agent réducteur, tel qu'un mélange de fer, de zinc, d'étain ou de chlorure 25 stanneux et d'un acide (par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, etc.) ou d'un mélange de fer, de sulfate ferreux, de zinc ou d'étain et d'un hydroxyde, sulfate, sulfite, etc. de métal alcalin et similaires. Sinon, on peut effectuer la réaction par catalyse avec un catalyseur de réduction catalytique, tel que le charbon palladié, 30 etc. On peut citer comme exemples de solvants inertes l'eau, l'acide acétique, le méthanol, l'éthanol, le dioxanne, etc. On peut choisir de façon appropriée les conditions réactionnelles selon la nature de l'agent réducteur utilisé. Par exemple, on peut de façon avantageuse effectuer la réaction entre 70 et 100°C pendant environ 0,5 à 1 h 35 lorsqu'on utilise un mélange de chlorure stanneux et d'acide chlorhydrique comme agent réducteur. On peut utiliser l'agent réducteur à raison d'au moins 1 mole et de préférence de 1 à 2 moles par mole du composé de départ.

On peut effectuer la réaction entre le composé de formule générale (VII) et le composé de formule générale (VIII) en présence d'un agent de déshydrocondensation sans solvant ou dans un solvant approprié. On peut citer comme exemples d'agents de déshydro-

5 condensation utilisables des acides phosphoriques condensés, tels que l'acide polyphosphorique, etc., des acides phosphoriques tels que l'acide orthophosphorique, l'acide pyrophosphorique, l'acide méta-

10 phosphorique, etc., des acides phosphoreux, tels que l'acide orthophosphoreux, etc., des anhydrides phosphoriques tels que le pentoxyde de phosphore, etc., des acides tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide borique, etc., des phosphates métalliques, tels que le phosphate de sodium, le phosphate de bore, le phosphate ferrique, le phosphate d'aluminium, etc., l'alumine activée, le

15 bicarbonate de sodium, le nickel de Raney et similaires. Parmi ces agents, on préfère l'acide polyphosphorique, les acides phosphoriques et le pentoxyde de phosphore.

La quantité de l'agent de déshydrocondensation que l'on utilise n'a pas de limitation particulière et peut varier beaucoup. Généralement, on utilise l'agent de déshydrocondensation en une

20 quantité catalytique par rapport au composé de formule générale (VII). De préférence, on en utilise environ 0,5 à 1,5 mole par mole du composé de formule générale (VII).

On peut citer comme exemples de solvants des solvants ayant un point d'ébullition élevé, tels que le diméthylformamide,

25 la tétraline, etc.

Le rapport du composé de formule générale (VIII) au composé de formule générale (VII) n'a pas de limitation particulière et peut varier beaucoup. Généralement, on utilise au moins environ 1 mole, de préférence 1 à 2 moles du composé de formule générale

30 (VIII), par mole du composé de formule générale (VII).

On peut effectuer la réaction ci-dessus dans une atmosphère constituée d'un gaz inerte pour éviter la réaction d'oxydation qui nuit à la réalisation de la réaction. On peut effectuer la réaction soit à la pression atmosphérique, soit sous pres-

35 sion. On préfère effectuer la réaction à la pression atmosphérique car le rendement opératoire est meilleur.

La réaction peut s'effectuer entre environ 100 et 350°C, de préférence entre 125 et 300°C, et elle s'achève généralement en environ 3 à 10 h.

On peut effectuer la réaction de réduction du cycle pyridine du composé de formule générale (IX) ainsi obtenu par réduction catalytique du composé de formule générale (IX) dans un solvant inerte approprié en conditions acides. On peut utiliser dans la

5 réaction de réduction tout acide pouvant former un sel avec la quinoléine. Par exemple, on peut utiliser l'acide acétique, l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, etc. On peut citer comme exemples de solvants inertes le dioxanne, le tétrahydrofuranne, l'acide acétique, l'eau, etc. On peut citer comme exemples de catalyseurs que

10 l'on peut utiliser dans la réaction catalytique le charbon platine, le charbon palladié, le charbon au radium, le charbon au ruthénium, etc. La réaction de réduction peut s'effectuer de façon avantageuse entre la température ordinaire et 50°C pendant environ 1 à 10 h.

On peut effectuer la réaction entre le composé de

15 formule générale (IX) et le composé de formule générale (XI) en l'absence de solvant ou en présence d'un solvant approprié.

On peut citer comme exemples de solvants les alcools, tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, etc., des hydrocarbures aromatiques, tels que le benzène, le toluène, etc., l'acétonitrile, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'hexaméthylphosphorotriamide et similaires. On préfère effectuer la réaction sans

20 solvant. Le rapport du composé de formule générale (XI) au composé de formule générale (X) est généralement d'au moins 1 mole, de préférence de 1 à 1,5 mole du composé de formule générale (XI), par mole du

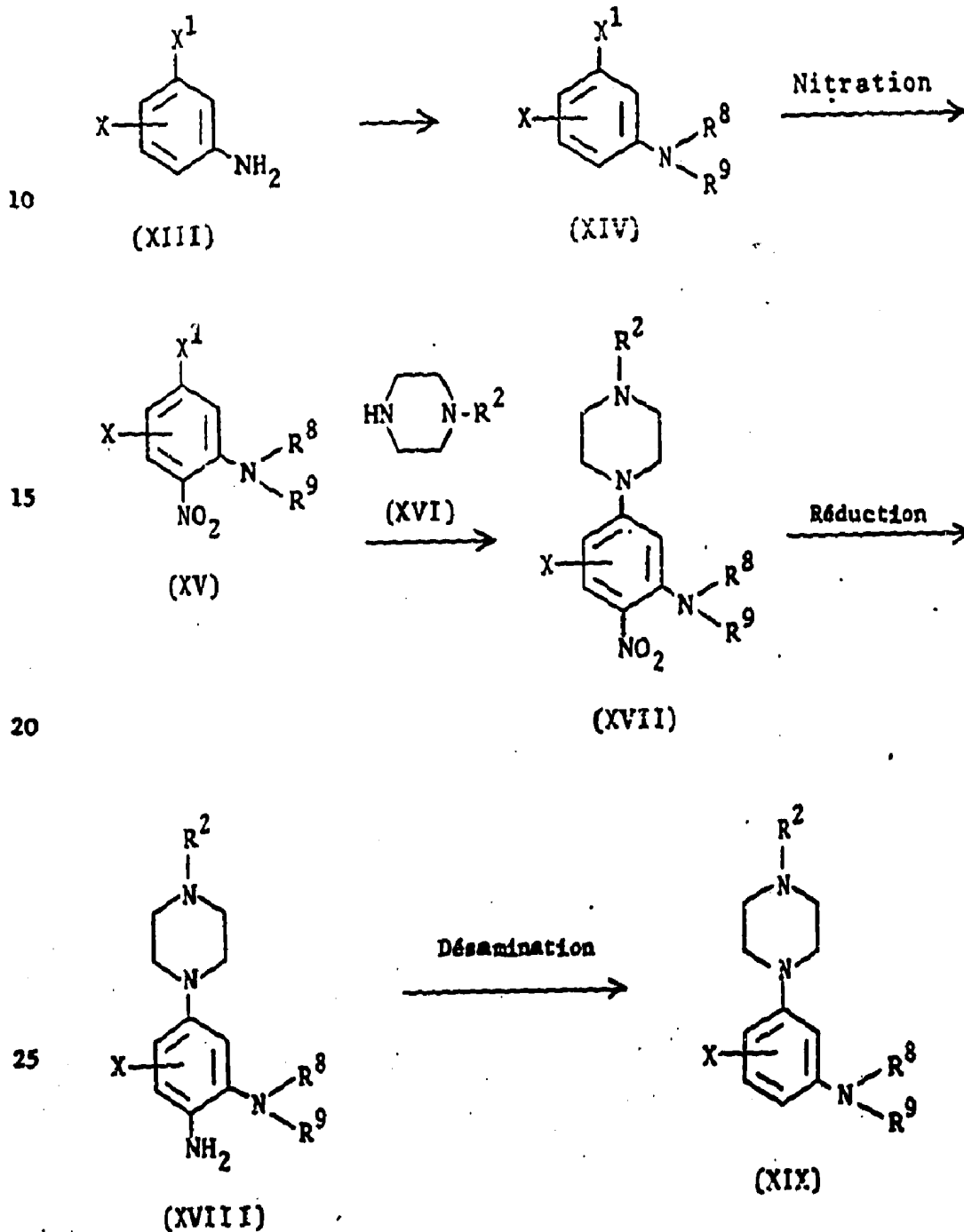
25 composé de formule générale (X). On peut généralement effectuer la réaction entre le voisinage de la température ordinaire et 150°C, de préférence entre 60 et 120°C, et elle s'achève généralement en environ 0,5 et 6 h et on obtient ainsi facilement le composé de formule générale (IIa).

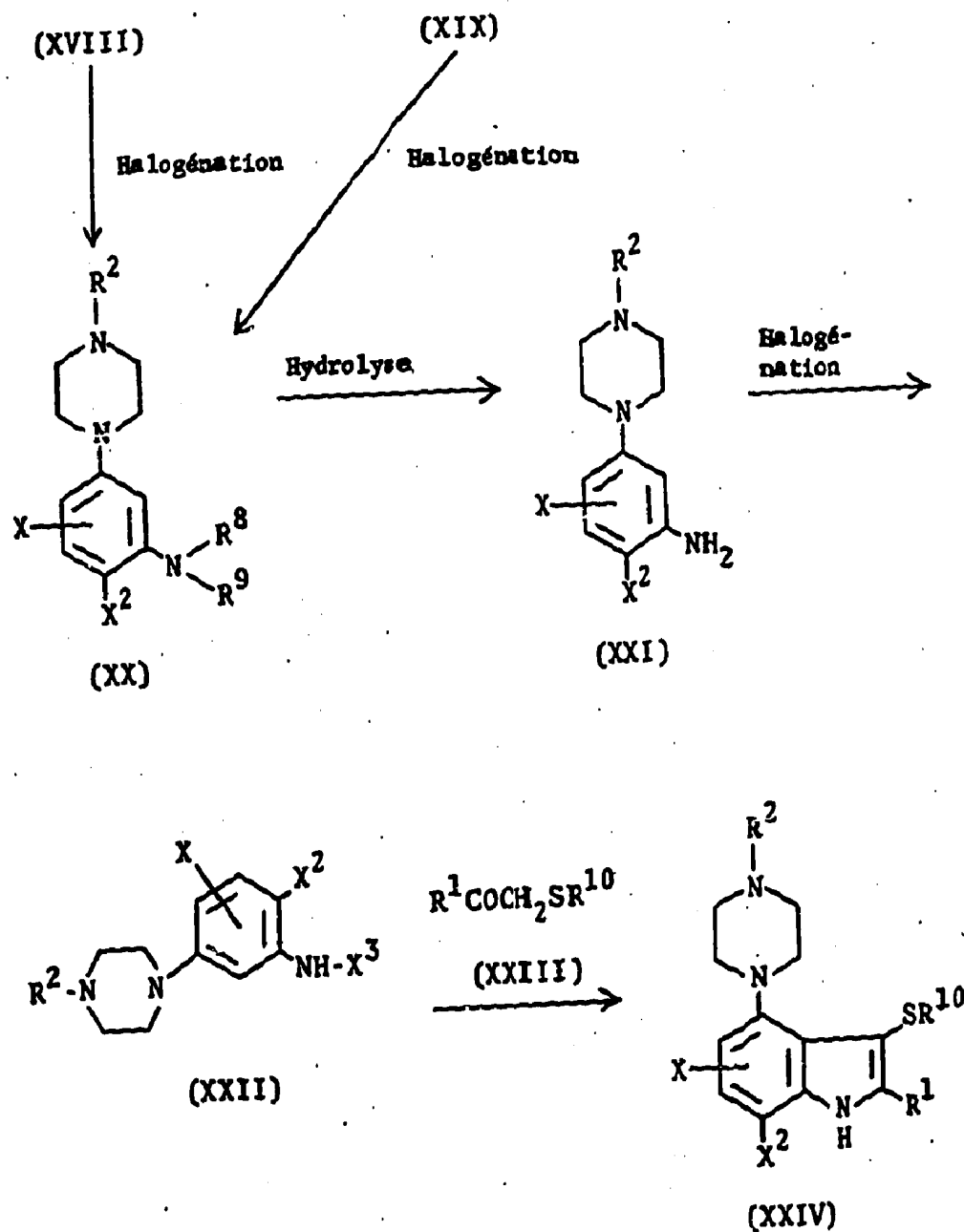
30 On peut effectuer la réaction entre le composé de formule générale (X) et le composé de formule générale (XII) dans des conditions analogues à celles utilisées dans la réaction entre le composé de formule générale (X) et le composé de formule générale (XI) pour obtenir facilement le composé de formule générale (IIIa).

35 De plus, dans le schéma réactionnel 1 ci-dessus, parmi les composés (IX), un composé dans lequel R_2 représente un atome d'hydrogène peut être converti en un composé de formule (IX) dans lequel R_2 représente un groupe alkyle inférieur qui peut être substitué par un atome d'halogène, ou un groupe hydroxy, ou un groupe

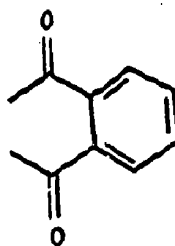
- alcanoyle inférieur qui peut être substitué par un atome d'halogène, par réaction du composé (IX) où $R_2 = H$ sur un halogénure d'alkyle inférieur qui peut être substitué par un atome d'halogène ou un groupe OH, ou un halogénure d'alcanoyle inférieur qui peut être substitué par un atome d'halogène.

Schéma réactionnel 2





Dans les formules ci-dessus, X^1 , X^2 et X^3 peuvent être semblables ou différents et représentent chacun un radical halogéno; R^8 représente un atome d'hydrogène; R^9 représente un radical alcanoylo inférieur; R^8 et R^9 peuvent se combiner ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés pour former un radical de formule :



R^{10} représente un radical alkyle inférieur; et R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 et X ont la même signification que précédemment.

- 10 Dans le schéma réactionnel 2, on peut transformer le dérivé d'aniline de formule générale (XIII) en le dérivé d'aniline de formule générale (II) par réaction du composé de formule générale (XIII) avec un anhydride d'acide ou un halogénure d'acide dans un solvant approprié. On peut citer comme exemples de solvants utilis-
- 15 sables les alcools inférieurs, tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, etc., les éthers, tels que le dioxanne, le tétrahydrofuranne, etc., l'acide acétique, la pyridine, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, etc. On peut citer comme exemples d'anhydrides d'acides l'anhydride acétique, l'anhydride phthalique, etc. On peut
- 20 citer comme exemples d'halogénures d'acides le chlorure d'acétyle, le chlorure de propionyle, le bromure de butyryle, etc. La quantité de l'anhydride d'acide ou de l'halogénure d'acide que l'on utilise est généralement d'au moins environ 1 mole, de préférence de 1 à 3 moles, par mole du dérivé d'aniline de formule générale (XIII). On peut
- 25 effectuer généralement la réaction entre le voisinage de la température ordinaire et 200°C, de préférence entre la température ordinaire et 160°C et elle s'achève généralement en environ 0,5 à 5 h.

On peut effectuer la réaction de nitration du composé de formule générale (XIV) avec des agents de nitration classiques,

30 tels que l'acide nitrique fumant, l'acide nitrique concentré, des mélanges d'acides (acide sulfurique, acide sulfurique fumant, acide

phosphorique ou anhydride acétique et acide nitrique), un mélange d'un nitrate de métal alcalin, tel que le nitrate de potassium, le nitrate de sodium, etc. et l'acide sulfurique et similaires. La quantité de l'agent de nitration à utiliser est d'au moins environ 5 1 mole, de préférence de 1 à 1,5 mole, par mole du composé de formule générale (XIV). On peut effectuer la réaction entre environ -20 et 50°C, de préférence entre -10°C et la température ordinaire et elle s'achève généralement en environ 1 à 7 h.

On peut effectuer la réaction entre le composé de 10 formule générale (XV) et le dérivé de pipérazine de formule générale (XVI) en présence d'un solvant. On peut citer comme exemples de solvants utilisables des hydrocarbures aromatiques, tels que le benzène, le toluène, le xylène, etc., des alcools inférieurs, tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, etc., des éthers, tels 15 que le dioxanne, la tétrahydrofuranne, l'éther diméthylque de l'éthyléneglycol, l'éther éthylique, etc., des solvants polaires, tels que la N-méthylpyrrolidone, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'hexaméthylphosphorotriamide, etc et similaires.

La réaction peut s'effectuer de façon avantageuse en 20 présence d'un composé basique comme accepteur d'acide. On peut citer comme exemples de composés basiques le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, l'hydroxyde de sodium, le bicarbonate de sodium, l'amidure de sodium, l'hydruure de sodium, des amines tertiaires, telles que la triéthylamine, la tripropylamine, etc., la pyridine, 25 la quinoléine, etc. La quantité du dérivé de pipérazine de formule générale (XVI) est généralement d'environ 1 à 10 moles, de préférence de 3 à 7 moles, par mole du composé de formule générale (XV). On peut habituellement effectuer la réaction entre environ 50 et 150°C, de préférence entre 50 et 100°C, et elle s'achève généralement en 30 environ 1,5 à 10 h.

Dans la réduction du composé de formule générale (XVII), on peut utiliser des réactions de réduction classiques du radical nitro. Par exemple, on peut utiliser 1) un procédé dans lequel on effectue une réduction catalytique avec un catalyseur de réduction, 33 tel que l'oxyde de platine, le noir de palladium, le charbon palladié, etc. dans un solvant tel que l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'isopro-

15 On peut généralement effectuer la réaction entre environ 0 et 100°C, de préférence entre 10 et 50°C, et elle s'achève en environ 10 min à 3 h. La quantité de composé métallique à utiliser est d'au moins environ 1 mole, de préférence de 2 à 5 moles, par mole du composé de formule générale (XVII).

La quantité de nitrite de sodium à utiliser est généralement de 1 à 2 moles, de préférence de 1 à 1,5 mole, par mole du composé de formule générale (XVIII). D'autre part, la quantité

La quantité de nitrite de sodium à utiliser est généralement de 1 à 2 moles, de préférence de 1 à 1,5 mole, par mole du composé de formule générale (XVIII). D'autre part, la quantité

de poudre de cuivre à utiliser est généralement de 1 à 3 moles, de préférence de 1 à 2 moles, par mole du composé de formule générale (XVIII). On peut effectuer la réaction à une température généralement comprise entre environ -20°C et la température ordinaire, de préférence entre -5 et 5°C, et elle s'achève généralement en environ 10 min à 5 h.

On peut effectuer la réaction de déamination du composé de formule (XVIII) dans un solvant tel que l'eau et similaires par transformation du composé de formule (XVIII) en un sel de diazonium correspondant avec un acide tel que l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide borofluorhydrique et similaires et du nitrite de sodium puis réaction du sel de diazonium avec un agent d'hydrogénation tel qu'un alcool comme l'éthanol, etc., un aldéhyde tel que le formaldéhyde alcalin, etc., un métal tel que le zinc, le cuivre, etc. ou l'acide hypophosphoreux, etc. La quantité de nitrite de sodium à utiliser est généralement de 1 à 2 moles, de préférence de 1 à 1,5 mole, par mole du composé de formule (XVIII). D'autre part, la quantité de l'agent d'hydrogénation à utiliser est généralement un grand excès, de préférence 5 à 15 moles par mole du composé de formule (XVIII). On peut effectuer la réaction à une température comprise généralement entre environ -20°C et la température ordinaire, de préférence entre -5 et 5°C, et elle s'achève généralement en environ 5 à 24 h.

De plus, on peut préparer le composé de formule générale (XX) par réaction du composé de formule générale (XIX) avec un halogénure tel qu'un chlorure, bromure, etc. On peut effectuer la réaction dans un solvant tel qu'un hydrocarbure halogéné, comme le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, etc., l'acide acétique, l'acide sulfurique concentré et similaires en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium, le chlorure de zinc, le chlorure de fer, le chlorure d'étain, le tribromure de bore, le trifluorure de bore, l'acide sulfurique concentré, etc. ou un catalyseur tel que le sulfate d'argent, l'iode, etc. à une température généralement comprise entre le voisinage de la température ordinaire et 100°C et elle s'achève généralement en environ 0,5 à 5 h. La quantité d'halogénure à utiliser est géné-

ralement d'au moins environ 1 mole, et de préférence de 1 à 3 moles, par mole du composé de formule générale (XIX).

- On peut effectuer la réaction d'hydrolyse des composés de formule (XX) dans un solvant approprié en présence d'un composé basique. On peut citer comme exemples de solvants appropriés utilisables l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol et similaires. Des exemples de composés basiques appropriés sont l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de sodium, le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, le bicarbonate de sodium et similaires. La quantité du composé basique à utiliser est généralement un grand excès, de préférence 4 à 8 moles par mole du composé de formule (XX). On peut effectuer la réaction à une température comprise généralement entre le voisinage de la température ordinaire et 150°C, de préférence entre 50 et 100°C, et elle s'achève généralement en environ 10 min à 5 h.

- On peut effectuer la réaction entre le dérivé d'aniline de formule générale (XXI) et un agent d'halogénéation, dans un solvant approprié. On peut utiliser un solvant classique quelconque n'ayant pas d'effet indésirable sur la réaction. On peut citer comme exemples de solvants appropriés des hydrocarbures halogénés tels que le chloroforme, le chlorure de méthylène et similaires, des éthers tels que le dioxanne, l'éther éthylique, le tétrahydrofuranne, des hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, le xylène et similaires, des alcools inférieurs tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol et similaires, des solvants polaires tels que le diméthylsulfoxyde, l'hexaméthylphosphorotriamide, l'acétonitrile, et similaires. Comme agents d'halogénéation, on peut utiliser divers composés que l'on emploie dans les réactions d'halogénéation classiques. On peut en citer comme exemples caractéristiques le N-bromosuccinimide, le N-chlorosuccinimide, l'hypobromite de sodium, l'hypochlorite de sodium, le chlorure de chaux, le chlorure de thionyle, l'hypochlorite de tert-butyle et similaires. La quantité d'agent d'hydrogénation à utiliser est généralement d'au moins 1 mole, et de préférence de 1 à 1,5 mole, par mole du composé de départ. On peut effectuer la réaction à une température généralement d'environ -78 à 0°C, de préférence de -60 à -10°C, et elle peut généralement s'achever en plusieurs minutes.

On peut ainsi obtenir un composé intermédiaire de formule (XXII). On peut isoler le composé de formule générale (XXII) du système réactionnel et le soumettre aux stades de réaction ultérieurs. Sinon, on peut le soumettre à la réaction ultérieure avec le composé thio de formule générale (XXIII) sans l'isoler du système réactionnel.

On peut effectuer la réaction entre le composé intermédiaire de formule (XXII) et le composé thio de formule (XXIII) généralement en présence d'un composé basique dans le même solvant que celui précédemment décrit et dans les mêmes conditions de température que celles précédemment décrites. On peut citer comme exemples de composés basiques appropriés que l'on peut utiliser des composés basiques minéraux tels que le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, l'hydroxyde de sodium, le bicarbonate de sodium, l'amidure de sodium, l'hydruure de sodium et similaires et des composés basiques organiques tels que des amines tertiaires comme la triéthylamine, la tripropylamine, la pyridine, la quinoléine et similaires. Le rapport du composé de formule générale (XXIII) au composé de formule générale (XXI) est généralement d'au moins 1 mole, et de préférence de 1 à 1,5 mole du premier, par mole du second. On peut achever la réaction généralement en environ 1 à 5 h. On peut ainsi obtenir le dérivé d'indole de formule (XXIV) de l'invention.

On peut effectuer la réaction de désulfuration du composé de formule générale (XXIV) dans un solvant en présence d'un catalyseur approprié. Des exemples de catalyseurs appropriés sont l'amalgame d'aluminium, des dérivés de lithium d'alkylamines inférieures, le nickel de Raney, le cobalt de Raney, le phosphite de triéthyle, la triphénylphosphine et similaires parmi lesquels on préfère le nickel de Raney. On peut citer comme exemples de solvants des alcools tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol et similaires, et des éthers tels que le dioxane, le tétrahydrofurane, l'éther éthylique et similaires. On peut effectuer la réaction à une température d'environ 0 à 200°C, de préférence au voisinage de la température ordinaire, et elle s'achève en environ 1 à 5 h. La quantité de catalyseur à utiliser est généralement d'environ 1 à 10 parties en poids par partie en poids du dérivé d'indole de formule (XXIV).

On peut effectuer la réaction de déshalogénéation du composé de formule (XXV) d'une façon analogue à une déshalogénéation classique. Par exemple, on peut utiliser un procédé dans lequel on emploie de la poudre de zinc dans l'acide acétique ou un procédé de réduction catalytique. On peut mettre le premier procédé en pratique généralement à une température d'environ 50 à 150°C pendant environ 2 à 5 h. La quantité de poudre de zinc à utiliser est généralement d'environ 2 à 5 moles par mole du composé de formule (XXV). D'autre part, on peut de façon avantageuse effectuer la réduction catalytique dans un solvant approprié tel qu'un alcool, par exemple le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol et similaires, un éther, par exemple l'éther éthylique, le dioxanne, le tétrahydrofuranne et similaires, l'acide acétique, etc. avec un catalyseur tel que du charbon palladié, du noir de palladium et similaires. On peut effectuer la réaction à une température comprise entre environ 0°C et la température ordinaire sous une pression d'environ 1 à 3 bars pendant environ 0,5 à 3 h. La quantité de catalyseur à utiliser est celle utilisée habituellement, par exemple environ 1/10 à 1/20 partie en poids par partie en poids du composé de formule (XXV). On peut également ajouter de l'acétylure de sodium et similaires pendant la réduction catalytique ci-dessus.

De plus, on peut également préparer le composé de formule (XXVI) directement à partir du dérivé d'indole de formule (XXIV). On peut effectuer cette réaction généralement dans un solvant approprié avec un catalyseur. On peut utiliser l'un quelconque des solvants cités en exemple pour la réaction de désulfuration ci-dessus. Comme catalyseur, on peut utiliser le phosphite de triéthyle, la triphénylphosphine, le nickel de Raney et similaires et on préfère le nickel de Raney. La température de réaction est généralement comprise entre 0 et 200°C, de préférence entre 50 et 100°C. Les autres conditions sont les mêmes que celles de la réaction de désulfuration ci-dessus.

On peut effectuer la réduction du composé de formule (XXVI) ainsi obtenu par catalyse dans un solvant inerte approprié. On peut citer comme exemples de solvants inertes appropriés des alcools, tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol et similaires, des éthers tels que le dioxanne, le tétrahydrofuranne, l'éther

éthylrique et similaires, l'acide acétique, l'eau, etc. On peut citer comme exemples de catalyseurs de réduction le platine, le nickel de Raney, le noir de palladium, le chromate de cuivre, le charbon platiné, le charbon palladié, le charbon au radium, le charbon au ruthénium et similaires. On peut de façon avantageuse effectuer la réaction de réduction entre 0 et 200°C sous une pression de 1 à 250 bars pendant environ 0,5 à 10 h. La quantité de catalyseur est généralement d'environ 1/10 à 1/20 partie en poids par partie en poids du composé de formule (XXVI).

10 Sinon, on peut effectuer la réaction de réduction du composé de formule générale (XXVI) obtenu selon le mode opératoire ci-dessus, par exemple dans un solvant inerte approprié avec un agent réducteur, tel qu'un mélange de fer, de zinc, d'étain ou de chlorure stanneux et d'un acide (par exemple l'acide chlorhydrique, 15 l'acide sulfurique, etc.) ou un mélange de fer, de sulfate ferreux, de zinc ou d'étain et d'un hydroxyde, sulfate, sulfite, etc. de métal alcalin et similaires. On peut citer comme exemples de solvants inertes l'eau, l'acide acétique, le méthanol, l'éthanol, le dioxanne, etc. On peut choisir les conditions de réaction de façon appropriée 20 selon la nature de l'agent réducteur à utiliser. Par exemple, on peut de façon avantageuse effectuer la réaction entre 0 et 50°C pendant environ 0,5 à 1 h lorsqu'on utilise un mélange de chlorure stanneux et d'acide chlorhydrique comme agent réducteur. On peut ajouter l'agent réducteur à raison d'au moins 1 mole, de préférence 25 1 à 2 moles, par mole du composé de départ.

On peut effectuer la réaction entre le composé de formule générale (XXVII) et le composé de formule générale (XI) et celle entre le composé de formule générale (XXVII) et le composé de formule générale (XII) dans des conditions analogues à celles utilisées 30 dans la réaction entre le composé de formule générale (X) et le composé de formule générale (XI) ou (XII).

De plus, dans le schéma réactionnel 2 ci-dessus, on peut transformer un composé de formule générale (XVII) où R^2 représente un atome d'hydrogène en un composé de formule générale (XVII) où R^2 35 représente un radical alkyle inférieur qui peut être substitué par un radical halogéno ou un radical hydroxy ou un radical alcanoylo

inférieur qui peut être substitué par un radical halogéno, par
 réaction du composé ci-dessus de formule générale (XVII) où R^2
 représente un atome d'hydrogène avec un halogénure d'alkyle inférieur
 qui peut être substitué par un radical halogéno ou hydroxy ou avec
 5 un halogénure d'alcanoyle inférieur qui peut être substitué par un
 radical halogéno.

On peut effectuer la réaction de cyclisation du composé
 de formule (II) ou (III) selon diverses réactions de cyclisation
 classiques telles que la cyclisation par chauffage et la cyclisation
 10 avec une substance acide telle que l'oxychlorure de phosphore, le
 pentachlorure de phosphore, le trichlorure de phosphore, le chlorure
 de thionyle, l'acide sulfurique concentré, l'acide polyphosphorique
 et similaires. Lorsqu'on effectue la cyclisation par chauffage, la
 réaction peut s'effectuer dans un solvant à point d'ébullition élevé
 15 tel qu'un hydrocarbure ou un éther, par exemple la tétraline, l'éther
 diphenylique, l'éther diméthylque du diéthylèneglycol et similaires
 à une température généralement comprise entre 100 et 250°C, de préférence
 entre 150 et 200°C. Lorsqu'on effectue la cyclisation avec une substance
 acide, on peut effectuer la réaction en présence d'au moins 1 mole à
 20 un large excès, de préférence de 10 à 20 moles, de la substance acide
 par mole du composé de formule (II) ou (III) à une température généra-
 lement comprise entre 100 et 150°C pendant environ 0,5 à 6 h.

Lorsque l'on utilise comme composé de départ un composé
 de formule générale (II), on peut obtenir le composé désiré de
 25 formule générale (I) selon la réaction de cyclisation ci-dessus.

De plus, lorsque l'on utilise comme composé de départ
 un composé de formule (III), on peut obtenir, selon la réaction de
 cyclisation ci-dessus, un composé de formule (IV) ci-dessus et on
 peut soumettre le composé de formule générale (IV), avec ou sans
 30 isolement, à la réaction d'hydrolyse ultérieure.

On peut effectuer la réaction d'hydrolyse du composé de
 formule générale (IV) selon des procédés classiques, par exemple
 en présence d'un catalyseur classique tel qu'un composé basique
 comme l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde
 35 de baryum et similaires, un acide minéral comme l'acide sulfurique,
 l'acide chlorhydrique et l'acide nitrique ou un acide organique

comme l'acide acétique, un acide sulfonique aromatique et similaires.

5 On peut de façon générale effectuer la réaction dans un solvant classique tel que l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le dioxanne, l'éthylèneglycol, l'acétone, la méthyléthylcétone, l'acide acétique et similaires. La température de réaction est généralement comprise entre la température ordinaire et 200°C, de préférence entre 50 et 150°C. On peut ainsi préparer le composé de formule générale (I).

10 On peut isoler les composés benzohétérocycliques de formule (I) ainsi obtenus des mélanges réactionnels correspondants après l'achèvement de la réaction et les purifier selon des modes opératoires classiques, par exemple par filtration, extraction au solvant, dilution, précipitation et recristallisation, chromatographie
15 sur colonne ou chromatographie en couche mince.

Selon les procédés de l'invention, on peut obtenir les composés de formule générale (I) avec une pureté élevée et un bon rendement selon une opération simple.

20 De plus, dans les procédés de l'invention, on peut soumettre le composé de formule générale (II) ou (III) aux étapes ultérieures directement sans isolement, si bien que l'on peut obtenir le composé de formule générale (I) avec un rendement très amélioré.

L'invention est illustrée par les exemples de référence et les exemples non limitatifs suivants.

25

Exemple de référence 1

On dissout 11 g de chloro-6 quinaldine dans 15 ml d'acide sulfurique concentré et on refroidit la solution par la glace. On ajoute une solution de 7,1 g de nitrate de potassium dans 20 ml d'acide sulfurique concentré, goutte à goutte en maintenant la
30 température réactionnelle à une valeur ne dépassant pas 10°C. Après achèvement de l'addition, on agite le mélange pendant 1 h à la même température et on verse le mélange réactionnel sur 200 g de glace. On alcalinise ensuite le mélange réactionnel par addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% en veillant à ce que
35 la température interne ne dépasse pas 20°C. Il se forme un précipité jaune pâle. On recueille le précipité par filtration, on le lave à

l'eau et on le recristallise dans l'éthanol pour obtenir 12,3 g de nitro-5 chloro-6 quinaldine. Cristaux rhombiques jaune pâle, F. 123-124°C.

Exemple de référence 2

- 5 On dissout 25 g de chlorure stanneux dans 50 ml d'acide chlorhydrique concentré et on ajoute à la solution 6,7 g de nitro-5 chloro-6 quinaldine. On fait réagir le mélange au bain-marie maintenu à 80-90°C pendant 30 min. On refroidit le mélange réactionnel par la glace et on alcalinise (pH 10) avec une solution aqueuse à 30%
- 10 d'hydroxyde de sodium puis on filtre et on extrait avec 500 ml de chloroforme et de la célite. On sèche la couche de chloroforme sur du sulfate de sodium anhydre, on concentre et on recristallise dans un mélange de benzène et d'hexane pour obtenir 4,5 g d' amino-5 chloro-6 quinaldine. Tables incolores, F. 196-197°C.

Exemple de référence 3

- 15 On chauffe à 150°C en agitant un mélange de 22 g d' amino-5 fluoro-6 quinaldine et 100 g d'acide polyphosphorique. On ajoute goutte à goutte au mélange en 30 min 100 g de N-méthyl-diéthanolamine et on maintient le mélange à une température interne de 180°C.
- 20 On poursuit la réaction pendant 8 h à la température ci-dessus en éliminant l'humidité formée du système réactionnel. Après avoir confirmé par chromatographie en couche mince la disparition d'une tache correspondant au composé de départ, on refroidit lentement le mélange réactionnel. Après avoir abaissé la température interne
- 25 à 80°C, on ajoute 100 ml d'eau au mélange réactionnel pour former une solution homogène qu'on prélève, que l'on neutralise avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et que l'on extrait trois fois avec 200 ml d'hexane. On réunit les couches d'hexane, on lave avec 250 ml d'eau, on déshydrate sur sulfate de magnésium anhydre
- 30 et on filtre. On concentre ensuite la couche d'hexane ainsi traitée jusqu'à ce que le volume total soit réduit à 100 ml. Après addition de 2 g de charbon activé, on porte le concentré à reflux pendant 30 min. On sépare le charbon activé par filtration à chaud. Après refroidissement, on recueille par filtration les cristaux précipités

pour obtenir, 23 g de (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5 fluoro-6 quinaldine.
Cristaux jaune pâle, F. 87-89,5°C.

Exemple de référence 4

On dissout 3,7 g de (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5 fluoro-6
5 quinaldine dans un solvant mixte constitué de 100 ml d'acide acétique
et 10 ml d'acétate d'éthyle. Après addition de 1 g de charbon
platiné à 5%, on place la solution dans un autoclave vitrifié et
on agite à la température ordinaire pendant 3 h sous une pression
d'hydrogène gazeux de 5 bars. Après avoir éliminé l'hydrogène gazeux,
10 on sépare le contenu, on élimine le catalyseur et on concentre à sec.
On ajoute ensuite 100 ml de chloroforme au résidu. Après dissolution,
on neutralise la solution avec 50 ml d'une solution aqueuse à 5%
d'hydroxyde de sodium. Après séparation, on lave deux fois la couche
de chloroforme avec 100 ml d'eau. Après séchage, on concentre la
15 couche de chloroforme à sec et on ajoute au résidu 20 ml d'hexane
et 0,5 g de charbon activé puis on chauffe le mélange pour dissoudre
le résidu. Après avoir éliminé le charbon activé par filtration, on
refroidit la couche d'hexane et on recueille les cristaux formés
par filtration pour obtenir 3,5 g de (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5
20 fluoro-6 tétrahydro-1,2,3,4 quinaldine. Cristaux jaune pâle,
F. 64,5-65,5°C.

Exemple de référence 5

On dissout 50 g de chloro-3 fluoro-4 aniline dans
150 ml d'acide acétique et on ajoute goutte à goutte à la solution
25 70,2 g d'anhydride acétique. Après 30 min d'agitation à la tempé-
rature ordinaire, on verse le mélange réactionnel dans de l'eau et
on recueille par filtration les solides qui précipitent. Après
lavage à l'eau, on dissout les solides dans l'acétate d'éthyle. On
lave la couche d'acétate d'éthyle avec une solution aqueuse diluée
30 de carbonate de potassium et on sèche sur sulfate de magnésium,
puis on évapore le solvant. On obtient ainsi 62 g de chloro-3
fluoro-4 acétanilide, F. 116-117°C.

Exemple de référence 6

On dissout 10 g de chloro-3 fluoro-4 aniline et 10,2 g d'anhydride phtalique dans 30 ml de diméthylformamide et on porte la solution à reflux pendant 2 h. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel et on recueille par filtration les cristaux formés. On dissout les cristaux dans l'acétate d'éthyle. Après lavage avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, on sèche la solution sur du sulfate de magnésium pour obtenir 14,4 g de N-(chloro-3 fluoro-4 phényl-1)-phtalimide, F. 192-193°C.

Exemple de référence 7

On dissout 10 g de chloro-3 fluoro-4 acétanilide dans 35 ml d'acide sulfurique concentré et on ajoute goutte à goutte à la solution en 30 min à 0°C une solution de 6,5 g de nitrate de potassium dans 25 ml d'acide sulfurique concentré. Après achèvement de l'addition, on agite le mélange à 0°C pendant 1,5 h. On verse le mélange réactionnel dans 400 ml d'eau glacée et on recueille par filtration les cristaux formés, on lave à l'eau et on sèche pour obtenir 12,3 g de nitro-2 fluoro-4 chloro-5 acétanilide, F. 111-112°C.

Exemple de référence 8

En maintenant la température entre 15 et 20°C, on dissout 14 g de N-(chloro-3 fluoro-4 phényl-1)-phtalimide dans 75 ml d'acide sulfurique concentré et on ajoute goutte à goutte à la solution en 30 min à -5°C une solution de 5,6 g de nitrate de potassium dans 20 ml d'acide sulfurique concentré. Après 1 h d'agitation entre -5 et 0°C, on verse le mélange réactionnel dans 1,5 litre d'eau glacée et on recueille par filtration les cristaux formés. Après lavage à l'eau, on dissout les cristaux dans le dichlorométhane et on sèche la solution sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant pour obtenir 15,4 g de N-(nitro-2 fluoro-4 chloro-5 phényl-1)-phtalimide, F. 222-224°C.

Exemple de référence 9

On dissout 12 g de nitro-2 fluoro-4 chloro-5 acétanilide et 25,8 g de méthylpipérazine dans 120 ml de diméthylformamide et

- on agite la solution à 70°C pendant 2 h. On chasse par évaporation sous pression réduite l'excès de méthylpipérazine et le diméthylformamide. On ajoute 50 ml d'eau au résidu et on recueille les cristaux formés par filtration. Après lavage à l'eau, on recristallise les cristaux dans un mélange de méthanol et d'eau puis dans l'isopropanol pour obtenir 14,3 g de nitro-2 fluoro-4 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5 acétanilide, F. 133-135°C.

Exemple de référence 10

- On dissout dans 100 ml de méthanol 10 g de nitro-2 fluoro-4 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5 acétanilide et une solution de 9,5 g d'hydroxyde de potassium dans 8 ml d'eau puis on porte la solution à reflux pendant 30 min. Après refroidissement, on ajoute 50 ml d'eau au mélange réactionnel. On recueille par filtration les solides précipités, on lave à l'eau et on recristallise dans l'isopropanol pour obtenir 8,0 g de nitro-2 fluoro-4 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5 aniline, F. 151-153°C.

Exemple de référence 11

- On dissout 25 g de nitro-2 fluoro-4 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5 acétanilide dans 250 ml d'acide chlorhydrique et on ajoute à la solution en une seule fois une solution de 57,2 g de chlorure stanneux dihydraté dans 250 ml d'acide chlorhydrique concentré. Pendant cette opération, la température du mélange réactionnel s'élève à 40°C. On laisse refroidir pendant 1 h en agitant puis on recueille par filtration les solides précipités et on les dissout dans une petite quantité d'eau. On alcalinise la solution aqueuse avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium en refroidissant par la glace et on extrait par le dichlorométhane. Après séchage sur carbonate de potassium, on évapore le solvant. On ajoute de l'hexane normal au résidu et on recueille par filtration les cristaux formés et on sèche pour obtenir 15,7 g d'amino-2 fluoro-4 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5 acétanilide, F. 168-169°C.

Exemple de référence 12

- On dissout 3,0 g d'amino-2 fluoro-4 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5 acétanilide dans un mélange de 10 ml d'eau et 30 ml

- d'acide chlorhydrique concentré et on ajoute goutte à goutte à la solution obtenue une solution aqueuse de nitrite de sodium (solution de 0,77 g de nitrite de sodium dans 5 ml d'eau) puis on agite pendant 2 min. Après addition de deux gouttes d'octanol normal, on
- 5 ajoute en une seule fois à la solution 0,96 g de poudre de cuivre. Après 30 min d'agitation, on verse le mélange réactionnel dans de l'eau, on alcalinise avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et on extrait par le dichlorométhane. Après séchage sur sulfate de magnésium, on évapore le solvant et on purifie le résidu par chroma-
- 10 tographie sur une colonne de gel de silice (éluant : chloroforme/méthanol = 4/1) pour obtenir 0,90 g de (méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 fluoro-4 acétanilide, F. 175-176°C.

Exemple de référence 13

- On dissout 0,60 g de sulfate d'argent dans 10 ml d'acide
- 15 sulfurique concentré et on ajoute à la solution en agitant 0,80 g de (méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 fluoro-4 acétanilide. Après addition de 0,61 g de brome, on agite la solution pendant 1 h à une température interne de 30 à 40°C. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau et on sépare par filtration les substances insolubles. On alcalinise
- 20 le filtrat par addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et on extrait par le dichlorométhane. Après concentration, on purifie l'extrait par chromatographie sur une colonne de gel de silice (éluant : chloroforme/méthanol = 8/1) pour obtenir 0,21 g de bromo-2 fluoro-4 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5 acétanilide,
- 25 F. 126-127°C.

Exemple de référence 14

- On ajoute 0,10 g de bromo-2 fluoro-4 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5 acétanilide à 50 ml d'acide bromhydrique à 47% et on porte le mélange à reflux pendant 1 h. Après avoir évaporé l'acide
- 30 bromhydrique à 47%, on alcalinise le résidu par addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. On recueille par filtration les solides insolubles blancs qui précipitent et on les sèche pour obtenir 0,08 g de bromo-2 fluoro-4 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5 aniline, F. 122-124°C.

Exemple de référence 15

On dissout 145 g de bromo-2 fluoro-4 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5 aniline dans 1 litre de chlorure de méthylène et on refroidit la solution à une température inférieure à -50°C avec un bain de glace sèche et d'acétone. A la même température que ci-dessus, on ajoute goutte à goutte 60 g d'hypochlorite de tert-butyle à la solution et, pendant cette opération, le mélange réactionnel qui était hétérogène se transforme en une solution homogène. On ajoute ensuite goutte à goutte à la solution 67 g de méthylthiopropionate-2 et on fait réagir le mélange pendant 2 h à la même température que ci-dessus. Ensuite, on ajoute goutte à goutte au mélange 80 ml de triéthylamine. Après achèvement de l'addition, on ramène lentement le mélange à la température ordinaire. Après avoir atteint la température ordinaire, on ajoute 1 litre d'eau au mélange réactionnel pour séparer une couche de chlorure de méthylène. Après séchage sur sulfate de sodium, on concentre la couche de chlorure de méthylène sous pression réduite puis on recristallise dans un mélange d'éthanol et d'eau pour obtenir 150 g de méthyl-2 méthylthio-3 fluoro-5 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-4 bromo-7 indole.

20 Analyse élémentaire pour $C_{15}H_{19}N_3SBrF$:

C (%) H (%) N (%)

Théorique : 48,39 ; 5,14 ; 11,29

Trouvée : 48,25 ; 5,03 ; 11,38

Exemple de référence 16

25 On dissout 800 g de bromo-2 fluoro-4 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5 aniline dans 4 litres de chlorure de méthylène anhydre et on refroidit la solution à -60°C. On ajoute ensuite goutte à goutte à la solution à la même température que ci-dessus une solution de 350 g d'hypochlorite de tert-butyle dans 500 ml de chlorure de méthylène. Ensuite, on ajoute goutte à goutte au mélange une solution de 680 g d'éthylthiopropionate-2 dans 1 litre de dichlorométhane. Après achèvement de l'addition, on fait réagir le mélange pendant 2 h à la même température que ci-dessus et on ajoute goutte à goutte au mélange réactionnel une solution de 325 g de triéthylamine dans 1 litre de chlorure de méthylène. Après achèvement de l'addition,

on ramène lentement le mélange à la température ordinaire. Après addition de 5 litres d'eau et agitation, on sépare la couche de chlorure de méthylène, on la sèche sur sulfate de magnésium et on la concentre sous pression réduite pour obtenir 0,95 kg de méthyl-2
5 éthylthio-3 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-4 fluoro-5 bromo-7 indole.

Exemple de référence 17

On dissout 138 g de méthyl-2 fluoro-5 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-4 indole dans 1,5 litre d'acide acétique. On ajoute 200 g d'étain métallique à cette solution et on porte le mélange à reflux.
10 On ajoute goutte à goutte 1,5 litre d'acide chlorhydrique concentré en 1 h et à reflux. Après achèvement de l'addition, on fait réagir le mélange pendant 2 h à la même température que ci-dessus. Après achèvement de la réaction, on évapore le solvant sous pression réduite. On ajoute 1 litre d'eau au résidu et on ajuste le pH de la solution à
15 13 avec une solution aqueuse à 20% d'hydroxyde de sodium. Après addition de 1 litre d'éther éthylique et agitation, on sépare par filtration les substances insolubles. On sépare une couche d'éther éthylique du filtrat et on sèche sur carbonate de potassium anhydre. On évapore l'éther éthylique pour obtenir 75 g de méthyl-2 (méthyl-4 pipérazinyl-
20 1)-4 fluoro-5 indoline.

Exemple de référence 18

On dissout 214 g de méthyl-2 méthylthio-3 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-4 fluoro-5 bromo-7 indole dans 3 litres d'éthanol. On ajoute 1,5 kg de nickel de Raney à la solution et on fait réagir le
25 mélange pendant 3 h à reflux. Après refroidissement, on élimine le nickel de Raney par filtration et on concentre le filtrat pour obtenir 101 g de méthyl-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-4 fluoro-5 indole.

Exemple de référence 19

On dissout 58 g de méthyl-2 méthylthio-3 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-4 fluoro-5 bromo-7 indole dans 1 litre de dioxane. On
30 ajoute 400 g de nickel de Raney à la solution et on fait réagir le mélange pendant 4 h à la température ordinaire. Après achèvement de la réaction, on élimine le nickel de Raney par filtration et on

concentre le filtrat sous pression réduite. On recristallise le résidu dans un mélange d'éthanol et d'eau pour obtenir 33 g de méthyl-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-4 fluoro-5 bromo-7 indole.

Analyse élémentaire pour $C_{14}H_{17}N_3FBr$:

5 C (%) H (%) N (%)

Théorique : 51,55 ; 5,25 ; 12,88

Trouvée : 51,42 ; 5,37 ; 12,74

Exemple de référence 20

On dissout 24 g de méthyl-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-4 fluoro-5 bromo-7 indole dans 200 ml d'éthanol. On ajoute à la solution 1 g de charbon palladié à 5% puis 15 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 20%. On soumet le mélange à une réduction catalytique à la température ordinaire à la pression atmosphérique. On poursuit la réaction jusqu'à ce que la quantité théorique (environ 1,7 litre) d'hydrogène gazeux soit absorbée puis on élimine le catalyseur par filtration. On concentre le filtrat et on purifie le résidu par chromatographie sur une colonne de gel de silice (Wako gel C-200 ; éluant : chloroforme/hexane normal = 5/1) pour obtenir 11,8 g de méthyl-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-4 fluoro-5 indole.

20 Analyse élémentaire pour $C_{14}H_{18}N_3F$:

 C (%) H (%) N (%)

Théorique : 67,99 ; 7,34 ; 16,99

Trouvée : 67,84 ; 7,20 ; 17,13

Exemple de référence 21

On dissout 1,94 g d'amino-2 fluoro-4 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5 acétanilide dans un mélange de 7 ml d'eau et 20 ml d'acide bromhydrique. On ajoute goutte à goutte à la solution obtenue à 0°C une solution de 0,53 g de nitrite de sodium dans 3 ml d'eau. Après 5 min, on ajoute une goutte d'octanol normal (agent antimousse) puis en une seule fois 0,46 g de poudre de cuivre. Il se produit un moussage immédiat. Après arrêt du moussage, on agite le mélange entre 0 et 5°C pendant encore 3 min. On dilue le mélange réactionnel avec de l'eau et on alcalinise. On recueille par filtration les

- solides précipités et on les dissout dans un solvant mixte constitué de méthanol et de chloroforme puis on élimine les substances insolubles. Après concentration, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne pour obtenir 1,6 g de bromo-2 fluoro-4 (méthyl-4 piperaziny-1)-5 acétanilide, F. 126-127°C.

EXEMPLE 1

- (a) On mélange à la température ordinaire 10 g de (méthyl-4 piperaziny-1)-5 fluoro-6 tétrahydro-1,2,3,4 quinaldine et 8 g de méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidényle et on chauffe pendant 30 min à 100°C en agitant pour former une matière solide. On recristallise la matière solide dans un mélange de chloroforme et d'hexane normal pour obtenir 14,6 g (92%) de N-[(méthyl-4 piperaziny-1)-5 fluoro-6 tétrahydro-1,2,3,4 quinaldiny-1]-aminométhylènemalonate d'isopropylidényle cyclique. Cristaux blancs.

- 15 Analyse élémentaire pour $C_{22}H_{28}O_4N_3F$:

C (%) H (%) N (%)

Théorique : 63,29 ; 6,76 ; 10,07

Trouvée : 63,42 ; 6,59 ; 10,05

- (b) On chauffe à 100°C pendant 1 h en agitant 50 g d'acide polyphosphorique préparé à partir de 25 g de pentoxyde de phosphore et 25 g d'acide phosphorique et 14,0 g de N-[(méthyl-4 piperaziny-1)-5 fluoro-6 tétrahydro-1,2,3,4 quinaldiny-1]amino-méthylènemalonate d'isopropylidényle cyclique obtenu dans le stade (a) ci-dessus. Après refroidissement à 80°C, on ajoute 60 ml d'eau au mélange pour former une solution que l'on neutralise avec une solution aqueuse à 20% d'hydroxyde de sodium et que l'on extrait deux fois avec 200 ml de chloroforme. Après déshydratation et séchage sur sulfate de magnésium anhydre, on concentre à sec la couche chloroformique. On ajoute aux cristaux ainsi obtenus 40 ml de méthanol et 0,5 g de charbon activé puis on chauffe le mélange. Après élimination du charbon activé de la solution obtenue et refroidissement, on recueille par filtration les cristaux formés pour obtenir 10,2 g (84,6%) d'acide (méthyl-4 piperaziny-1)-8 fluoro-9 méthyl-5 dihydro-6,7 oxo-1 *1H*,5*H*-benzo[1,*j*]quinolizine-35 carboxylique-2. Cristaux rhombiques blancs, F. 262-263°C.

EXEMPLE 2

En opérant de la même façon que dans l'exemple 1, on prépare les composés qui figurent dans le tableau 1 ci-après à partir des matières de départ appropriées.

- 5 Dans le tableau 1, chaque composé est exprimé par la combinaison des symboles R^1 , R^2 et X dans la formule (Ia) et le point de fusion du composé et son rendement dans le stade (b) figurent également.

EXEMPLE 3

- 10 (a) On ajoute 9 g d'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle à 8,5 g de (formyl-4 pipérazinyl-1)-5 chloro-6 tétrahydro-1,2,3,4 quinaldine et on chauffe le mélange à 160°C pendant 30 min pour former une matière solide qu'on recristallise dans un mélange de chloroforme et d'hexane normal pour obtenir 12,7 g (92%) de N-[(formyl-
15 4 pipérazinyl-1)-5 chloro-6 tétrahydro-1,2,3,4 quinaldiny-1] amino-méthylènemalonate de diéthyle. Cristaux rhombiques blancs.

Analyse élémentaire pour $C_{23}H_{30}O_5N_3Cl$:

C (%) H (%) N (%)

Théorique : 59,54 ; 6,52 ; 9,06

- 20 Trouvée : 59,49 ; 6,53 ; 9,07

- (b) On chauffe à 140-150°C, pendant 1 h, 70 g d'acide polyphosphorique préparé à partir de 35 g de pentoxyde de phosphore et de 35 g d'acide phosphorique et 12,5 g de N-[(formyl-4 pipérazinyl-1)-5 chloro-6 tétrahydro-1,2,3,4 quinaldiny-1] aminométhylènemalonate de diéthyle obtenu dans le stade (a) ci-dessus. Après
25 achèvement de la réaction, on verse le mélange réactionnel dans 200 g d'eau glacée et on ajuste le pH du mélange à 6-7 avec une solution aqueuse 10 N d'hydroxyde de sodium. On recueille par filtration le précipité formé et on l'ajoute à 60 ml d'acide chlorhydrique concentré. On porte le mélange à reflux pendant 1 h. On
30 ajoute ensuite 100 ml d'eau au mélange réactionnel et on recueille par filtration les cristaux formés, on les lave à l'eau et on les sèche. Par recristallisation dans le méthanol, on obtient 8,9 g (82,5%) d'acide (formyl-4 pipérazinyl-1)-8 chloro-9 méthyl-5 dihydro-
35 6,7 oxo-1 1H,5H-benzo[i,j]quinolizinecarboxylique-2. Cristaux rhombiques blancs, P. 262-265°C.

EXEMPLE 4

En opérant de la même façon que dans l'exemple 3, on prépare les composés indiqués dans le tableau 2 ci-après à partir des matières de départ appropriées. Dans le tableau 2, chaque composé est exprimé par la combinaison des symboles R^1 , R^2 et X dans la formule (Ia) et le point de fusion du composé ainsi que le rendement dans le stade (b) figurent également.

EXEMPLE 5

On ajoute 6,0 g d'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle à 6,6 g de (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5 fluoro-6 tétrahydro-1,2,3,4 quinaldine et on chauffe le mélange à 160°C pendant 30 min. On ajoute ensuite 48 g d'acide polyphosphorique préparé à partir de 24 g de pentoxyde de phosphore et 24 g d'acide phosphorique et on chauffe le mélange obtenu à 150-160°C pendant 1 h. Après achèvement de la réaction, on verse le mélange réactionnel dans 150 g d'eau glacée et on recueille par filtration le précipité formé, on le lave à l'eau et on le sèche. Aux cristaux ainsi obtenus, on ajoute une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% (70 ml) et on fait réagir le mélange à 100-110°C pendant 1 h. Après refroidissement, on acidifie le mélange réactionnel avec de l'acide chlorhydrique concentré pour former des cristaux. On recueille les cristaux par filtration, on lave à l'eau et on recristallise dans le méthanol pour obtenir 7,6 g (84%) d'acide (méthyl-4 pipérazinyl-1)-8 fluoro-9 méthyl-5 dihydro-6,7 oxo-1 1H,5H-benzo[1,j]quinolizinecarboxylique-2.

Cristaux rhombiques blancs, F. 262-263°C.

EXEMPLE 6

(a) On mélange 9,6 g de (méthyl-4 pipérazinyl-1)-4 fluoro-5 méthyl-2 indoline et 8 g de méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidényle à la température ordinaire puis on chauffe le mélange à 100°C pendant 30 min en agitant pour former un solide qu'on recristallise dans un mélange de chloroforme et d'hexane normal pour obtenir 14,0 g de N-[(méthyl-4 pipérazinyl-1)-4 fluoro-5 méthyl-2 indolyl-1] aminométhylènemalonate d'isopropylidényle cyclique.

Analyse élémentaire pour $C_{21}H_{26}N_3O_4F$:

C (%) H (%) N (%)

Théorique : 59,18 ; 6,33 ; 9,99

Trouvée : 59,31 ; 6,16 ; 9,88

- 5 (b) On chauffe à 100°C pendant 1 h en agitant 50 g d'acide polyphosphorique préparé à partir de 25 g de pentoxyde de phosphore et 25 g d'acide phosphorique et 13,5 g de N-[(méthyl-4 pipérazinyl-1)-4 fluoro-5 méthyl-2 indoliny] aminométhylènemalonate d'isopropylidényle cyclique obtenu dans le stade (a) ci-dessus. Après refroidissement
- 10 à 80°C, on ajoute 60 ml d'eau au mélange et on neutralise la solution obtenue avec une solution aqueuse à 20% d'hydroxyde de sodium puis on extrait deux fois avec 200 ml de chloroforme. On déshydrate la couche chloroformique et on la sèche sur sulfate de magnésium anhydre, puis on concentre à sec. On ajoute aux cristaux obtenus
- 15 40 ml de méthanol et 0,5 g de charbon activé et on chauffe le mélange pour former une solution. Après élimination par filtration du charbon activé et refroidissement, on recueille les cristaux formés pour obtenir 9,8 g d'acide (méthyl-4 pipérazinyl-1)-9 fluoro-8 méthyl-2 dihydro-1,2 oxo-6 pyrrolo[3,2,1-ij]quinoléinocarboxylique-5. Cristaux
- 20 rhombiques blancs, F. 242-244°C.

EXEMPLE 7

En opérant comme dans l'exemple 6, on prépare les composés indiqués dans le tableau 3 ci-après à partir des matières de départ appropriées.

- 25 Dans le tableau 3, chaque composé est exprimé par la combinaison des symboles R^1 , R^2 et X de la formule (Ib) et le point de fusion du composé ainsi que le rendement dans le stade (b) figurent également.

EXEMPLE 8

- 30 (a) On ajoute 9 g d'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle à 6,8 g de (pipérazinyl-1)-4 chloro-5 méthyl-2 indoline et on chauffe le mélange à 160°C pendant 30 min pour former un solide que l'on recristallise dans un mélange de chloroforme et d'hexane normal pour obtenir 10,2 g (92%) de N-[(pipérazinyl-1)-4 chloro-5 méthyl-2
- 35 indoliny] aminométhylènemalonate de diéthyle.

Analyse élémentaire pour $C_{21}H_{26}N_3O_4Cl$:

C (%) H (%) N (%)

Théorique : 60,22 ; 6,12 ; 10,14

Trouvée : 60,07 ; 6,24 ; 10,01

- 5 (b) On chauffe à 140-150°C, pendant 1 h, 65 g d'acide polyphosphorique préparé à partir de 32,5 g de pentoxyde de phosphore et 32,5 g d'acide phosphorique et 10,0 g de N-[(pipérazinyl-1)-4 chloro-5 méthyl-2 indoliny] aminométhylènemalonate de diéthyle
- 10 on verse le mélange réactionnel dans 200 g d'eau glacée et on ajuste le pH du mélange à 6-7 avec une solution aqueuse 10 N d'hydroxyde de sodium. On recueille par filtration le précipité formé et on l'ajoute à 60 ml d'acide chlorhydrique concentré. On porte le mélange à reflux pendant 1 h. On ajoute ensuite 100 ml d'eau au mélange réactionnel
- 15 et on recueille les cristaux formés par filtration, on les lave à l'eau et on les sèche. Par recristallisation dans le méthanol, on obtient 7,1 g (82,5%) d'acide (pipérazinyl-1)-9 chloro-8 méthyl-2 dihydro-1,2 oxo-6 pyrrolo[3,2,1-ij]quinoléinecarboxylique-5. Cristaux rhombiques jaune pâle, F. 258-260°C.

20

EXEMPLE 9

- Selon un mode opératoire semblable à celui de l'exemple 8, on prépare les composés indiqués dans le tableau 4 à partir des matières de départ appropriées. Dans le tableau 4, chaque composé est exprimé par la combinaison des symboles R^1 , R^2 et X dans la formule
- 25 (Ib) et le point de fusion du composé ainsi que le rendement dans le stade (b) figurent également.

EXEMPLE 10

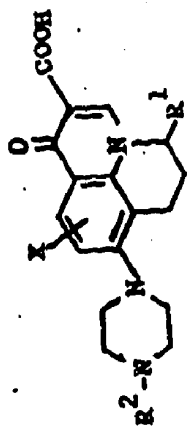
- On ajoute 6,0 g d'ethoxyméthylènemalonate de diéthyle à 6,2 g de (méthyl-4 pipérazinyl-1)-4 fluoro-5 méthyl-2 indoline et
- 30 on chauffe le mélange à 160°C pendant 30 min. On ajoute ensuite 48 g d'acide polyphosphorique préparé à partir de 24 g de pentoxyde de phosphore et 24 g d'acide phosphorique et on chauffe le mélange obtenu entre 150 et 170°C pendant 1 h. Après achèvement de la réaction, on verse le mélange réactionnel dans 150 g d'eau glacée et on recueille

- le précipité formé par filtration, on le lave à l'eau et on le sèche. On ajoute aux cristaux ainsi obtenus une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium (70 ml) et on fait réagir le mélange à 100-110°C pendant 1 h. Après refroidissement, on acidifie le mélange réactionnel
- 5 avec de l'acide chlorhydrique concentré pour former des cristaux. On recueille les cristaux par filtration, on lave à l'eau et on recristallise dans le méthanol pour obtenir 7,1 g (84%) d'acide (méthyl-4 pipérazinyl-1)-9 fluoro-8 méthyl-2 dihydro-1,2 oxo-6 pyrrolo[3,2,1-ij]quinoléinecarboxylique-5. Cristaux rhombiques blancs,
- 10 F. 242-244°C.

Bien entendu, diverses modifications peuvent être apportées par l'homme de l'art aux dispositifs ou procédés qui viennent d'être décrits uniquement à titre d'exemples non limitatifs sans sortir du cadre de l'invention.

04.15.57

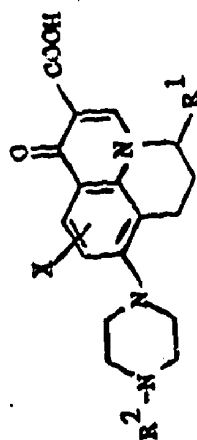
TABEAU 1



Composé n°	R ¹	R ²	Position du substituant X	Sel d'addition d'acide	Hydrate	Point de fusion °C	Rende- ment %
1	H	H	10-Cl	HCl	—	>300	82
2	H	H	H	—	4H ₂ O	267-268	81
3	H	CH ₃	H	—	—	278-280,5	83
4	H	CH ₃ CO	H	—	—	285-287	80
5	H	HCO	H	—	—	>300	79
6	H	H	9-Cl	HCl	—	>300	89
7	CH ₃	H	H	—	—	264-265	80
8	CH ₃	H	9-Cl	—	—	246-247	84
9	CH ₃	H	9-F	—	—	260-261	86
10	CH ₃	HCO	H	—	—	>300	82
11	CH ₃	HCO	9-Cl	—	—	262-265	84
12	CH ₃	CH ₃	9-Cl	—	—	292-293	91
13	CH ₃	CH ₃ CH ₂	9-Cl	HI	1H ₂ O	271-272	82

(Ia)

TABLEAU 2

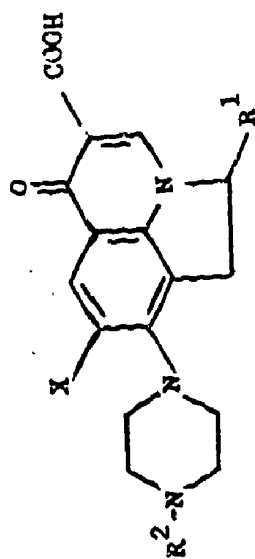


Composé n°	R ¹	R ²	Position du substituant X	Sel d'addition d'acide	Hydrate	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)
1	H	H	10-Cl	HCl	—	>300	81
2	H	H	H	—	—	267-268	79
3	H	CH ₃	H	—	—	278-280,5	82
4	H	CH ₃ CO	H	—	—	285-287	80
5	H	HCO	H	—	—	>300	80
6	H	H	9-Cl	HCl	—	>300	91
7	CH ₃	H	H	—	—	264-265	82
8	CH ₃	H	9-Cl	—	—	246-247	83
9	CH ₃	H	9-F	—	—	260-261	87
10	CH ₃	HCO	H	—	—	>300	84
11	CH ₃	CH ₃	9-Cl	—	—	292-293	92
12	CH ₃	CH ₃ CH ₂	9-Cl	1H1	1H ₂ O	271-272	83
13	CH ₃	HCO	9-F	—	—	>300	84

TABLEAU 2 (suite)

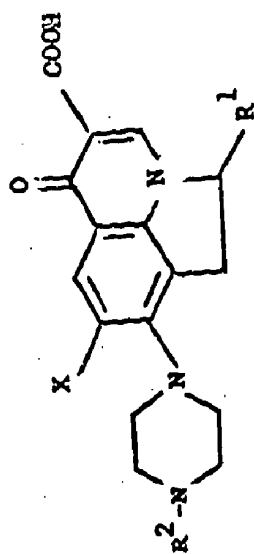
Composé n°	R ¹	R ²	Position du substituant X	Sal d'addition d'acide	Hydrate	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)
14	CH ₃	CH ₃ CO	9-F	—	—	247-249	85
15	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CO	9-F	—	—	272-274	82
16	CH ₃	CH ₃ CH ₂	9-F	—	—	253-255	87
17	H	CF ₃	H	—	—	>300	88
18	CH ₃	HOCH ₂ CH ₂	9-F	—	—	288-290	79
19	CH ₃	F ₃ CCCH ₂	9-Cl	I ⁻	1H ₂ O	298-299	82
20	CH ₃	ClCH ₂ CH ₂	9-Cl	—	—	284-285	84
21	CH ₃	F ₃ CCF ₂ CO	9-Cl	—	—	296-297	80
22	CH ₃	HOCH ₂ CH ₂	9-Cl	—	—	228-230	85
23	CH ₃	F ₃ CCF ₂ CF ₂ CO	9-Cl	—	—	269, 5-270, 5	83
24	CH ₃	F ₃ CCO	9-Cl	—	—	>300	83

TABLEAU 3



Composé n°	R ¹	R ²	X	Point de fusion (°C)	HX	Rendement (%)
1	CH ₃	H	F	> 300°C (304-306 décomposition)	HCl	85,5
2	H	H	H	> 300°C	HCl	83,4
3	CH ₃	H	H	269-273 (décomposition)	HCl	86,5
4	CH ₃	H	Cl	258-260	---	82,5
5	CH ₃	CH ₃	Cl	273-276	---	84,1

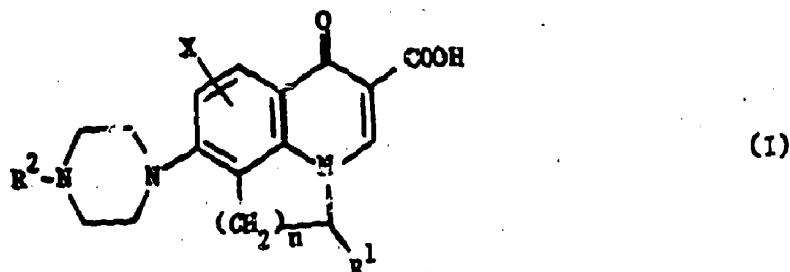
TABLEAU 4



Composé n°	R ¹	R ²	X	Point de fusion (°C)	HX	Rendement (%)
1	CH ₃	CH ₃	F	242-244	--	83,6
2	H	H	H	> 300	HCl	81,4
3	CH ₃	H	H	269-273 (décomposition)	HCl	32,3
4	CH ₃	H	Cl	258-260	--	82,5
5	CH ₃	CH ₃	Cl	273-276	--	83,1

REVENDICATIONS

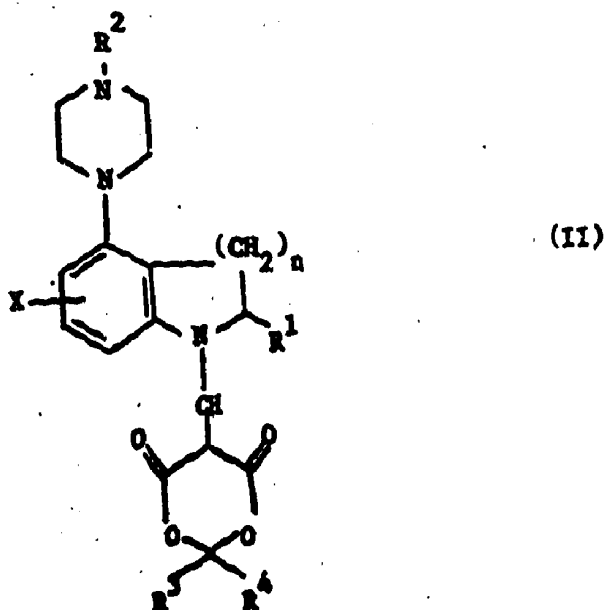
1. Procédé pour préparer des composés benzohétérocycliques répondant à la formule générale (I) :



- où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;
 R^2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur
 10 qui peut être substitué par un radical halogéno ou un radical hydroxy, ou un radical alcanoylé inférieur qui peut être substitué par un radical halogéno ;
 X représente un atome d'hydrogène ou un radical halogéno ; et
 n est 1 ou 2 ;

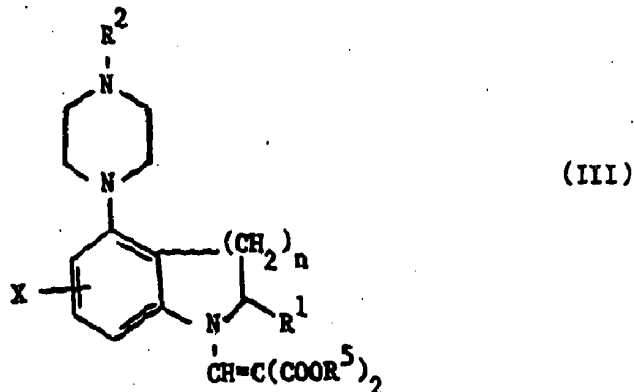
- 15 sous réserve que lorsque n est 1 R^2 ne représente pas un radical alkyle inférieur substitué par un radical halogéno, caractérisé en ce qu'il consiste à :

(a) cycliser un composé benzohétérocyclique répondant à la formule générale (II) :

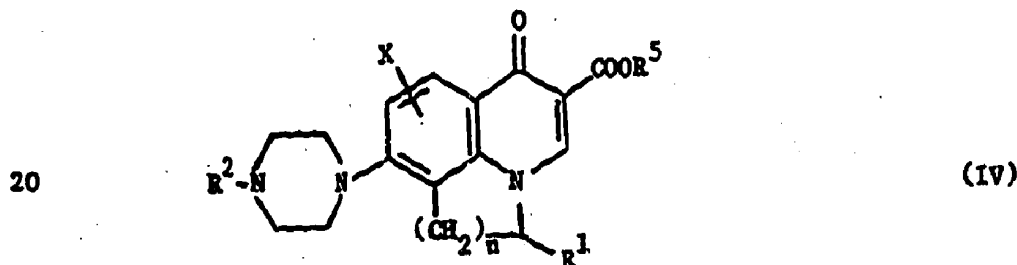


où R^1 , R^2 , X et n ont la même définition que précédemment ; et
 R^3 et R^4 , qui peuvent être semblables ou différents, représentent
 chacun un radical alkyle inférieur, sous réserve que,
 lorsque n est 1, R^2 ne représente pas un radical alkyle
 inférieur substitué par un radical halogéno, ou

(b) cycliser un dérivé de quinoléine répondant à la formule
 générale (III)



où R^1 , R^2 , X et n ont la même signification que précédemment et
 R^5 représente un radical alkyle inférieur pour former un composé
 benzohétérocyclique de formule générale (IV) :



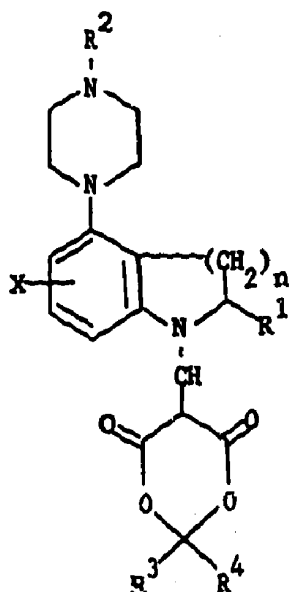
où R^1 , R^2 , R^5 , X et n ont la même signification que précédemment, puis
 à hydrolyser ce composé.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que
 l'on effectue ladite cyclisation par chauffage du composé de formule
 générale (II) ou (III) dans un solvant à une température d'environ
 100 à 250°C.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce
 qu'on effectue ladite réaction entre 150 et 200°C.

4. Procédé selon l'une des revendications 2 ou 3, caracté-
 risé en ce que ledit solvant est un hydrocarbure à point d'ébulli-
 tion élevé ou un éther à point d'ébullition élevé.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que ledit solvant est la tétraline, l'éther diphenylique ou l'éther diméthylrique du diéthylèneglycol.
6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que
5 l'on effectue ladite cyclisation entre environ 100 et 150°C pendant environ 0,5 à 6 heures en présence d'au moins une mole à un large excès d'une substance acide par mole du composé de formule générale (II) ou (III).
7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que la quantité de ladite substance acide est de 10 à 20 moles par mole
10 du composé de formule générale (II) ou (III).
8. Procédé selon l'une des revendications 6 ou 7, caractérisé en ce que ladite substance acide est l'oxychlorure de phosphore, le pentachlorure de phosphore, le trichlorure de phosphore, le chlorure de thionyle, l'acide sulfurique concentré ou l'acide poly-
15 phosphorique.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on effectue ladite hydrolyse entre la température ordinaire et 200°C en présence d'un catalyseur.
10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que
20 l'on effectue ladite hydrolyse entre 50 et 150°C.
11. Procédé selon l'une des revendications 9 ou 10, caractérisé en ce que ledit catalyseur est un composé basique.
12. Procédé selon l'une des revendications 9 ou 10, caractérisé en ce que ledit catalyseur est un acide minéral ou un acide
25 organique.
13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisé en ce qu'on effectue ladite hydrolyse dans un solvant.
14. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce
30 qu'il comprend une étape qui consiste à :
- cycliser un composé benzohétérocyclique répondant à la formule générale (II) :

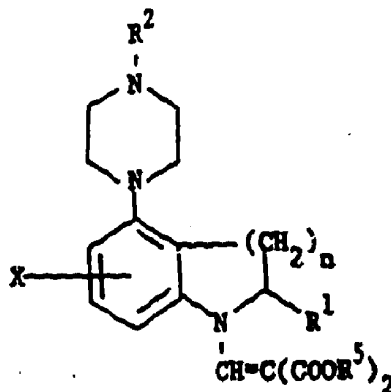


(II)

où R^1 , R^2 , X et n ont la même définition que précédemment; et R^3 et R^4 , qui peuvent être semblables ou différents, représentent chacun un radical alkyle inférieur, sous réserve que, lorsque n est 1, R^2 ne représente pas un radical alkyle inférieur substitué par un radical halogéno.

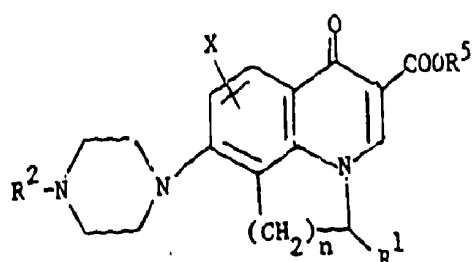
15. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend une étape qui consiste à :

- cycliser un dérivé de quinoléine répondant à la formule générale (III) :



(III)

où R^1 , R^2 , X et n ont la même signification que précédemment et R^5 représente un radical alkyle inférieur pour former un composé benzohétérocyclique de formule générale (IV) :



(IV)

- 5 où R¹, R², R⁵, X et n ont la même signification que précédemment, puis à hydrolyser ce composé.
16. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'on effectue ladite cyclisation par chauffage du composé de formule générale (II) dans un solvant à une température d'environ
- 10 100 à 250°C.
17. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'on effectue ladite réaction entre 150 et 200°C.
18. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'on effectue ladite cyclisation entre environ 100 et 150°C
- 15 pendant environ 0,5 à 6 heures, en présence d'au moins une mole à un large excès d'une substance acide par mole du composé de formule générale (II).
19. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que la quantité de ladite substance acide est de 10 à 20 moles par
- 20 mole du composé de formule générale (II).
20. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que l'on effectue ladite cyclisation par chauffage du composé de formule générale (III) dans un solvant à une température d'environ
- 100 à 250°C.
- 25 21. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que l'on effectue ladite réaction entre 150 et 200°C.
22. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que l'on effectue ladite cyclisation entre environ 100 et 150°C pendant environ 0,5 à 6 h, en présence d'au moins une mole à un large
- 30 excès d'une substance acide par mole du composé de formule générale (III).
23. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que la quantité de ladite substance acide est de 10 à 20 moles par mole du composé de formule générale (III).

Bruxelles, le 18 décembre 1981.
P. Pon. Société dite :
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.