

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 485 534

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 81 12209**

(54) 6-hydrazono-pyrido[2,1-p]quinazoline-11-ones et procédé pour leur préparation.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 471/04.

(22) Date de dépôt 22 juin 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Hongrie, 24 juin 1980, n° 1559/80.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 53 du 31-12-1981.

(71) Déposant : CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT, résidant en
Hongrie.

(72) Invention de : Istvan Hermecz, Jozsef Kokosi, Agnes Horvath, Zoltan Meszaros, György Szasz,
Tibor Breining et Lelle Vasvari, née Debreczy.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,
26, av. Kléber, 75116 Paris.

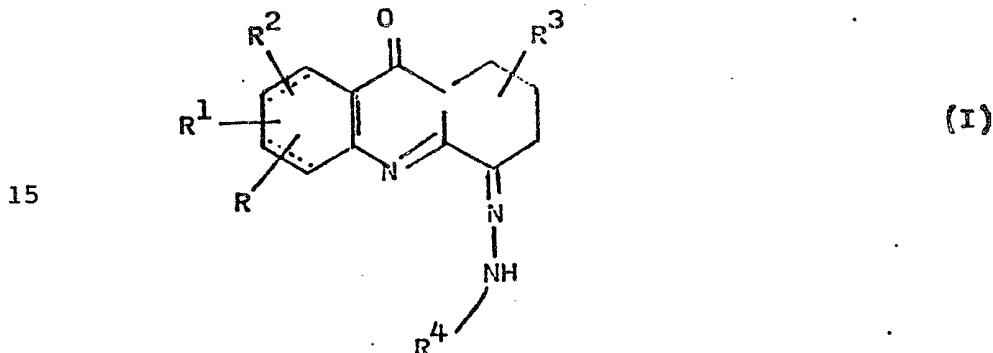
-1-

La présente invention concerne de nouvelles 6-hydrazono-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-ones et leurs sels, leurs isomères géométriques et optiques et leurs tautomères ainsi qu'un procédé pour leur préparation.

5 Les nouveaux composés peuvent être utilisés comme matières de départ pour la préparation d'alcaloïdes.

Les pyrido[2,1-b]quinazoline-11-ones sont connues en partie comme alcaloïdes (Chem. Comm. 267/1965/ ; Austral J. Chem. 151 /1966/ ; Chem. Ber. 68, 2221 /1935/ ; J. Chem. Soc. 4694 /1956/ ; Chem. Ber. 95, 2182 /1962/) et en partie 10 comme composés présentant des propriétés chimiques avantageuses (brevet d'Allemagne de l'Ouest N° 2 812 585, brevets belges N° 849 542 et 847 011).

Les composés de la formule générale :



15

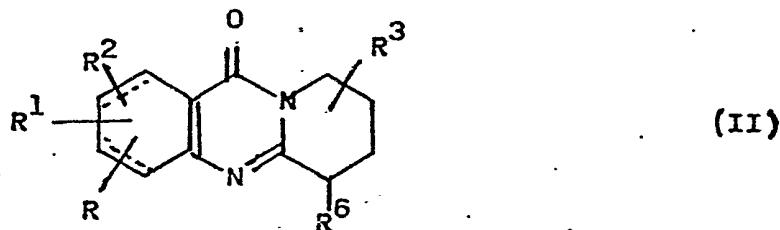
sont de nouvelles pyrido[2,1-b]quinazoline-11-ones. Les pyrido[2,1-b]quinazoline-11-ones sont décrites par Moshy dans "Heterocyclic Systems with bridgehead nitrogen atoms"; Vol. 2, 1153-1159, Interscience Publishers, Inc.,
20 New York, 1961.

Selon l'invention, les nouvelles pyrido[2,1-b]-quinazoline-11-ones et leurs sels d'addition d'acide et leurs isomères géométriques et optiques - où R, R¹ et R² sont identiques ou différents et sont choisis parmi l'hydrogène, les halogènes et les groupes nitro, carboxy, nitrile, alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone dans
25

-2-

le groupe alcoxy, alcoyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, amino ou hydroxy ou R et R¹ représentent ensemble un groupe méthylènedioxy, R² représente de l'hydrogène, R³ représente de l'hydrogène ou un groupe alcoyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, R⁴ représente de l'hydrogène, un groupe alcoyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou phényle substitué par 1 à 3 substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes, les groupes alcoyle et alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone, phényloxy, hydroxy, nitro, amino, cyano, carboxy, alcoxycarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, méthylènedioxy, trifluorométhyle, phényle et dialcoylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alcoyle ; ou naphtyle ou pyridyle et la ligne formée de tirets représente une double liaison éventuelle - peuvent être préparés :

a) en faisant réagir un dérivé de pyrido-2,1-b-quinazoline-11-one de la formule générale :

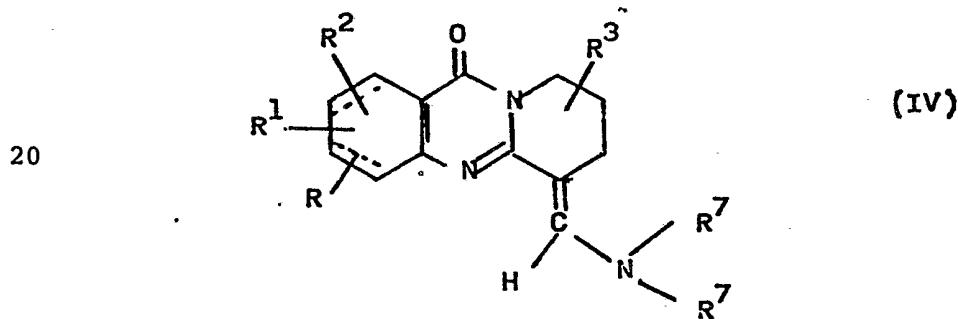


dans laquelle R, R¹, R², R³ et la ligne formée de tirets ont les significations indiquées ci-dessus et R⁶ est de l'hydrogène ou un groupe formyle - avec un sel de diazonium de la formule générale :



dans laquelle R⁴ représente un groupe phényle éventuellement substitué par 1 à 3 substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes, les groupes alcoyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, phényloxy, hydroxy, nitro, amino, cyano, carboxy,

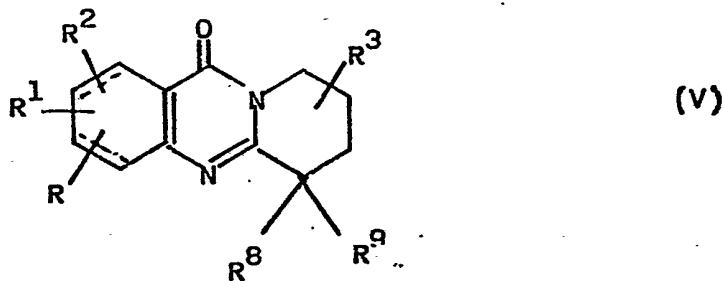
alcooxycarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la portion alcooxy, alcanoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, méthylènedioxy, trifluorométhyle, phényle et dialcoylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans le groupe alcoyle, .
 5 ou naphtyle ou pyridyle - de manière à préparer des composés de la formule I - dans lesquels R⁴ représente un groupe phényle éventuellement substitué par 1 à 3 substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes, les groupes alcoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
 10 alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone, phényloxy, hydroxy, nitro, amino, cyano, carboxy, alcooxycarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la portion alcooxy, alcanoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, méthylènedioxy, trifluorométhyle, phényle et dialcoylamino ayant de 1 à 4
 15 atomes de carbone dans le groupe alcoyle ; ou naphtyle ou pyridyle et R, R¹, R², R³ et la ligne formée de tirets ont les mêmes significations que ci-dessus ; ou
 b) en faisant réagir un dérivé de pyrido/2,1-b/-quinazoline-11-one de la formule générale :



dans laquelle R, R¹, R², R³ et la ligne formée de tirets ont les significations indiquées ci-dessus et R⁷ représente un groupe alcoyle de 1 à 4 atomes de carbone - avec un sel de diazonium de la formule générale III - dans
 25 lequel R⁴ est tel que défini ci-dessus - de manière à préparer des composés de la formule générale I - dans lesquels R⁴ représente un groupe phényle éventuellement substitué par 1 à 3 substituants identiques ou différents

choisis parmi les halogènes et les groupes alcoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, phényloxy, hydroxy, nitro, amino, cyano, carboxy, alcoxycarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la portion alcoxy, alcanoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, méthylènedioxy, trifluorométhyle, phényle et dialcoylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans le groupe alcoyle, ou naphtyle ou pyridyle et R, R¹, R², R³ et la ligne formée de tirets ont les significations indiquées ci-dessus ; ou

c) en faisant réagir un dérivé de pyrido[2,1-b]-quinazoline-11-one de la formule générale :



dans laquelle R, R¹, R², R³ et la ligne formée de tirets ont les significations indiquées ci-dessus et R⁸ représente 15 de l'hydrogène ou un halogène et R⁹ est un halogène - avec un dérivé d'hydrazine de la formule générale :



dans laquelle R⁴ est tel qu'indiqué ci-dessus - 20 et en transformant, si on le désire, un composé de la formule générale I contenant un groupe acide ainsi obtenu avec une base en un sel, ou en transformant un composé de la formule générale I avec un acide en un sel d'addition d'acide ou en libérant un composé de la formule générale I 25 à partir de son sel formé avec un acide ou une base.

La variante a) du procédé, c'est-à-dire la réaction du composé de la formule générale II avec le sel de diazonium de la formule générale III, est conduite conformément à ce qui est indiqué dans : Parmerter : Org. Reactions, 5 10, pages 1 à 142 /1959/ ; Phillips : Org. Reactions, 10, pages 143 à 178 /1959/.

Selon un mode de mise en oeuvre préféré du procédé, la réaction est conduite au-dessous de 50°C, de préférence entre -10 et 20°C. On peut ajouter les constituants en 10 ajoutant un composé donné de la formule II à la solution du sel de diazonium de la formule générale III ou de la manière inverse. Les constituants peuvent être utilisés de préférence en quantités équimolaires, mais un des constituants peut être utilisé éventuellement en léger excès. La réaction 15 peut être conduite de préférence en milieu aqueux, éventuellement en présence d'un solvant organique inerte miscible avec l'eau.

Comme solvant organique inerte, on peut utiliser des acides alcanecarboxyliques, de préférence l'acide acétique, l'acide propionique, des amides d'acides, de préférence le N,N-diméthylformamide, des alcools, de préférence le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'isopropanol, des cétones comme l'acétone, la méthyléthylcétone, des bases aromatiques, de préférence la pyridine. La réaction 25 peut être conduite de préférence en présence d'un agent fixant les acides. Comme agent fixant les acides, ou utilise des alcanoates de métaux alcalins, de préférence l'acétate de sodium, l'acétate de potassium, ou des hydroxydes de métaux alcalins, de préférence l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium ou des carbonates de métaux alcalins, de préférence le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, le bicarbonate de sodium, etc.

Selon la variante b) du procédé, un composé de la formule générale IV est mis à réagir avec un sel de diazonium de la formule générale III. Un mode de mise en oeuvre préféré est tel qu'indiqué pour la variante a) du procédé.

Selon la variante c) du procédé, un composé de la formule générale V est mis à réagir avec une hydrazine de la formule générale VI. Comme composé de la formule générale V, on peut utiliser de préférence de tels composés qui contiennent du chlore ou du brome comme halogène à la place de R⁸ et R⁹. Les composés des formules générales V et VI sont de préférence mis à réagir en présence d'un solvant inerte. Comme solvants inertes, on peut utiliser des alcanols, de préférence le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'isopropanol, etc., des acides alcanecarboxyliques, de préférence l'acide acétique, l'acide propionique, des amides d'acide, comme le N,N-diméthylformamide, des bases aromatiques, de préférence la pyridine. Les solvants énumérés peuvent éventuellement être mélangés avec de l'eau et alors la réaction est conduite dans un mélange d'eau et d'un solvant organique miscible avec l'eau. Si on le désire, on peut utiliser un agent fixant les acides. Comme agent fixant les acides, on peut utiliser les substances indiquées pour la variante a) du procédé. Un excès de l'hydrazine de la formule générale VI peut aussi servir d'agent fixant les acides. Selon un mode de mise en oeuvre préféré du procédé, on peut utiliser de 1 à 8 moles, en particulier de 2,5 à 4,5 moles d'hydrazine de la formule générale VI pour 1 mole du composé de la formule générale V. La réaction peut être conduite à une température comprise entre 0°C et 160°C, quand on utilise un solvant de préférence au point d'ébullition du solvant ou du mélange de solvants. La durée de réaction peut varier de 30 minutes à 10 heures suivant les corps en réaction. Les composés de la formule générale I obtenus au cours des variantes a), b) ou c) du procédé précipitent du mélange de réaction ou précipitent lors d'une dilution aqueuse et peuvent être isolés par filtration, centrifugation ou d'autres techniques classiques.

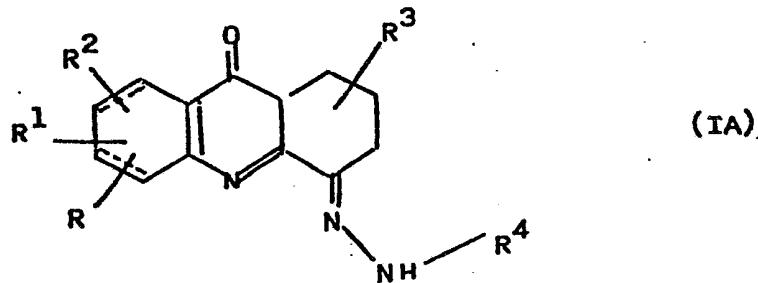
Les composés de la formule générale I forment des sels avec des acides organiques ou inorganiques, ainsi on

-7-

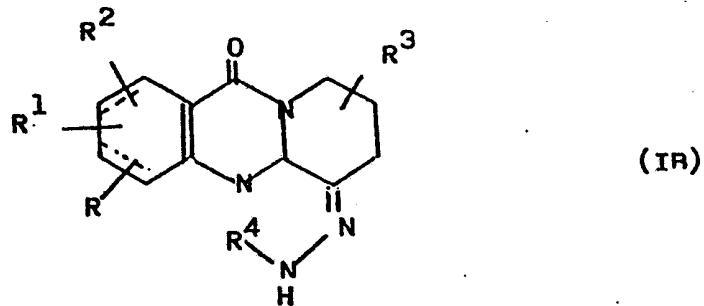
peut préparer des sels tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, le phosphate, le perchlorate, le maléate, l'acétate, etc.

Les composés de la formule générale I contenant au moins un groupe carboxyle forment des sels avec les bases, comme des sels de métaux alcalins, par exemple des sels de sodium ou de potassium, des sels de métaux alcalino-terreux, tels que des sels de calcium ou de magnésium, ou des sels d'amines tertiaires, tels que des sels de triéthylamine ou des sels d'éthanolamine, etc.

La présente invention comprend la préparation d'isomères optiques et géométriques et de leurs tautomères. L'isométrie optique existe quand R³ dans la formule I est autre que de l'hydrogène. La structure des isomères géométriques est illustrée par les formules générales IA



et IB



-8-

La structure des tautomères possibles est indiquée par le schéma de réaction A.

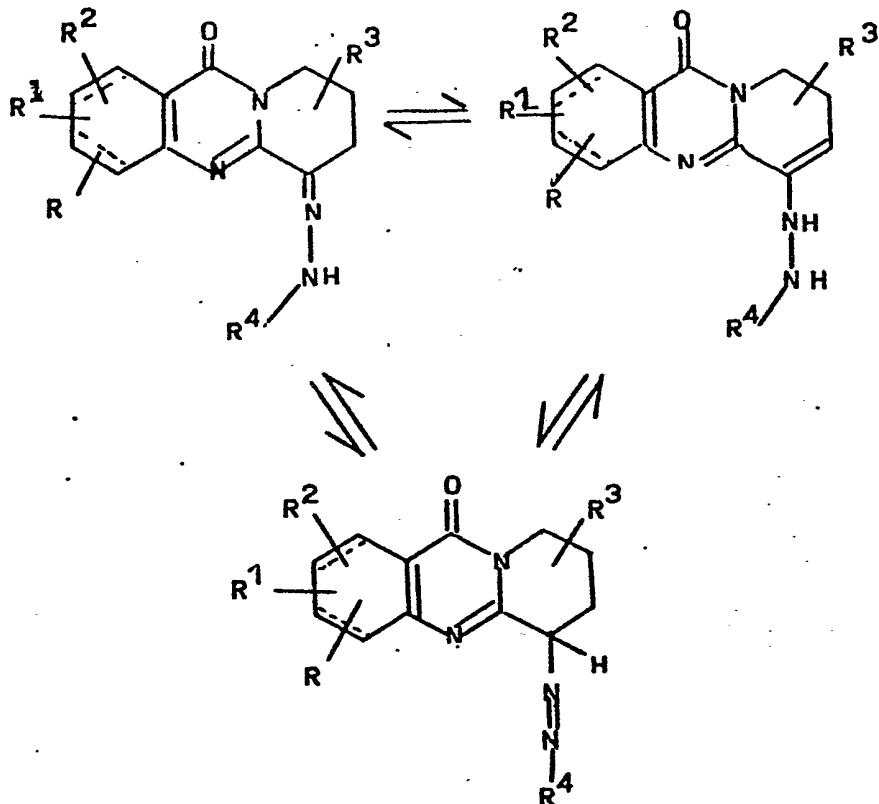


Schéma de réaction A

5 Un composé de la formule générale I peut être libéré à partir de ses sels formés avec un acide ou une base par des techniques en elles-mêmes connues.

Un composé obtenu de la formule générale I peut être transformé en un sel d'addition d'acide par réaction avec
10 un acide organique ou inorganique. La formation du sel peut être effectuée par des procédés en eux-mêmes connus selon lesquels on fait réagir un composé de la formule I avec un acide correspondant en quantité molaire équivalente ou en excès en présence d'un solvant organique inerte.

15 Des composés de la formule générale I contenant un groupe carboxyle peuvent être transformés en sels par

réaction avec une base appropriée, telle qu'un hydroxyde de métal alcalin, un hydroxyde de métal alcalino-terreux, une amine organique, par des techniques en elles-mêmes connues.

5 La plupart des matières de départ sont connues. Des matières de départ des formules générales II, IV et V sont décrites dans : Kokai Tokkyo Koho 78 130 435, brevets belges N° 849 542 et 847 011 et brevets d'Allemagne de l'Ouest N° 2 812 585 et 2 812 586, Mosby : Heterocyclic 10 Systems with bridgehead nitrogen atoms, Vol. 2, pages 1153-1159, Interscience Publishers, Inc., New York, 1961, Him. Geterocycl. Soed. 1976, 1564-1569, 1979, 684-691 ou peuvent être préparées par des procédés décrits dans les références mentionnées ci-dessus.

15 Les composés de la formule générale I sont des produits intermédiaires dans la préparation de l'alcaloïde Rutecarpine et de composés analogues.

D'autres détails de l'invention sont illustrés par les exemples suivants qui servent seulement à l'illustrer, 20 mais ne la limitent pas.

Exemples 1 à 22

On mélange 0,1 mole de dérivé d'aniline avec 5 cm³ de solution à 28 % en poids/volume d'acide chlorhydrique de dilution 1 : 1 et on refroidit le mélange à -5°C. On ajoute lentement goutte à goutte une solution de 0,69 g (0,01 mole) de nitrite de sodium dans 5 cm³ d'eau, en agitant constamment et en refroidissant. On agite ensuite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à une température comprise entre -5°C et 0°C, après quoi on règle le pH du mélange de réaction à 4 par addition d'acétate de sodium. 25 On dilue le mélange avec 5 cm³ d'acide acétique glacial et on ajoute goutte à goutte une solution de 2,0 g (0,01 mole) de 11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-a]quinazoline dans 10 cm³ d'acide acétique à 50 % en volume. On agite le 30 mélange réactionnel pendant 3 heures entre -5°C et 0°C.

-10-

On abandonne ensuite le mélange toute une nuit dans un réfrigérateur. On sépare par filtration les cristaux précipités et on les lave à l'eau. Les 6-phénylhydrazono-11-oxo-
6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido/2,1-b/quinazolines obtenues
5 sont purifiées si nécessaire par recristallisation à partir de n-propanol. Les composés préparés sont présentés dans le Tableau 1.

Exemples 23 et 24

On peut procéder comme décrit dans les exemples 1
10 à 22, mais on utilise comme matière de départ la 11-oxo-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-11H-pyrido/2,1-b/quinazoline au lieu de la 11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido/2,1-b/quinazoline.

Les composés préparés sont présentés dans le
15 Tableau 2.

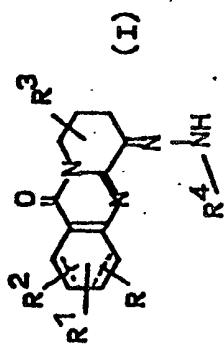


Tableau 1

Exem- ple	Composé de la formule générale(I)				Point de fusion	Rende- ment %	Formule empirique	calculé	Analyse % trouvée		
	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				C	H	N
1	H	H	H	Ph	182-184	90	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O	71,03 5,29 18,41	70,97	5,27	18,28
2	H	H	H	4-Cl-Ph	191-192	94	C ₁₈ H ₁₅ N ₄ OCl	63,81 4,46 16,53	64,01	4,57	16,25
3	H	H	H	4-Me-Ph	187-188	88	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	71,67 5,69 17,59	72,13	5,60	17,48
4	H	H	H	4-Br-Ph	180-183	84	C ₁₈ H ₁₅ N ₄ OBr	56,41 3,94 14,61	56,24	3,85	14,51
5	H	H	H	4-CF ₃ -Ph	195-197	83	C ₁₉ H ₁₅ N ₄ O ₃ F ₃	61,28 4,06 15,04	61,89	4,12	14,86
6	H	H	H	4-PhO-Ph	178-180	83	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₂	72,71 5,08 14,13	72,50	4,96	14,07
7	H	H	H	3-Cl-Ph	181-183	89	C ₁₈ H ₁₅ N ₄ OCl	63,81 4,46 16,53	63,95	4,58	15,65
8	3-Cl	H	H	Ph	219-222	65	C ₁₉ H ₁₅ N ₄ OCl	63,81 4,46 16,53	63,84	4,56	16,71
9	3-Cl	H	H	4-Cl-Ph	227	64	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ OCl ₂	58,08 3,79 15,05	58,04	3,73	14,72
10	H	H	9-Me	Ph	185-186	75	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	71,67 5,69 17,59	71,52	5,66	17,53
11	H	H	H	1-naphtyl	192-193	86	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O	70,57 4,84 14,96	70,55	4,84	14,40
12	H	H	H	2-naphtyl	220	96	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O	70,57 4,84 14,96	70,33	4,65	14,87
13	H	H	H	4-Ac-Ph	255	81	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	69,34 5,23 16,17	69,33	5,35	16,28
14	3-Cl	H	H	4-Me-Ph	231	64	C ₁₉ H ₁₇ N ₄ OCl	58,72 4,65 14,42	58,88	4,78	15,18
15	H	H	H	4-HO-Ph	225/b/	84	C ₁₈ H ₁₇ N ₄ O ₂ Cl	60,59 4,80 15,70	60,69	4,85	15,86

Tableau 1 (suite)

Exem- ple	Composé de la formule générale (I)				Point de fusion °	Rende- ment %	Formule empirique	Analyse %			
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				C	H	N	C
16	H	H	H	4-MeO-Ph	223	92	C ₁₉ H ₁₉ N ₄ O ₂ Cl	61,53	5,16	15,10	62,10
17	H	H	H	4-NO ₂ -Ph	250/b/	92	C ₁₈ H ₁₆ N ₅ O ₃ Cl	56,17	4,18	18,19	56,04
18	H	H	H	4-F-Ph	245	90	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ OFCl	60,25	4,49	15,61	60,59
19	H	H	H	4-HOOC-Ph	298/b/	91	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₃ ·HCl	59,30	4,45	14,55	59,39
20	H	H	H	3-pyridyl	188	23	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O·HCl	59,74	4,72	20,49	59,97
21	H	H	H	4-CN-Ph	217	82	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O·HCl	62,38	4,41	19,14	62,24
22	2-MeO 3-MeO	H	H	Ph	230/b/	66	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	65,92	5,53	15,37	65,72

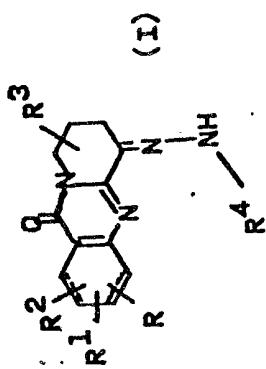


Tableau 2

Exem- ple	Composé de la formule générale (I)				Point de fusion	Rende- ment	Formule empirique	Analyse %			trouvé			
	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			C	H	N				
23	H	H	H	H	Ph	205-208	85	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O	70,10	6,53	18,16	69,93	6,51	18,07
24	H	H	9-Me	H	Ph	190-193	83	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O	70,78	6,87	17,37	70,55	6,91	17,27

-14-

Exemple 25

On chauffe 10,8 g (0,03 mole) de 6,6-dibromo-6,7,8,9-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido_{2,1-b}quinazoline et 13,0 g (0,12 mole) de phénylhydrazine dans 120 cm³ d'éthanol pendant 4 heures. Les cristaux précipités sont séparés par filtration après refroidissement. Quand on évapore la liqueur-mère, d'autres cristaux précipitent, qui sont séparés par filtration et lavés avec un peu d'alcool. Le produit combiné obtenu par filtration est mis en suspension dans 150 cm³ d'eau contenant 8,4 g (0,06 mole) d'acétate de sodium, après quoi on le sépare par filtration et on le lave à l'eau. On obtient 8,4 g (81 %) de 6-phénylhydrazono-6,7,8,9-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido_{2,1-b}quinazoline qui après recristallisation à partir d'isopropanol fond à 177-179°C et qui ne présente pas d'abaissement du point de fusion quand on la mélange avec le produit de l'exemple 1.

Exemple 26

On chauffe 3,74 g (0,01 mole) de 6,6-dibromo-9-méthyl-11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido_{2,1-a}quinazoline et 4,32 g (0,04 mole) de phénylhydrazine dans 40 cm³ d'éthanol pendant 10 heures. Les cristaux précipités sont séparés par filtration après refroidissement. Le produit isolé par filtration est mis en suspension dans 100 cm³ d'eau contenant 2,72 g (0,02 mole) d'acétate de sodium, séparé par filtration et lavé à l'eau. On obtient 2,4 g (75 %) de 6-phénylhydrazino-9-méthyl-11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido_{2,1-b}quinazoline orangée qui après recristallisation à partir d'éthanol fond à 185-187°C.

Analyse pour la formule C₁₉H₁₈N₄O :

calculé : C 71,67 %	H 5,69 %	N 17,59 %
trouvé : C 71,62 %	H 5,58 %	N 17,55 %

Exemple 27

On chauffe 2,79 g (0,01 mole) de 6-bromo-11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido_{2,1-b}quinazoline et 2,16 g (0,02 mole) de phénylhydrazine dans 30 cm³ d'éthanol pendant 6 heures. L'éthanol est ensuite concentré à un tiers de son

volume. On laisse ensuite cristalliser le mélange dans une glacière. Les cristaux jaunes précipités sont séparés par filtration et lavés à l'éthanol et à l'eau. On obtient 2,1 g (69 %) de 6-phényl-hydrazono-11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-pyrido[2,1-b]quinazoline, qui après recristallisation à partir d'isopropanol fond à 179-180°C et qui quand on la mélange avec le produit selon l'exemple 1 ou l'exemple 25 ne donne aucun abaissement du point de fusion.

Analyse pour la formule C₁₈H₁₆N₄O :

10	calculé : C 71,03 %	H 5,29 %	N 18,41 %
	trouvé : C 70,88 %	H 5,25 %	N 18,38 %

Exemple 28

On dissout 0,93 g (0,9 cm³, 0,01 mole) d'aniline dans 5 cm³ d'acide chlorhydrique à 38 % en poids/volume 15 d'une dilution de 1 : 1 et on refroidit la solution à -5°C. On ajoute goutte à goutte une solution de 0,65 g (0,01 mole) de nitrite de sodium dans 5 cm³ d'eau, en agitant et refroidissant constamment. On agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à une température de -5°C 20 à 0°C, après quoi on règle le pH de la solution à 4 en ajoutant de l'acétate de sodium et on dilue la solution avec 10 cm³ d'acide acétique. A la solution du sel de diazonium, on ajoute lentement goutte à goutte à -5°C une solution de 2,55 g de 9-(diméthylamino-méthylène)-11-oxo- 25 6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline dans 25 cm³ de diméthylformamide. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant 3 heures, après quoi on l'abandonne toute une nuit dans une glacière. On dilue ensuite le mélange avec de l'eau et les cristaux précipités sont séparés par filtration 30 et lavés à l'eau. On obtient 2,61 g (86 %) de 6-phényl-hydrazono-6,7,8,9-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline qui après recristallisation à partir d'isopropanol fond à 182-184°C, et le produit ne donne aucun abaissement du point de fusion quand on le mélange avec le 35 produit selon l'exemple 1.

-16-

Analyse pour la formule $C_{18}H_{16}N_4O$:

calculé : C 71,03 % H 5,29 % N 18,41 %

trouvé : C 70,93 % H 5,24 % N 18,33 %

Exemple 29

5 On dissout 0,93 g (0,01 mole) d'aniline dans 5 cm³
d'acide chlorhydrique à 38 % en poids/volume d'une dilution
de 1 : 1 et on refroidit la solution à -5°C. On ajoute
goutte à goutte, en agitant et refroidissant constamment,
une solution de 0,69 g (0,01 mole) de nitrite de sodium
10 dans 5 cm³ d'eau. On agite le mélange réactionnel pendant
une demi-heure entre -5°C et 0°C, après quoi on règle le
pH de la solution à 4 par addition d'acétate de sodium et
on dilue la solution avec 10 cm³ d'acide acétique. Au
lentement
mélange de réaction, on ajoute/goutte à goutte une solution
15 de 2,28 g (0,01 mole) de 6-formyl-11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-
hydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline dans 30 cm³ d'acide
acétique. On agite le mélange pendant 1 heure à une tempé-
rature inférieure à 0°C et ensuite on l'abandonne dans un
réfrigérateur. Les cristaux précipités sont séparés par
20 filtration et lavés à l'eau. On obtient 3,1 g (91 %) de
chlorhydrate de 6-phényl-hydrazono-6,7,8,9-tétrahydro-11-
oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline fondant à 255°C.

Analyse sur la base de $C_{18}H_{17}N_4OCl$:

calculé : C 63,60 % H 5,04 % N 16,48 % Cl 10,16 %

25 trouvé : C 63,44 % H 4,98 % N 16,59 % Cl 10,11 %

Exemples 30 à 33

On peut procéder comme décrit dans les exemples 1
à 22 et en utilisant comme matières de départ dans l'exemple
30 comme dérivé de pyrido[2,1-b]quinazoline la 2,3,4-tri-
30 méthoxy-11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quina-
zoline, dans l'exemple 31 l'acide 11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-
11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-2-carboxylique, dans l'exemple
32 le 11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-
2-carboxylate d'éthyle et dans l'exemple 33 la 11-oxo-
35 6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline, on obtient

les 6-phénylhydrazono-11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido_{2,1-b}quinazolines indiquées dans le Tableau 3. Les produits sont recristallisés à partir de n-propanol.

Exemples 34 à 44

5 On peut procéder comme décrit dans les exemples
23 et 24 et en utilisant comme matières de départ les
11-oxo-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-11H-pyrido_{2,1-b}quinazolines qui donnent les 6-phénylhydrazono-4-oxo-1,2,3,4,
10 6,7,8,9-octahydro-11H-pyrido_{2,1-b}quinazolines indiquées
dans le Tableau 4.

Dans les exemples 42 et 43, les cristaux précipités
à partir du mélange de réaction de copulation diazoïque
sont mis en suspension dans une solution à 5 % en poids/
volume d'hydroxyde de sodium et on secoue la solution
aqueuse avec du chloroforme. La solution chloroformique
15 séchée sur du sulfate de sodium anhydre est évaporée et le
résidu est cristallisé.

Exemple 45

On dissout 0,46 g (0,05 mole) d'aniline dans 3 cm³
20 d'acide chlorhydrique (36 % en poids/volume) d'une dilution
de 1 : 1 et on refroidit la solution à -5°C. On ajoute
goutte à goutte une solution de 0,35 g (0,005 mole) de
nitrite de sodium dans 3 cm³ d'eau. On agite le mélange
réactionnel pendant une demi-heure entre -5°C et 0°C, après
25 quoi on règle le pH de la solution à 4 par addition d'acé-
tate de sodium. On ajoute lentement goutte à goutte au
mélange de réaction une solution de 1,23 g (0,005 mole) de
6-formyl-11-oxo-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-11H-pyrido_{2,1-b}-
30 quinazoline dans 15 cm³ d'acide acétique à 75 % en volume et
on agite la solution pendant 3 heures à une température
inférieure à 0°C, après quoi on abandonne le mélange toute
une nuit dans un réfrigérateur et on le dilue avec 30 cm³
d'eau. Les cristaux précipités sont séparés par filtration
et lavés à l'eau. On obtient 1,3 g (75 %) de chlorhydrate

-18-

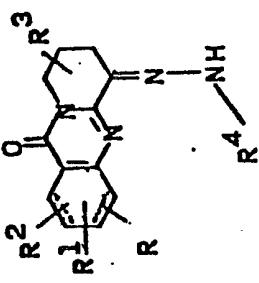
de 6-phényl-hydrazono-11-oxo-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-11-pyrido2,1-bquinazoline fondant à 242-244°C.

Analyse pour la formule $C_{19}H_{23}N_4OCl$:

calculé : C 63,59 % H 6,46 % N 15,61 % Cl 9,88 %

trouvé : C 63,21 % H 6,28 % N 15,75 % Cl 9,65 %

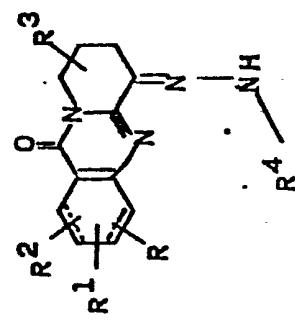
-19-



Composés de la formule I

Tableau 3

Exam- ple	Composé de la formule générale (I)				Point de fusion	Ren- dement	Formule empirique	Calculé	Analyse %			trouvé
	R	R ¹	R ²	R ³					C	H	N	
30	2-Me	3-O <i>Me</i>	4-O <i>Me</i>	H	Ph	187-77	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	63,94	5,62	14,20	64,03	5,88 14,28
31	2-COOH	H	H	H	Ph	257/b/	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₃	65,51	4,62	16,08	65,55	4,66 16,01
32	2-COOEt	H	H	H	Ph	201	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃	67,00	5,35	14,88	67,03	5,45 14,85
33	H	H	H	H	4-EtOOC-Ph	214	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃	61,09	5,09	13,57	61,25	4,99 13,58
							HCl					



Composés de la formule I

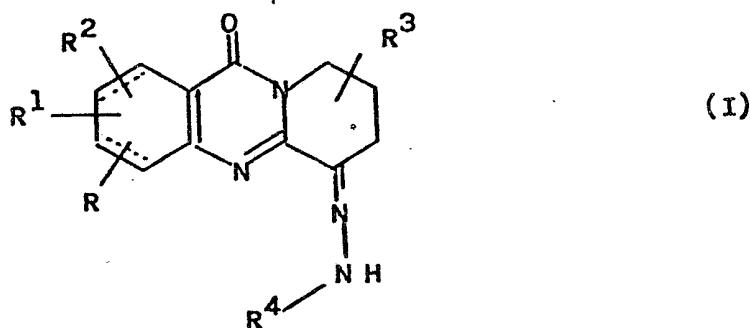
Tableau 4

Exem- ple	Composé de la formule générale (I)				Point de fusion °	Ra- lement ement empirique %	Formule empirique	Calculé	Analyse %			trouvé		
	R	R ¹	R ²	R ³					C	H	N			
34	H	H	H	H	4-Cl-Ph	220	73	C ₁₈ H ₁₉ N ₄ OCl	63,06	5,59	16,34	63,24	5,51	16,32
35	H	H	H	9-Me	4-Cl-Ph	207-208	70	C ₁₉ H ₂₁ N ₄ OCl	63,95	5,93	15,70	64,14	6,17	15,78
36	H	H	H	9-Me	4-NO ₂ -Ph	168-170	79	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ HCl	56,50	5,49	17,34	56,15	5,44	17,00
37	H	H	H	4-Me-Ph	203-204	46	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O	70,78	6,88	17,38	70,63	6,56	17,17	
38	H	H	H	9-Me	4-Me-Ph	187-188	74	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O	71,40	7,19	16,66	71,17	6,96	16,72
39	H	H	H	9-Me	4-Et-Ph	154-155	49	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O	71,97	7,48	15,99	71,58	7,52	16,03
40	H	H	H	9-Me	4-MeO-Ph	161-162	42	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂	68,16	6,86	15,90	68,43	6,95	15,80
41	H	H	H	9-Me	2-naphthyl	177-179	11	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O	74,17	6,50	15,04	74,13	6,40	14,72
42	H	H	8-Me	Ph		219	59	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O	70,78	6,87	17,37	70,83	6,82	17,40
43	H	H	H	9-Me	3,5-dCl-Ph	227-228	33	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ OCl ₂	58,33	5,15	14,31	58,40	5,23	14,27
44	H	H	H	7-Me	Ph	200	59	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O	70,78	6,87	17,37	70,91	6,75	17,45

REVENDICATIONS

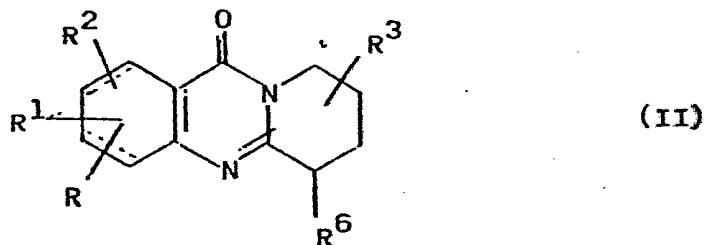
1. Procédé pour la préparation de 6-hydrazone-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-ones, leurs sels et leurs isomères optiques et géométriques et tautomères de la formule générale :

5

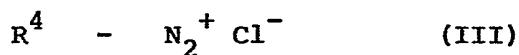


dans laquelle R, R¹ et R² sont identiques ou différents et sont choisis parmi l'hydrogène, les halogènes et les groupes nitro, carboxy, nitrile, alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone dans le groupe alcoxy, alcoyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, amino ou hydroxy ou R et R¹ représentent ensemble un groupe méthylènedioxy, R² représente de l'hydrogène, R³ représente de l'hydrogène ou un groupe alcoyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, R⁴ représente de l'hydrogène, un groupe alcoyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe phényle substitué par 1 à 3 substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes et les groupes alcoyle et alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone, phényloxy, hydroxy, nitro, amino, cyano, carboxy, alcoxycarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, alcanoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, méthylènedioxy, trifluorométhyle, phényle et dialcoylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alcoyle ou naphtyle ou pyridyle et la ligne formée de tirets représente une double liaison éventuelle, caractérisé en ce que

a) on fait réagir un dérivé de pyrido/2,1-b/quinazoline-11-one de la formule générale :



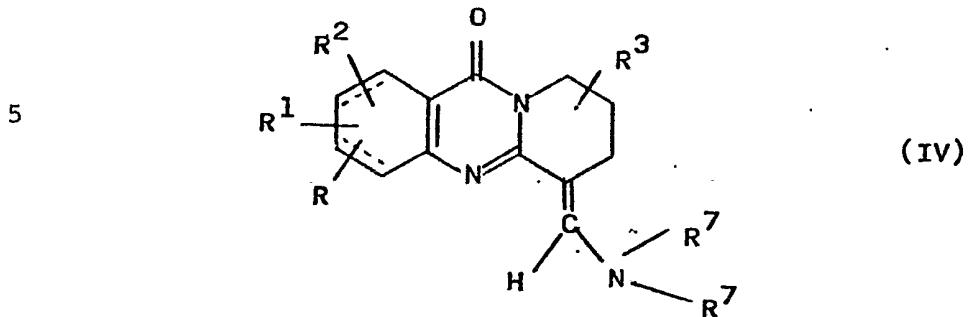
5 dans laquelle R, R¹, R², R³ et la ligne formée de tirets
ont les significations indiquées ci-dessus et R⁶ est de
l'hydrogène ou un groupe formyle - avec un sel de dia-
zonium de la formule générale



10 dans laquelle R⁴ représente un groupe phényle éventuel-
lement substitué par 1 à 3 substituants identiques ou dif-
férents choisis parmi les halogènes et les groupes alcoyle
contenant de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy ayant de 1 à
4 atomes de carbone, phényloxy, hydroxy, nitro, amino,
15 cyano, carboxy, alcoxycarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de
carbone dans la portion alcoxy, alcanoyle ayant de 1 à 4
atomes de carbone, méthylènedioxy, trifluorométhyle, phényle
et dialcoylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans le
groupe alcoyle, ou naphtyle ou pyridyle - de manière à
15 préparer des composés de la formule I dans lesquels R⁴
représente un groupe phényle éventuellement substitué par
20 1 à 3 substituants identiques ou différents choisis parmi
les halogènes, les groupes alcoyle ayant de 1 à 4 atomes
de carbone, alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone,
phényloxy, hydroxy, nitro, amino, cyano, carboxy, alcooxy-
25 carbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la portion
alcoyle, alcanoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, méthyl-
ènedioxy, trifluorométhyle, phényle et dialcoylamino ayant
de 1 à 4 atomes de carbone dans le groupe alcoyle, ou

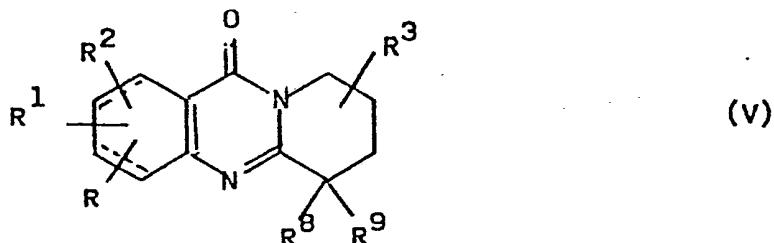
naphtyle ou pyridyle et R, R¹, R², R³ et la ligne formée de tirets ont les significations définies ci-dessus, ou

b) on fait réagir un dérivé de pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one de la formule générale :



dans laquelle R, R¹, R², R³ et la ligne formée de tirets ont les significations indiquées ci-dessus et R⁷ représente un groupe alcoyle de 1 à 4 atomes de carbone - avec un sel de diazonium de la formule générale III - dans laquelle R⁴
10 est tel que défini ci-dessus - de manière à préparer des composés de la formule générale I - dans laquelle R⁴ représente un groupe phényle éventuellement substitué par 1 à 3 substituants identiques où différents choisis parmi les halogènes, les groupes alcoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, phényloxy, hydroxy, nitro, amino, cyano, carboxy, alcoxycarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la portion alcoxy, alcanoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, méthylènedioxy, trifluorométhyle, phényle et dialcoylamino ayant de 1 à 4
15 atomes de carbone dans le groupe alcoyle ou naphtyle ou pyridyle et R, R¹, R², R³ et la ligne formée de tirets ont les significations indiquées ci-dessus, ou
20 c) on fait réagir un dérivé de pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one de la formule générale

-24-



dans laquelle R, R¹, R², R³ et la ligne formée de tirets
ont les significations indiquées ci-dessus et R⁸ représente
de l'hydrogène ou un halogène et R⁹ est un halogène - avec
5 un dérivé d'hydrazine de la formule générale :



dans laquelle R⁴ est tel qu'indiqué ci-dessus - et on
transforme, si on le désire, un composé de la formule géné-
rale I contenant un groupe acide ainsi obtenu avec une base
10 en un sel ou on transforme un composé de la formule générale
I avec un acide en un sel d'addition d'acide ou on libère
un composé de la formule générale I à partir de son sel
formé avec un acide ou une base.

2. Procédé selon la revendication 1, variantes
15 a) et b), caractérisé en ce qu'on conduit la réaction à
une température inférieure à 50°C, de préférence entre
-10°C et 20°C.

3. Procédé selon l'une des revendications 1 et 2,
caractérisé en ce qu'on conduit la réaction dans un mélange
20 d'eau et d'un solvant organique.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3,
caractérisé en ce qu'on utilise comme solvant organique un
acide alcanecarboxylique en C₂₋₄.

5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4,
25 caractérisé en ce qu'on utilise l'acide acétique comme
acide alcanecarboxylique.

6. Procédé selon la revendication 1, variante a), caractérisé en ce qu'on conduit la réaction à une température comprise entre 0 et 160°C.

5 7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction en présence d'un solvant.

8. Procédé selon l'une des revendications 1, 6 et 7, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction dans l'eau.

10 9. Procédé selon l'une des revendications 1 et 6 à 8, caractérisé en ce qu'on utilise comme solvant un alcanol en C₁₋₄.

15 10. Procédé selon l'une des revendications 1 et 6 à 10, caractérisé en ce qu'on utilise comme matière de départ un composé de la formule générale V contenant de l'hydrogène ou du brome comme R⁸ et du brome comme R⁹ - où R, R¹, R², R³ et la ligne formée de tirets ont les significations indiquées ci-dessus.

11. 8-phénylhydrazone-11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline.

20 12. (±) 6-phénylhydrazone-9-méthyl-11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline.

13. 6-phénylhydrazone-11-oxo-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline.

25 14. (±) 6-phénylhydrazone-9-méthyl-11-oxo-1,2,3,4,6-7,8,9-octahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline.

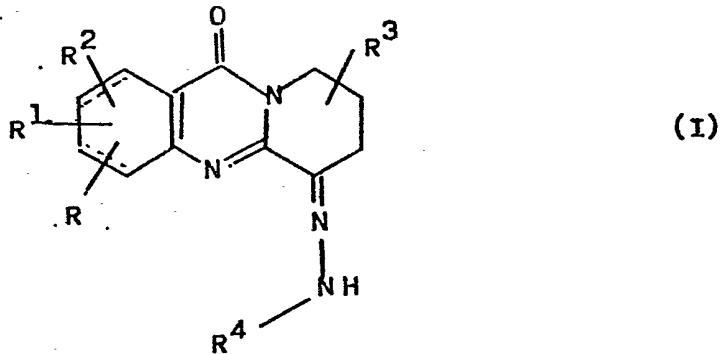
15. Acide 6-phénylhydrazone-11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-2-carboxylique.

30 16. Acide (±) 6-phénylhydrazone-9-méthyl-11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-2-carboxylique.

17. Acide (±) 6-phénylhydrazone-9-méthyl-11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-3-carboxylique.

35 18. Acide 6-phénylhydrazone-11-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-3-carboxylique.

19. Composés de la formule générale :



et leurs sels - où les substituants sont tels qu'indiqué dans la revendication 1.