



MINISTÈRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

N° 896.592

Classif. Internat. :

Mis en lecture le :

COFD/AGIK

28 -10- 1983

Le Ministre des Affaires Economiques,

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 28 avril 1983 à 15 h. 00
au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite : FARMITALIA CARLO ERBA S.P.A*
Via Carlo Imbonati 24, Milan, (Italie)

repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Nouveaux dérivés cycloaliphatiques
condensés de pyrido [1,2-a] pyrimidines substituées,
(Inv. : G. Doria, C. Passarotti, P. P. Lovisolo et A.
Buttinoni)

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées en Grande-Bretagne le 29 avril 1982,
8212429 et le 6 avril 1983, n° 8309259

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

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

Bruxelles, le 28 octobre 1983

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. WUYTS

8359

FC 116+116/a
B. 75 481 DS

Description jointe à une demande de

BREVET BELGE

déposée par la société dite: FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A.

ayant pour objet: Nouveaux dérivés cycloaliphatiques
condensés de pyrido[1,2-a]pyrimidines
substituées

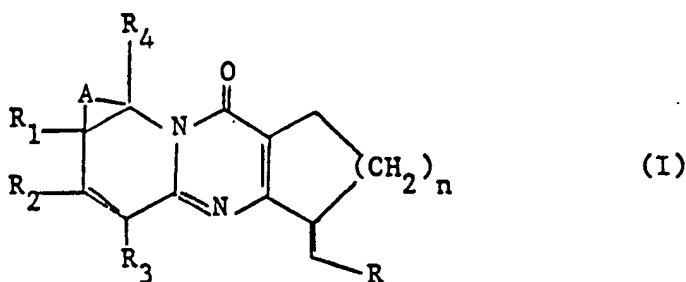
Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

Priorité de deux demandes de brevet déposées en Grande-
Bretagne le 29 avril 1982 sous le n° 8212429 et le 6
avril 1983 sous le n° 8309259

Inventeurs: Gianfederico DORIA
Carlo PASSAROTTI
Pier Paolo LOVISOLO
Ada BUTTINONI

La présente invention concerne de nouveaux dérivés cycloaliphatiques condensés de pyrido[1,2-a]pyrimidines substituées utiles notamment comme médicaments antiallergiques, anti-inflammatoires et dans la prévention ou le traitement des ulcères gastro-intestinaux et un procédé pour leur préparation.

Les nouveaux composés de l'invention répondent à la formule générale (I)



où

n est 1 ou 2 ;

R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alkyle en C₁-C₄, un radical -CN, un radical -CONH₂ ou un radical -COOR₈ où R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₆ non substitué ou substitué par un radical di-alkyl(C₁-C₄)amino ;

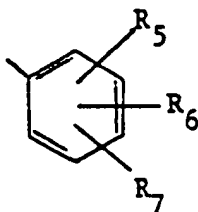
chacun des symboles R₂, R₃ et R₄ représente indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alkyle en C₁-C₄, un radical alcoxy en C₁-C₄ ou un radical alcényloxy en C₃-C₄ ;

A forme une liaison réalisant ainsi une double liaison ou, lorsque R₁ est -COOR₈ où R₈ est comme défini ci-dessus, A peut représenter

également un radical -CH₂-, formant ainsi un cycle cyclopropane condensé au cycle pyrido ;

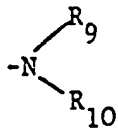
R est a) un radical furyle, thiényle ou pyridyle ; ou

b) un radical de formule



où

chacun des symboles R₅, R₆ et R₇ représente indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, formyloxy, alcanoyloxy en C₂-C₈, alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄, nitro ou

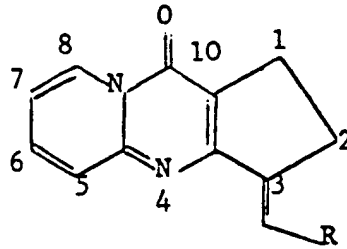


, où chacun des symboles R_9 et R_{10} représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_4 , formyle ou alcanoyle en C_2-C_8 , ou des radicaux adjacents représentés par deux des symboles R_5 , R_6 et R_7 forment ensemble un radical alkylènedioxy en C_1-C_3 ; et leurs sels acceptables en pharmacie.

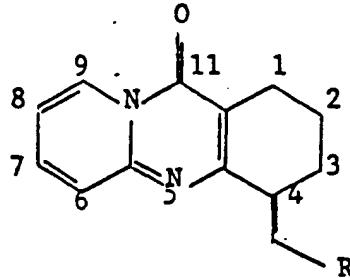
L'invention comprend également tous les isomères possibles, par exemple les stéréo-isomères et les isomères optiques et leurs mélanges et métabolites et précurseurs métaboliques des composés de formule (I).

La numérotation utilisée pour identifier les positions dans les composés de formule (I) est classique, comme illustré dans les exemples suivants :

A) lorsque $n = 1$



B) lorsque $n = 2$



Il ressort de la définition ci-dessus des significations du symbole A que, quelles que soient les significations de R_1 , A peut toujours former une liaison, créant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone 7 et 8 des composés où n est 1 ou entre les atomes de carbone 8 et 9 des composés où n est 2, tandis que, lorsque R_1 est $-COOR_8$, A peut non seulement former une liaison mais également représenter un radical $-CH_2-$.

Les radicaux alkyles, alcoxy, alcanoyles et alcanoyloxy peuvent être ramifiés ou droits.

Lorsqu'un ou plusieurs des symboles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 est un radical alkyle en C_1-C_4 , c'est de préférence un radical méthyle.

5 Lorsque R_8 est un radical alkyle en C_1-C_6 non substitué, c'est de préférence un radical méthyle, éthyle, isopropyle, hexyle ou n-butyle.

Lorsqu'un ou plusieurs des symboles R_1 , R_2 , R_3 , R_4 est un atome d'halogène, c'est de préférence un atome de chlore ou de brome.

10 Lorsqu'un ou plusieurs des symboles R_5 , R_6 et R_7 est un atome d'halogène, c'est de préférence un atome de fluor ou de chlore.

Lorsqu'un ou plusieurs des symboles R_5 , R_6 et R_7 est un radical alkyle en C_1-C_4 , c'est de préférence un radical méthyle ou éthyle.

15 Lorsqu'un ou plusieurs des symboles R_5 , R_6 et R_7 est un radical alcoxy en C_1-C_4 , c'est de préférence un radical méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy.

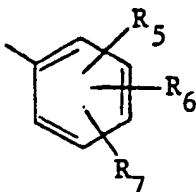
Lorsqu'un de R_9 et R_{10} , ou les deux, est un radical alkyle en C_1-C_4 , c'est de préférence un radical méthyle ou éthyle.

20 Les radicaux alcanoyloxy préférés sont les radicaux acétoxy et propionyloxy.

Les radicaux alcanoyles préférés sont les radicaux acétyle et propionyle.

25 Les composés préférés de l'invention sont les composés répondant à la formule (I) où R_1 représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un radical carboxy, méthyle, ou alcoxy(C_1-C_4)-carbonyle non substitué ou substitué par un radical 2-N,N-di-alkyl- (C_1-C_2) amino ; R_2 est un atome d'hydrogène ; R_3 est un atome d'hydrogène ou de chlore ou un radical méthyle ou méthoxy ; R_4 est un atome d'hydrogène ; A forme une liaison créant ainsi une double liaison, ou, lorsque R_1 est un radical carboxy libre, A peut représenter également un radical $-CH_2-$, formant ainsi un cycle cyclopropane condensé au cycle pyrido ; n. est 1 ou 2 ; R est a) un radical furyle, thiényle ou pyridyle ; ou b) un radical de formule

35



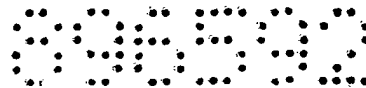
où

5 chacun des symboles R_5 , R_6 et R_7 représente indépendamment un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor ou un radical alkyle en C_1-C_2 , alcoxy en C_1-C_3 , amino, diméthylamino, hydroxy ou des radicaux adjacents représentés par deux des symboles R_5 , R_6 et R_7 forment ensemble un radical méthylènedioxy ; et leurs sels accep-
10 tables en pharmacie.

Des exemples de sels acceptables en pharmacie sont ceux formés avec des bases minérales telles que les hydroxydes de sodium, de potassium, de calcium et d'aluminium ou avec des bases organiques telles que la lysine, la triéthylamine, la triéthanol-
15 -amine, la dibenzylamine, la méthylbenzylamine, la di-(2-éthylhexyl) amine, la pipéridine, la N-éthylpipéridine, la N,N-diéthylaminoéthyl -amine, la N-éthylmorpholine, la 2-phénéthylamine, la N-benzyl- β -phénéthylamine, la N-benzyl-N,N-diméthylamine et d'autres amines acceptables ainsi que les sels formés avec des acides minéraux, par
20 exemple les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique et sulfurique ou avec des acides organiques, par exemple les acides citrique, tartrique, maléique, malique, fumarique, méthanesulfonique et éthanesulfonique. Les sels préférés sont les sels de sodium et de potas-
25 sium ainsi que les chlorhydrates des esters basiques, par exemple des esters diéthylaminoéthyliques et diméthylaminoéthyliques.

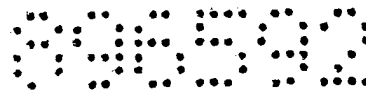
Des exemples de composés de l'invention particulièrement préférés sont :

acide 3-benzylidène-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido-
[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
30 acide 3-(2-méthyl-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclo-
penta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
acide 3-(2,5-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-
cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,



- acide 3-(2,3-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
acide 3-(2-méthoxy-3-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
5 acide 3-(3-méthyl-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
acide 3-(4-méthyl-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
acide 3-(2-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
10 acide 3-(3-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
acide 3-(4-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
15 acide 3-(4-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
acide 3-(2-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
acide 3-(3-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
20 acide 3-benzylidène-7,8-méthylène-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
acide 3-(2-méthyl-benzylidène)-7,8-méthylène-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
25 acide 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(2-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(3-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
30 acide 4-(4-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(2-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
35 acide 4-(3-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,

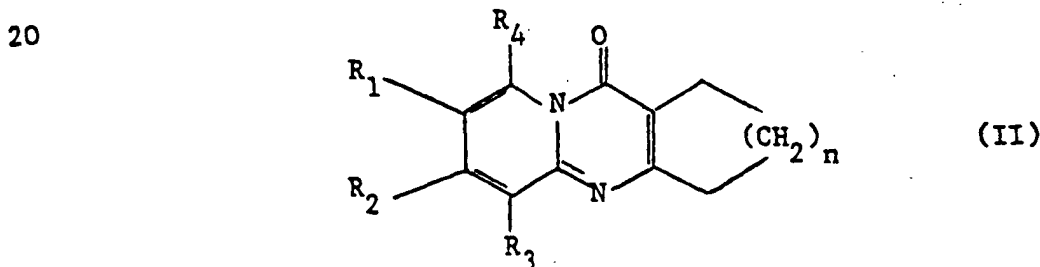
- acide 4-(4-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 acide 4-(2-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 5 acide 4-(3-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 acide 4-(4-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 acide 4-(2,5-diméthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 10 acide 4-(2,3-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 acide 4-(2,5-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 15 acide 4-(2,6-dichloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 acide 4-(3,4-dichloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 acide 4-(3,4-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 20 acide 4-(3,4-méthylènedioxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 acide 4-(4-fluoro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 25 acide 4-(2-chloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 acide 4-(3-chloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 acide 4-(4-chloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 30 acide 4-(2-méthoxy-3-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 acide 4-(2-thénylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 35 acide 4-[(2-pyridyl)-méthylène]-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,



acide 4-[(3-pyridyl)-méthylène]-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 acide 4-benzylidène-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 5 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
 4-benzylidène-8-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one, et
 3-benzylidène-7-méthyl-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido-
 10 [1,2-a]pyrimidine-10-one,
 et leur sels acceptables en pharmacie, en particulier les sels de sodium et les chlorhydrates, les esters basiques (par exemple ceux formés avec le 2-diéthylamino-éthanol) et les esters alkyls en C₁-C₆, en particulier les esters méthyliques, éthyliques, isopropyliques,
 15 liques, n-butyliques et hexyliques.

Les composés de l'invention peuvent être préparés selon un procédé qui comprend :

a) la réaction d'un composé de formule (II)

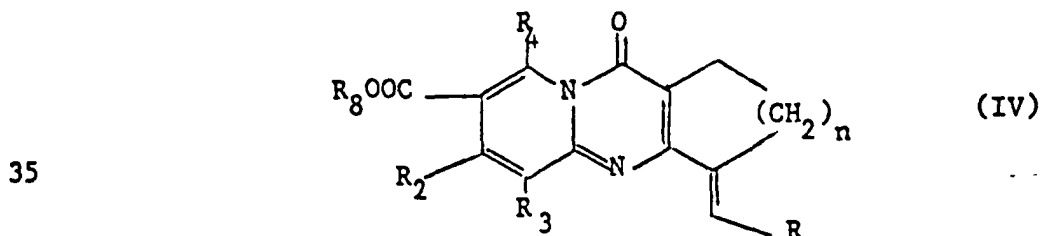


25 où n, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont comme définis ci-dessus ou un sel correspondant, avec un aldéhyde de formule (III)



où R est comme défini ci-dessus, pour obtenir des composés de
 30 formule (I) où A est une liaison ; ou

b) la cyclopropylation d'un composé de formule (IV)



où

n, R, R₂, R₃, R₄ et R₈ sont comme définis ci-dessus, ou un sel correspondant, pour obtenir les composés de formule (I) où R₁ est -COOR₈ où R₈ est comme défini ci-dessus et A est un radical -CH₂- ;
 5 et/ou, si on le désire, la conversion d'un composé de formule (I) en un autre composé de formule (I) et/ou, si on le désire, la conversion d'un composé de formule (I) en un sel acceptable en pharmacie et/ou, si on le désire la conversion d'un sel en un composé libre et/ou, si on le désire, la séparation d'un mélange d'isomères
 10 en les isomères isolés.

Les sels préférés d'un composé de formule (II) sont par exemple ceux formés avec des bases minérales telles que les sels de sodium, de potassium et de calcium ainsi que les sels formés avec des acides minéraux tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique
 15 et sulfurique.

On effectue de préférence la réaction d'un composé de formule (II) avec un aldéhyde de formule (III) en présence d'agents de condensation basiques tels que l'éthylate de sodium, le méthylate de sodium, l'hydrure de sodium, l'amidure de sodium ou le tert-butylate de potassium dans un solvant tel que le méthanol, l'éthanol, le dioxanne, le tert-butanol ou leurs mélanges à des températures comprises de préférence entre environ 0°C et environ 120°C.
 20

Les sels préférés d'un composé de formule (IV) sont par exemple ceux formés avec des bases minérales, tels que les sels de sodium, de potassium et de calcium.
 25

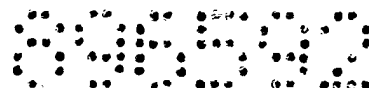
On peut effectuer la cyclopropylation d'un composé de formule (IV) par exemple par réaction avec le méthylure de diméthylsulfoxonium (préparé par exemple selon le procédé décrit dans J. Chem. Soc., 1967, 2495) en opérant dans un solvant organique
 30 inerte tel que le diméthylformamide, le diméthylacétamide, le diméthylsulfoxyde ou le dioxanne ou leurs mélanges ; la température est de préférence comprise entre 0°C et 50°C et la durée de réaction est généralement inférieure à 5 heures, de préférence inférieure à 2 heures. De préférence on utilise 1 à 3 moles, en particulier 1
 35 à 1,5 mole du composé réagissant par mole du composé de formule (IV).

On peut transformer un composé de formule (I) comme
 indiqué ci-dessus, en un autre composé de formule (I) selon des pro-
 cédés connus ; par exemple on peut transformer le composé de formule
 (I) où R_1 est un radical carboxy estérifié en un composé de for-
 5 mule (I) où R_1 est un radical carboxy par hydrolyse, par exemple
 hydrolyse basique, en employant par exemple l'hydroxyde de sodium ou
 de potassium dans un solvant tel que l'eau ou un alcool aliphatique
 inférieur et en opérant à une température comprise entre la tempé-
 rature ordinaire et 150°C ; on peut par exemple effectuer aussi la
 10 même réaction par traitement avec le bromure de lithium dans le
 diméthylformamide à une température supérieure à 50°C ou par trai-
 tement avec l'acide chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique ou sul-
 furique dans l'acide acétique à une température supérieure à 50°C .

Le composé de formule (I) où R_1 est un radical
 15 $-\text{COOH}$ peut être transformé en un composé de formule (I) où R_1 est un
 radical $-\text{CONH}_2$, par exemple par réaction du composé de formule (I)
 où R_1 est un radical carboxy avec le chlorocarbonate d'éthyle en
 présence de triéthylamine dans un solvant tel que le benzène, le
 toluène, le dioxanne, le tétrahydrofuranne ou le dichloroéthane à
 20 une température comprise entre 0°C et 25°C pour obtenir l'anhydride
 mixte correspondant qu'on fait réagir à son tour avec de l'ammoniac
 gazeux dans les mêmes solvants à une température comprise entre
 environ 0°C et environ 25°C .

On peut transformer un composé de formule (I) où R_1
 25 est un radical $-\text{CONH}_2$ en un composé de formule (I) où R_1 est un
 radical $-\text{CN}$, par déshydratation de l'amide, par exemple avec le
 chlorure de p-toluènesulfonyle dans la pyridine et le diméthylfor-
 mamide à une température comprise entre la température ordinaire et
 environ 100°C .

On peut transformer un composé de formule (I) où R_1
 30 est un radical carboxy en un composé de formule (I) où R_1 est un
 radical carboxy estérifié, par exemple un radical alcoxycarbonyle
 non substitué ou substitué par un radical dialkylamino inférieur,
 selon des procédés classiques, par exemple par réaction d'un sel
 35 alcalin de l'acide avec un halogénure d'alkyle approprié dans un
 solvant inerte tel que l'acétone, le dioxanne, le diméthylformamide



ou l'hexaméthylphosphorotriamide à une température comprise entre environ 0°C et environ 100°C.

5 Sinon, un composé de formule (I) où R_1 est un radical carboxy, peut être transformé en un composé de formule (I) où R_1 est un radical carboxy estérifié, comme défini ci-dessus, par réaction avec le chlorure de thionyle dans un solvant tel que le dioxanne ou le dichloroéthane à la température de reflux pour obtenir le dérivé chlorocarbonylé correspondant qu'on fait réagir à son tour avec un alcanol approprié dans un solvant tel que le benzène, le toluène, le 10 dioxanne, le dichloroéthane, le chlorure de méthylène ou le chloroforme à une température comprise entre 0°C et environ 50°C.

On peut par exemple étherifier les radicaux hydroxy libres substituant un cycle phényle par réaction avec un halogénure d'alkyle approprié en présence d'une base telle que l'hydroxyde de 15 sodium, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium, la carbonate de potassium, l'hydrure de sodium, l'amidure de sodium, le méthylate de sodium ou l'éthylate de sodium dans un solvant tel que le méthanol l'éthanol, le dioxanne, l'acétone, le diméthylformamide, l'hexaméthylphosphorotriamide, le tétrahydrofuranne ou l'eau ou leurs mélanges, 20 à une température comprise de préférence entre 0°C et environ 150°C.

De plus, on peut transformer des radicaux hydroxy étherifiés en des radicaux hydroxy libres par exemple par traitement avec le chlorhydrate de pyridine ou avec un acide fort tel que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique ou l'acide iodhydrique 25 ou avec un acide de Lewis tel que le trichlorure d'aluminium ou le tribromure de bore.

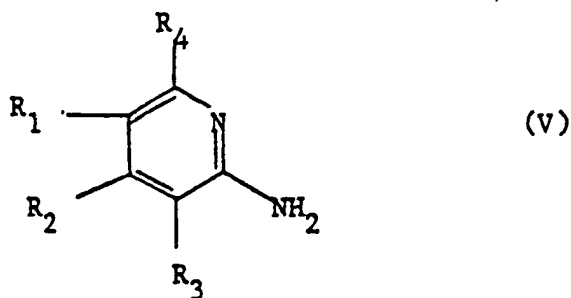
De plus, on peut transformer par exemple un radical hydroxy ou amino libre respectivement en un radical alcanoyloxy en C_2-C_8 ou alcanoylamino en C_2-C_8 selon des procédés classiques bien 30 connus en chimie organique.

Un radical nitro substituant le cycle phényle peut être transformé en un radical amino par traitement par exemple avec le chlorure stanneux dans l'acide chlorhydrique concentré en employant s'il est nécessaire un cosolvant organique tel que l'acide acé- 35 tique, le dioxanne ou le tétrahydrofuranne à une température comprise entre la température ordinaire et environ 100°C.

Egalement, la salification éventuelle d'un composé de formule (I) ainsi que la conversion d'un sel en le composé libre et la séparation d'un mélange d'isomères en les isomères isolés peuvent être effectuées selon des procédés classiques.

5 Par exemple la séparation d'un mélange d'isomères optiques en les isomères isolés peut être effectuée par salification avec une base optiquement active puis cristallisation fractionnée.

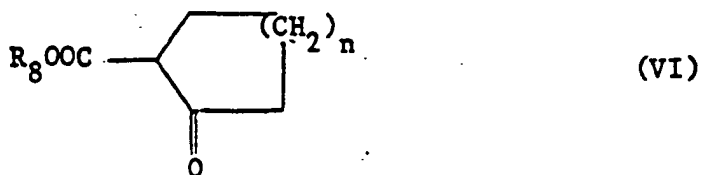
10 On peut par exemple préparer les composés de formule (II) par réaction d'un composé de formule (V)



15

où

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont comme définis ci-dessus, avec un composé de formule (VI)



20

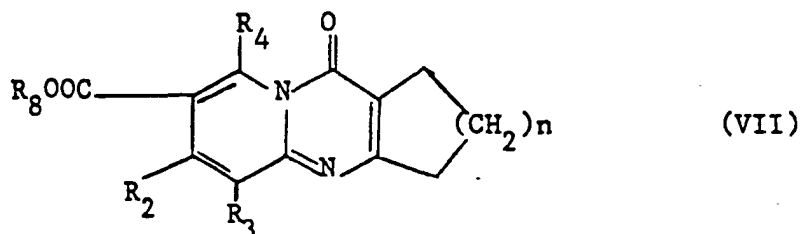
où

25 n et R_8 sont comme définis ci-dessus. On peut par exemple effectuer la réaction entre un composé de formule (V) et un composé de formule (VI) en présence d'un agent de condensation acide tel que l'acide polyphosphorique (on entend par acide polyphosphorique un mélange en poids égaux d' H_3PO_4 à 99 % et de P_2O_5), l'acide sulfurique, l'acide méthanesulfonique ou l'acide p-toluènesulfonique, à une température de 50°C à 150°C ; la réaction peut être effectuée dans un solvant organique tel que le diméthylformamide, le diméthylacétamide, l'acide acétique, l'acide formique, le benzène, le toluène, le xylène, ou l'éther monométhyle de l'éthylèneglycol, mais on opère de préférence en l'absence de solvant.

30

On peut par exemple préparer les composés de formule (IV) par réaction d'un composé de formule (VII)

5

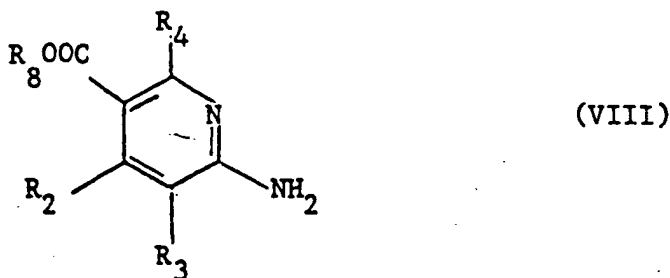


où

10 n , R_2 , R_3 , R_4 et R_8 sont comme définis ci-dessus, et d'un aldéhyde de formule (III) en utilisant les mêmes conditions expérimentales que celles précédemment définies pour la réaction entre un composé de formule (II) et un aldéhyde de formule (III).

On peut par exemple préparer les composés de formule (VII) par réaction d'un composé de formule (VIII)

15



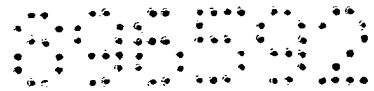
20 où

R_2 , R_3 , R_4 et R_8 sont comme définis ci-dessus, avec un composé de formule (VI) en employant les mêmes conditions expérimentales que celles précédemment définies pour la réaction entre un composé de formule (V) et un composé de formule (VI).

25 Les composés de formule (III), (V), (VI) et (VIII) sont des composés connus et on peut les préparer selon des procédés classiques : dans certains cas ce sont des produits commercialisés.

30 Les composés de l'invention sont utiles pour la prévention et le traitement de toutes les maladies dans lesquelles interviennent des médiateurs inflammatoires et/ou anaphylactiques, par exemple les affections allergiques et les maladies inflammatoires.

35 Donc les composés de l'invention sont utiles dans la prévention et le traitement par exemple de la rhinite allergique, du rhume des foins, de l'urticaire, des dermatites et ils sont en particulier efficaces pour la prévention et le traitement de l'asthme allergique.



De plus, les composés de l'invention sont également utiles pour le traitement par exemple de la polyarthrite rhumatoïde et de l'ostéoarthrose.

L'activité des composés de l'invention ressort par exemple du fait qu'ils sont actifs dans les tests biologiques suivants :

in vitro

1) test de production de la SRS provoquée par l'A 23187 à partir de cellules péritonéales de rats, selon M.K. Bach et J.R. Brashler (J. Immunol., 113, 2040, 1974) ;

2) test de la production de SRS provoquée par un antigène à partir de broyat de poumon de cobaye, selon W.E. Brocklehurst (J. Physiol., 151, 416, 1960) ; et

in vivo

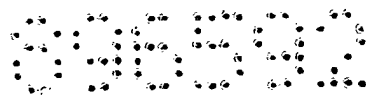
3) test de l'anaphylaxie péritonéale passive à médiation par l'IgG chez le rat selon H.C. Morse, K.J. Bloch et K.F. Austen (Journal Immunology, 101, 658, 1968) ; et

4) test de l'anaphylaxie cutanée passive à médiation par l'IgE chez le rat selon A.M.J.N. Blair (Immunology, 16, 749, 1969).

Les résultats de ces tests biologiques montrent que les composés de l'invention sont actifs par exemple comme inhibiteurs de la libération immunologique de médiateurs, par exemple l'histamine, à partir des mastocytes, et comme inhibiteurs de la production et/ou de la libération des médiateurs anaphylactiques tels que la "slow reacting substance" (SRS) dans le système péritonéal et pulmonaire, sous l'effet d'une provocation par un ionophore ou un antigène.

Comme exemple préféré de composé ayant une activité antiallergique, on peut citer :
l'acide 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylique (code interne FCE 21273).

Le tableau I suivant montre par exemple l'inhibition in vitro obtenue avec le composé FCE 21273 de la production de SRS à partir de cellules péritonéales de rat et de broyat de poumons de cobaye.



TABEAU II

Composé	Activité anti-ulcérogène
5 acide 3-benzylidène-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-10H-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique	DE ₅₀ = 12 mg/kg

10 Le composé étudié a été administré per os une heure avant l'immobilisation.

On utilise pour l'expérience six rats mâles Sprague-Dawley (100-120 g) à jeun depuis 24 heures : on utilise pour l'immobilisation un morceau de grillage fin souple et quatre heures après l'immobilisation, on sacrifie les rats, on prélève les estomacs et on compte les lésions avec un microscope de dissection.

15 Les composés de l'invention possèdent également une activité antisécrétoire comme le montre le fait qu'après administration intraduodénale, ils inhibent de façon efficace la sécrétion gastrique des rats selon la méthode de H. Shay et coll. (Gastroenter., 1945, 43, 5).

20 Un des composés préférés de l'invention ayant une activité antisécrétoire est par exemple l'acide 3-(2-méthylbenzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-10H-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique qui a une DE₂₅ approximative de 10 mg/kg dans le test ci-dessus chez le rat après administration intraduodénale. En raison de leur indice thérapeutique élevé, les composés de l'invention peuvent être utilisés sans danger en médecine. Par exemple la toxicité aiguë approximative (DL₅₀) des composés suivants acide 3-benzylidène-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido-
25 [1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique, acide 3-(2-méthylbenzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-10H-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique et 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
30 [2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, chez la souris, déterminée par administration unique de doses croissantes et mesurée le septième jour après le jour du traitement, est supérieure à 800 mg/kg per os.

Des valeurs analogues de la toxicité ont été établies pour les autres composés de l'invention.

La posologie dépend de l'âge, du poids, de l'état du patient et de la voie d'administration ; par exemple la posologie adoptée pour l'administration orale à l'homme adulte peut être comprise entre environ 50 et environ 200 mg par dose une à cinq fois par jour. L'invention comprend des compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention en association avec un excipient (qui peut être un support ou un diluant) acceptable en pharmacie.

Les compositions pharmaceutiques contenant les composés de l'invention sont généralement préparées selon des procédés classiques et on les administre sous une forme pharmaceutique appropriée par exemple sous forme de solutions ou suspensions aqueuses ou huileuses, d'aérosols et de poudres, de comprimés, de pilules, de capsules de gélatine, de sirop, de gouttes, de suppositoires ou de crème ou de lotions pour l'usage local.

Donc, pour l'administration orale, les compositions pharmaceutiques contenant les composés de l'invention sont de préférence des comprimés, des pilules ou des capsules de gélatine qui contiennent la substance active avec des diluants tels que le lactose, le dextrose, le saccharose, la mannitol, le sorbitol, la cellulose ; des lubrifiants, par exemple la silice, le talc, l'acide stéarique, le stéarate de magnésium ou de calcium et/ou des polyéthylèneglycols ; ou qui peuvent également contenir des liants tels que des amidons, la gélatine, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, la gomme arabique, la gomme adragante, la polyvinylpyrrolidone ; des agents de désintégration tels que des amidons, l'acide alginique, des alginates, le glycolate d'amidon sodique ; des mélanges effervescents ; des colorants ; des édulcorants ; des agents mouillants tels que la lécithine, les polysorbates et les laurylsulfates ; et en général des substances non toxiques et sans activité pharmacologique utilisées dans les compositions pharmaceutiques.

Ces préparations pharmaceutiques peuvent être fabriquées de façon connues, par exemple par mélange, granulation, façonnage en comprimés, dragéification ou revêtement avec une pellicule.

Pour le traitement de l'asthme allergique, on administre également les composés de l'invention par inhalation. Les compositions appropriées à cet emploi peuvent être constituées d'une suspension ou d'une solution de l'ingrédient actif, de préférence sous forme d'un sel tel que le sel de sodium ou le sel de triéthanolamine ou de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane, dans l'eau, pour l'administration avec un nébuliseur classique.

Sinon les compositions peuvent être constituées d'une suspension ou d'une solution de l'ingrédient actif dans un propulseur liquifié classique tel que le dichlorodifluorométhane ou le dichlorotétrafluoroéthane pour l'administration au moyen d'un récipient sous pression, par exemple d'un distributeur d'aérosol. Lorsque le médicament n'est pas soluble dans le propulseur, il peut être nécessaire d'ajouter à la composition un cosolvant tel que l'éthanol, le dipropylèneglycol, le myristate d'isopropyle et/ou un agent tensio-actif pour mettre le médicament en suspension dans le milieu propulsif et de tels agents tensio-actifs peuvent être l'un quelconque de ceux couramment utilisés à cet effet tels que les agents tensio-actifs non ioniques, par exemple la lécithine.

Les composés de l'invention peuvent également être administrés sous forme de poudres au moyen d'un insufflateur approprié et dans ce cas des poudres fines des ingrédients actifs peuvent être mélangées avec une matière diluante telle que le lactose.

De plus les composés de l'invention peuvent également être administrés par injection intradermique ou intraveineuse de façon classique.

En plus de l'administration interne, les composés de l'invention peuvent être utiles dans des compositions pour l'application locale telles que des crèmes, des lotions ou des pâtes pour l'emploi dans des traitements dermatologiques.

Pour ces compositions les ingrédients actifs peuvent être mélangés avec des excipients oléagineux ou émulsifiants classiques.

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

EXEMPLE 1

On fait réagir 3,8 g de 2-amino-5-chloro-pyridine avec 9,2 g de 2-oxo-cyclopentanecarboxylate d'éthyle en présence d'acide polyphosphorique (38 g, obtenu à partir de 18,1 g de P₂O₅ et 19,9 g d'H₃PO₄ à 99 %) sous agitation à 100°C pendant 1 h. Après refroidissement, on dilue le mélange réactionnel avec de l'eau glacée et on neutralise à pH 6 en utilisant de l'hydroxyde de sodium à 35 %.

On filtre le précipité et on le cristallise avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir 3,5 g de 7-chloro-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 146-147°C, qu'on fait réagir avec 6,7 g de benzaldéhyde dans 140 ml de méthanol en présence de 3,38 g de méthylate de sodium en agitant à la température de reflux pendant 68 h.

Après refroidissement, on sépare le précipité par filtration, on lave avec de l'eau jusqu'à neutralité et on cristallise dans un mélange de chlorure de méthylène/acétone pour obtenir 3,12 g de 3-benzylidène-7-chloro-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 212-213°C.

RMN (CF₃COOD) δ ppm : 3,40 (s large) (4H, protons cyclopropane C-1 et C-2), 7,39 (m) (6H, protons phényle et méthine), 8,27 (d) (1H, proton C-5), 8,50 (d.d) (1H, proton C-6), 9,47 (d) (1H, proton C-8).

En opérant de façon analogue à partir des 2-amino-pyridines halogénées appropriées, on prépare les composés suivants :

- 3-benzylidène-7-bromo-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10, one, F. 225-226°C,
- 3-benzylidène-5,7-dichloro-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 248-250°C et
- 3-benzylidène-5,7-dibromo-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one.

EXEMPLE 2

On fait réagir 4 g de 7-chloro-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one (préparée selon l'exemple 1) avec 8,87 g de 3,4,5-triméthoxy-benzaldéhyde dans 160 ml de méthanol en présence de 1,65 g de méthylate de sodium à la température de reflux pendant 140 h. Après refroidissement, on sépare

le précipité par filtration, on lave à l'eau jusqu'à neutralité et on cristallise dans un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol pour obtenir 4,4 g de 7-chloro-3-(3,4,5-triméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 222-223°C.

RMN (CDCl₃) δ ppm : 3,13 (s large) (4H, protons cyclopentane), 3,95 (s large) (9H, -OCH₃), 6,82 (s) (2H, protons phényle), 7,42 (s large) (1H, =CH-), 7,58 (d) (2H, protons C-5 et C-6), 9,02 (t) (1H, proton C-8).

10 En opérant de façon analogue, on prépare les composés suivants :

7-chloro-3-(2-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 236-237°C,

15 7-chloro-3-(3-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 206-207°C,

7-chloro-3-(4-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 257-258°C,

7-chloro-3-(2,3-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 243-245°C,

20 7-chloro-3-(2,5-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,

7-chloro-3-(3,4-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,

25 7-chloro-3-(3,4-méthylènedioxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,

7-chloro-3-(2,3,4-triméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 222-224°C,

7-chloro-3-(2-méthyl-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 261-262°C,

30 7-chloro-3-(4-méthyl-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 235-237°C,

7-chloro-3-(2-méthoxy-3-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,

35 7-chloro-3-(2-éthoxy-3-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,

7-bromo-3-(2,3-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,

7-chloro-3-(2,3-diéthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclo-
 penta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
 5,7-dichloro-3-(2-méthoxy-3-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-
 cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
 5 5,7-dichloro-3-(2-éthoxy-3-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-
 cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
 5,7-dichloro-3-(2,3-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-
 cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one et
 7-chloro-3-(2,4-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta-
 10 [d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one.

EXEMPLE 3

On fait réagir 3,5 g de 7-chloro-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one préparée selon l'exemple 1 avec 3,4 g de 2-chlorobenzaldéhyde dans 150 ml de méthanol en présence de 1,73 g de méthylate de sodium en agitant à la
 15 température de reflux pendant 36 h.

Après refroidissement, on sépare le précipité par filtration, on lave avec de l'eau jusqu'à neutralité et on cristallise dans le chloroforme pour obtenir 3 g de 7-chloro-3-(2-chloro-
 20 benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 249-250°C.

RMN (CF_3COOD) δ ppm : 3,34 (s) (4H, protons C-1 et C-2), 7,45 (m) (3H, protons phényle 3, 4 et 5), 7,70 (m) (1H, proton phényle 6), 7,91 (m) (1H, =CH-), 8,25 (d) (1H, proton C-5), 8,50 (d.d) (1H, proton C-6), 9,48 (d) (1H, proton C-8).
 25

En opérant de façon analogue par réaction de 1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidines halogénées appropriées avec des benzaldéhydes substitués appropriés, on prépare les composés suivants :

30 7-chloro-3-(3-chloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 270-272°C,
 7-chloro-3-(4-chloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 253-256°C.

- 7-chloro-3-(2,6-dichloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta-
[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 234-236°C,
- 7-chloro-3-(2,4-dichloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta-
[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 298-300°C,
- 5 7-chloro-3-(3,4-dichloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta-
[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 279-280°C,
- 7-bromo-3-(2-chloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]-
pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
- 7-bromo-3-(3-chloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]-
10 pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
- 7-bromo-3-(4-chloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]-
pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
- 7-bromo-3-(2,6-dichloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta-
[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 233-234°C,
- 15 7-bromo-3-(2,4-dichloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta-
[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
- 5,7-dichloro-3-(2,6-dichloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclo-
penta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 164-166°C,
- 5,7-dichloro-3-(2-chloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta-
20 [d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
- 5,7-dichloro-3-(3-chloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta-
[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
- 5,7-dichloro-3-(4-chloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta-
[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
- 25 7-chloro-3-(4-fluoro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]-
pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
- 7-bromo-3-(4-fluoro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]-
pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
- 5,7-dichloro-3-(4-fluoro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta-
30 [d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
- 5,7-dibromo-3-(4-fluoro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]-
pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
- 7-chloro-3-(4-N,N-diméthylamino-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-cyclo-
penta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
- 35 7-bromo-3-(4-N,N-diméthylamino-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-
cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, et
- 5,7-dichloro-3-(4-N,N-diméthylamino-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-
cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one.

EXEMPLE 4

On fait réagir 3,3 g de 1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylate de méthyle, F. 153-154°C, avec 5,52 g de 3-méthoxybenzaldéhyde dans 145 ml de méthanol en présence de 2,97 g de méthylate de sodium en agitant à la température de reflux pendant 144 h. Après refroidissement, on sépare le précipité par filtration et on traite avec de l'acide formique, puis avec de l'eau : on récupère le composé brut par filtration, on le lave avec de l'eau jusqu'à neutralité et on cristallise dans un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol pour obtenir 2,73 g d'acide 3-(3-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique, F. 310-312°C.

RMN (CF₃COOD) δ ppm : 3,42 (large) (4H, protons cyclopentane), 4,11 (s) (3H, OCH₃), 7,2-7,6 (m) (4H, protons phényle), 7,61 (large) (1H, =CH-), 8,41 (d) (1H, proton C-5), 9,11 (d.d) (1H, proton C-6), 10,20 (d) (1H, proton C-8).

En opérant de façon analogue, on prépare les composés suivants :

- 20 acide 3-(2-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique, F. 322-324°C,
- acide 3-(4-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique, F. 368-370°C,
- acide 3-(2-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
- 25 acide 3-(2,3-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique, F. 309-311°C,
- acide 3-(3-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique, F. 328-332°C,
- 30 acide 3-(2,5-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique et
- acide 3-(3,4-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique.

EXEMPLE 5

35 On fait réagir 5 g de 1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylate de méthyle,

F. 153-154°C, dans 300 ml de méthanol contenant 6,45 g de méthylate de sodium avec 10,9 g de benzaldéhyde, en agitant à la température de reflux pendant 96 h. Après refroidissement et concentration sous vide à un faible volume, on sépare le précipité par filtration et
 5 on le traite avec de l'acide acétique puis avec de l'eau ; on récupère le produit brut par filtration, on lave à l'eau jusqu'à neutralité et on cristallise dans un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol puis dans le dioxanne pour obtenir 3,25 g d'acide 3-benzylidène-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-
 10 carboxylique, F. 309-310°C.

RMN (CF₃COOD) δ ppm : 3,44 (m) (4H, protons cyclopentane), 7,68 (m) (6H, protons =CH- et phényle), 8,44 (d) (1H, proton C-5), 9,15 (d.d) (1H, proton C-6), 10,23 (d) (1H, proton C-8).

En opérant de façon analogue, on prépare les
 15 composés suivants :

acide 3-(3-méthyl-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta-
 [d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
 acide 3-(4-méthyl-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta-
 [d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
 20 acide 3-(2,5-diméthyl-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclo-
 penta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
 acide 3-(2,4-diméthyl-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclo-
 penta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
 acide 3-(4-fluoro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]-
 25 pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
 acide 3-(3-chloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]-
 pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique, F. 318-320°C,
 acide 3-(2-méthyl-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta-
 [d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique, F. 300-302°C,
 30 acide 3-(2,6-dichloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclo-
 penta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique, F. 292-295°C,
 acide 3-(2,4-dichloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclo-
 penta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
 acide 3-(3,4-dichloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclo-
 35 penta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
 acide 3-(4-N,N-diméthylamino-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-
 cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique, F. 330-340°C,
 décomposition, et

acide 3-(2-chloro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta-
[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique.

EXEMPLE 6

On fait réagir 3,12 g d'acide 1,2,3,10-tétrahydro-
5 10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique dans
55 ml de méthanol contenant 2,9 g de méthylate de sodium avec 4,86 g
de 2-méthylbenzaldéhyde sous agitation à la température de reflux
pendant 144 h. Après refroidissement et concentration sous vide à
un faible volume, on sépare le précipité par filtration et on
10 traite avec de l'acide acétique puis avec de l'eau ; on récupère
le composé brut par filtration, on lave à l'eau jusqu'à neutralité
et on cristallise dans un mélange de chlorure de méthylène et de
méthanol puis dans le dioxanne pour obtenir 1,9 g d'acide 3-(2-
méthyl-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyri-
15 do[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique, F. 300-302°C.

RMN (CF₃COOD) δ ppm : 2,49 (s) (3H, -CH₃), 3,36 (s) (4H, protons
cyclopentane), 7,42 (m) (3H, protons phényle), 7,64 (m) (1H, proton
phényle), 7,81 (s large) (1H, =CH-), 8,40 (d) (1H, proton C-5),
9,11 (d.d) (1H, proton C-6), 10,23 (d) (1H, proton C-8).

20 En opérant de façon analogue, on prépare les
composés suivants :

acide 3-(4-étoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta-
[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
acide 3-(3,4-méthylènedioxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-
25 cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique et
acide 3-(2,3,4-triméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-
cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique.

EXEMPLE 7

On chauffe 2,7 g d'acide 3-(3-étoxy-benzylidène)-1,2-
30 3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxy-
lique, préparé selon l'exemple 4, avec 54 ml d'acide chlorhydrique à
37 % dans 54 ml d'acide acétique en agitant à la température de
reflux pendant 20 h. Après refroidissement, on sépare le précipité
par filtration, on lave à l'eau puis on traite avec de l'acétate de
35 sodium aqueux sous agitation : par filtration et cristallisation du
précipité dans le diméthylformamide, on obtient 1,85 g d'acide 3-(3-
hydroxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido-

[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique, F. >320°C.

EXEMPLE 8

On fait réagir 5 g de 7-méthyl-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one avec 13,2 g de benzal-
 5 déhyde dans 200 ml de méthanol en présence de 6,8 g de méthylate de sodium à la température de reflux pendant 96 h. Après refroidissement et concentration sous vide à un faible volume, on filtre le précipité et on le lave avec de l'eau jusqu'à neutralité ; par cristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol, on obtient
 10 la 3-benzylidène-7-méthyl-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 197-199°C.

RMN (CDCl₃) δ ppm : 2,45 (s) (3H, CH₃), 3,10 (s large) (4H, protons C-1 et C-2), 7,2-7,7 (m) (8H, protons =CH-, C-5, C-6 et phényle), 8,80 (s large) (1H, proton C-8).

15 En opérant de façon analogue, on prépare les composés suivants :

- 3-(3-méthoxy-benzylidène)-7-méthyl-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
- 3-(2-méthoxy-benzylidène)-7-méthyl-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
- 20 3-(4-méthoxy-benzylidène)-7-méthyl-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
- 3-(2,6-dichloro-benzylidène)-7-méthyl-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 210-211°C,
- 25 3-(2-méthyl-benzylidène)-7-méthyl-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
- 3-(3-méthyl-benzylidène)-7-méthyl-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one et
- 3-(4-méthyl-benzylidène)-7-méthyl-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one.
- 30

EXEMPLE 9

On fait réagir 4 g de 5-méthoxy-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 212-214°C, avec 8 g de benzaldéhyde dans 150 ml de méthanol en présence de 4 g de méthylate
 35 de sodium à la température de reflux pendant 150 h. Après refroidissement et concentration sous vide à un faible volume, on filtre le précipité et on le lave avec de l'eau jusqu'à neutralité : par cris-

tallisation dans le dioxanne, on obtient 2,5 g de 3-benzylidène-5-méthoxy-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 229-230°C.

RMN (DMSO d6) δ ppm : 3,26 (s large) (4H, protons C-1 et C-2),
 5 4,20 (s) (3H, OCH₃), 7,5-7,9 (m) (8H, protons =CH, C-6, C-7 et phényle),
 8,90 (d.d) (1H, proton C-8).

En opérant de façon analogue, on prépare les composés suivants :

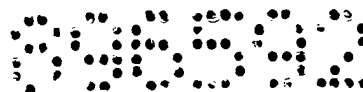
3-(2-chlorobenzylidène)-5-méthoxy-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]-
 10 pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one et

3-(2,6-dichlorobenzylidène)-5-méthoxy-1,2,3,10-tétrahydro-cyclo-
 penta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one, F. 247-248°C.

EXEMPLE 10

On fait réagir 1,8 g d'iodure de triméthyl-sulfoxonium
 15 avec 0,39 g d'hydrure de sodium à 50 % dans 30 ml de diméthylforma-
 mide en agitant à la température ordinaire pendant 60 min puis on
 ajoute une solution de 2,49 g de 3-benzylidène-1,2,3,10-tétrahydro-
 10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylate de méthyle,
 F. 248-250°C, dans 30 ml de diméthylformamide. On laisse le mélange
 20 réagir à la température ordinaire pendant 1 h puis on le dilue avec
 de l'eau glacée et on neutralise avec de l'acide acétique. On sépare
 le précipité par filtration et on lave à l'eau pour obtenir 2,55 g
 de 3-benzylidène-7,8-méthylène-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclo-
 penta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylate de méthyle, F. 185-187°C,
 25 qu'on traite avec 90 ml d'hydroxyde de potassium à 0,5 % en solution
 dans l'éthanol à 95 % à la température de reflux pendant 15 min.
 Après refroidissement, on acidifie le mélange réactionnel avec de
 l'acide acétique et on dilue avec de l'eau : on sépare le préci-
 pité par filtration, on lave à l'eau jusqu'à neutralité et on
 30 cristallise dans un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol
 pour obtenir 1,8 g d'acide 3-benzylidène-7,8-méthylène-1,2,3,10-
 tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxy-
 lique, F. 230-240°C, décomposition.

RMN (CF₃COOD) δ ppm : 1,19 (t) (1H, proton 7,8-méthylène), 2,91 (d.d)
 35 (1H, proton 7,8-méthylène), 3,32 (s large) (4H, protons cyclopentane),
 3,51 (d.d) (1H, proton C-8), 7,01 (d) (1H, proton C-5), 7,45 (m)



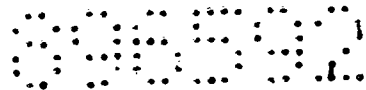
(1H, =CH-), 7,58 (s large) (5H, protons phényle), 8,26 (d) (1H, proton C-6).

En opérant de façon analogue, on prépare les composés suivants :

acide 3-(2-méthyl-benzylidène)-7,8-méthylène-1,2,3,10-tétrahydro-10-
5 oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique, F. 254-256°C,
acide 3-(2-méthoxy-benzylidène)-7,8-méthylène-1,2,3,10-tétrahydro-
10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
acide 3-(3-méthoxy-benzylidène)-7,8-méthylène-1,2,3,10-tétrahydro-10-
oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
10 acide 3-(4-méthoxy-benzylidène)-7,8-méthylène-1,2,3,10-tétrahydro-10-
cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
acide 3-(2,3-diméthoxy-benzylidène)-7,8-méthylène-1,2,3,10-tétrahydro-
10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
acide 3-(4-fluoro-benzylidène)-7,8-méthylène-1,2,3,10-tétrahydro-10-
15 oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
acide 3-(3-méthyl-benzylidène)-7,8-méthylène-1,2,3,10-tétrahydro-10-
oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
acide 3-(4-méthyl-benzylidène)-7,8-méthylène-1,2,3,10-tétrahydro-10-
oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique et
20 acide 3-(2-éthoxy-benzylidène)-7,8-méthylène-1,2,3,10-tétrahydro-10-
oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique.

EXEMPLE 11

On met en suspension 3,2 g d'acide 3-benzylidène-
1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-
25 carboxylique dans 70 ml de dioxanne et 30 ml de tétrahydrofyranne et
on fait réagir avec 4,55 g de chlorocarbonate d'éthyle en présence
de 4,05 g de triéthylamine en agitant à 15°C pendant 2 h. On traite
ensuite le mélange réactionnel avec 200 ml de dioxanne saturé d'ammoniac
gazeux pendant 30 min sous agitation. Après dilution avec de l'eau
30 glacée et neutralisation avec de l'acide chlorhydrique, on sépare le
précipité par filtration et on le purifie par lavage avec du diméthyl-
formamide pour obtenir 2,52 g de 3-benzylidène-1,2,3-10-tétrahydro-10-
oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxamide, F. 350-357°C.
RMN (CF₃COOD) δ ppm : 3,40 (s large) (4H, protons C-1 et C-2), 7,60 (m)
35 (6H, protons =CH- et phényle), 8,42 (d) (1H, proton C-5), 9,03 (d.d)
(1H, proton C-6), 10,09 (d) (1H, proton C-8).



3-(2-méthyl-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]-
pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylate d'éthyle.

EXEMPLE 14

On traite l'acide 3-benzylidène-1,2,3,10-tétrahydro-
5 10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique avec la
quantité stoechiométrique de méthylate de sodium dans le méthanol
à 60°C pendant 10 min.

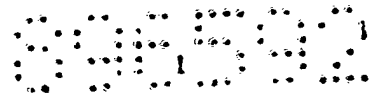
Après concentration sous vide à un faible volume,
on sépare le précipité par filtration et on le lave avec une petite
10 quantité de méthanol froid puis d'hexane : on obtient le 3-benzylidène-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylate de sodium, F.>300°C.

En opérant de façon analogue, on prépare les
composés suivants :

15 3-(2-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]-
pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylate de sodium,
3-(3-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]-
pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylate de sodium,
3-(4-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro -10-oxo-cyclopenta[d]-
20 pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylate de sodium,
3-(4-fluoro-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]-
pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylate de sodium,
3-benzylidène-7,8-méthylène-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]-
pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylate de sodium,
25 3-(2-méthyl-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]-
pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylate de sodium et
3-(2,3-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]-
pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylate de sodium.

EXEMPLE 15

30 On fait réagir 9 g de 1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de méthyle, F. 123-124°C,
avec 11 g de benzaldéhyde dans 250 ml de méthanol en présence de
7,3 g de méthylate de sodium sous agitation à la température de
reflux pendant 140 h. Après refroidissement, on concentre la solu-
35 tion sous vide à un faible volume : on sépare le précipité par filtra-
tion et on lave avec un peu de méthanol puis on dissout dans l'eau.



L'acidification avec l'acide acétique forme un précipité qu'on sépare par filtration, qu'on lave à l'eau et qu'on dissout dans l'acétone : par traitement avec une quantité stoechiométrique d'acide chlorhydrique à 37 %, on forme le chlorhydrate de
5 l'acide 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylique peu soluble, F. > 300°C, qu'on récupère par filtration et qu'on lave abondamment avec de l'acétone.

On traite avec du carbonate de potassium aqueux pour obtenir le composé libre qu'on cristallise avec un mélange de
10 chlorure de méthylène et de méthanol pour obtenir 2,9 g d'acide 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 261-263°C.

RMN (CF₃COOD) δ ppm : 2,10 (m) (2H, protons C-2), 3,06 (m) (4H, protons C-1 et C-3), 7,55 (s large) (5H, protons phényle), 7,76 (s
15 large) (1H, =CH-), 8,39 (d) (1H, proton C-6), 9,06 (dd) (1H, proton C-7), 10,13 (d) (1H, proton C-9).

EXEMPLE 16

On fait réagir 2,5 g de 1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de méthyle avec 2,6 g de
20 2-méthoxy-benzaldéhyde dans 75 ml de tert-butanol en présence de 4,3 g de tert-butylate de potassium sous agitation à la température de reflux pendant 8 h. Après refroidissement, on concentre la solution sous vide à un faible volume, on sépare le précipité par filtration, on le lave avec un peu de méthanol puis on le dissout dans
25 de l'eau contenant du bicarbonate de sodium : on acidifie la solution à pH 4 avec de l'acide chlorhydrique à 23 % et on sépare par filtration le précipité qu'on lave à l'eau jusqu'à neutralité. Par cristallisation dans l'acétone, on obtient 1,1 g d'acide 4-(2-méthoxybenzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-
30 carboxylique, F. 300°C (décomposition).

RMN (CDCl₃-CF₃COOD) δ ppm : 1,93 (m) (2H, protons C-2), 2,84 (m) (4H, protons C-1 et C-3), 3,81 (s) (3H, -OCH₃), 6,80-7,50 (m) (4H, protons phényle), 7,70 (s large) (1H, =CH-), 8,17 (d) (1H, proton C-6), 8,69 (dd) (1H, proton C-7), 9,73 (d) (1H, proton C-9).

EXEMPLE 17

En opérant selon les exemples 15 et 16, on prépare les composés suivants :

- acide 4-(3-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
 5 [2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 281-284°C,
 acide 4-(4-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
 [2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 acide 4-(2-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
 [2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 295-300°C, décomposition,
 10 acide 4-(3-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
 [2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 239-243°C,
 acide 4-(4-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
 [2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 263-267°C,
 acide 4-(2-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
 15 [2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 269-271°C,
 acide 4-(3-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
 [2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 257-260°C,
 acide 4-(4-éthoxybenzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
 [2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 285-288°C,
 20 acide 4-(2,5-diméthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
 pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 225-227°C,
 acide 4-(2,3-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
 pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 280-285°C, décomposition,
 acide 4-(2,5-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
 25 pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 265-268°C,
 acide 4-(3,4-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
 pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 266-268°C,
 acide 4-(3,4-méthylènedioxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
 pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 294-297°C,
 30 acide 4-(4-fluoro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
 [2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 270-274°C,
 acide 4-(2-chloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
 [2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 245-247°C,
 acide 4-(3-chloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
 35 [2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 285-293°C,

- acide 4-(4-chloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 320-327°C,
- acide 4-(2-méthoxy-3-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-
11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 210-212°C,
- 5 acide 4-(2-thiénylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-
quinazoline-8-carboxylique, F. 296-299°C,
- acide 4-[(2-pyridyl)-méthylène]-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-[(3-pyridyl)-méthylène]-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
10 [2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-[(4-pyridyl)-méthylène]-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(2-furfurylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-
quinazoline-8-carboxylique,
- 15 acide 4-(2,4-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(3,5-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(2-éthoxy-3-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
20 pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(2,3,4-triméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 225-230°C, décomposition,
- acide 4-(3,4,5-triméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 259-261°C, décomposition,
- 25 acide 4-(2,4,5-triméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(3-hydroxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(4-hydroxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
30 [2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(2-nitro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(3-nitro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- 35 acide 4-(4-nitro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,

- acide 4-(4-diméthylamino-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 262-267°C,
 acide 4-(2,6-dichloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 320-330°C, décomposition,
 5 acide 4-(3,4-dichloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 285-290°C, décomposition,
 acide 4-(2,4-dichloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, F. 260-265°C, décomposition,
 10 acide 4-(2,4-diméthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 acide 4-(2-isopropoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 acide 4-(3-isopropoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 15 acide 4-(4-isopropoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 acide 4-(2-propoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 acide 4-(3-propoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique et
 20 acide 4-(4-propoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique.

EXEMPLE 18

En opérant selon l'exemple 15 à partir du 1,2,3,10-tétrahydro-11-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylate de méthyle et en utilisant les aldéhydes hétérocycliques appropriés, on prépare les composés suivants :

- acide 3-(2-phénylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique, F. 325-327°C,
 30 acide 3-[(2-pyridyl)-méthylène]-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
 acide 3-[(3-pyridyl)-méthylène]-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
 acide 3-[(4-pyridyl)-méthylène]-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique et
 35 acide 3-(2-furfurylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique.

EXEMPLE 19

En opérant selon les exemples 15 et 16 à partir des 1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-ones convenablement substituées, on prépare les composés suivants :

- 5 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one, 4-(2-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one, F. 130-131°C,
4-(2-chloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one, F. 145-146°C,
- 10 4-benzylidène-8-chloro-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one,
8-chloro-4-(2-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one, F. 189-190°C,
8-chloro-4-[(3-pyridyl)-méthylène]-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido-
- 15 [2,1-b]quinazoline-11-one, F. 201-202°C,
4-benzylidène-8-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one,
4-benzylidène-7-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one,
- 20 4-(2-méthoxy-benzylidène)-8-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one,
4-(3-méthoxy-benzylidène)-8-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one,
4-(2,6-dichloro-benzylidène)-8-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido-
- 25 [2,1-b]quinazoline-11-one,
4-(4-méthoxy-benzylidène)-8-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one,
4-(2,3-diméthoxy-benzylidène)-8-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one,
- 30 4-(2,5-diméthoxy-benzylidène)-8-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one,
4-(2-méthoxy-3-éthoxy-benzylidène)-8-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one,
4-(2,5-diméthyl-benzylidène)-8-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido-
- 35 [2,1-b]quinazoline-11-one,
8-méthyl-4-(2-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one,

SECRET

- 8-méthyl-4-(3-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-11-one,
- 8-méthyl-4-(4-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-11-one,
- 5 8-méthyl-4-(2-thénylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one,
- 8-méthyl-4-[(2-pyridyl)-méthylène]-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one,
- 8-méthyl-4-[(3-pyridyl)-méthylène]-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido-
- 10 [2,1-b]quinazoline-11-one, et
- 8-méthyl-4-[(4-pyridyl)-méthylène]-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one

EXEMPLE 20

On fait réagir 1 g d'acide 4-benzylidène-1,2,3,4-tetra-

15 hydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique avec 1,25 g d'iodure de méthyle et 1,15 g de carbonate de potassium anhydre dans 40 ml de diméthylformamide sous agitation à la température ordinaire pendant 24 h. On dilue avec de l'eau glacée pour obtenir un précipité qu'on sépare par filtration et qu'on lave à l'eau

20 jusqu'à neutralité : on obtient 0,9 g de 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de méthyle, F. 166-168°C.

En opérant de façon analogue, on prépare les composés suivants :

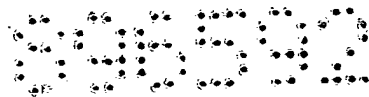
- 25 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate d'éthyle,
- 4-(2-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylate de méthyle,
- 4-(3-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-
- 30 quinazoline-8-carboxylate de méthyle,
- 4-(4-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylate de méthyle,
- 4-(2-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylate de méthyle,
- 35 4-(3-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylate de méthyle et
- 4-(4-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylate de méthyle.

EXEMPLE 21

On fait réagir 1,8 g d'iodure de triméthylsulfoxonium avec 0,39 g d'hydrure de sodium à 50 % dans 20 ml de diméthylformamide sous agitation à la température ordinaire pendant 60 min, puis
 5 on ajoute une solution de 2,7 g de 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de méthyle dans 30 ml de diméthylformamide. On laisse le mélange réagir à la température ordinaire pendant 1 h puis on le dilue avec de l'eau glacée et on neutralise avec de l'acide acétique. On sépare le précipité
 10 par filtration et on lave à l'eau pour obtenir 2,25 g de 4-benzylidène-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de méthyle, F. 228-230°C, qu'on traite avec 80 ml d'une solution à 0,5 % d'hydroxyde de potassium dans de l'éthanol à 95 % à la température de reflux pendant 15 min. Après refroidissement,
 15 on acidifie le mélange réactionnel avec de l'acide acétique et on dilue avec de l'eau : on sépare le précipité par filtration, on lave à l'eau jusqu'à neutralité et on cristallise avec un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol pour obtenir 1,3 g d'acide 4-benzylidène-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-
 20 quinazoline-8-carboxylique, F. 240-243°C.

En opérant de façon analogue, on prépare les composés suivants :

- acide 4-(2-méthyl-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- 25 acide 4-(3-méthyl-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(4-méthyl-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(2-méthoxy-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- 30 acide 4-(3-méthoxy-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(4-méthoxy-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- 35 acide 4-(2-éthoxy-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(3-éthoxy-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,



- acide 4-(4-éthoxy-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(2,5-diméthyl-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- 5 acide 4-(2,3-diméthoxy-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(2,5-diméthoxy-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(3,4-diméthoxy-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- 10 acide 4-(2,3,4-triméthoxy-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(3,4,5-triméthoxy-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- 15 acide 4-(3,4-méthylènedioxy-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(4-fluoro-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(2-chloro-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- 20 acide 4-(3-chloro-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(4-chloro-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- 25 acide 4-(2,6-dichloro-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(3,4-dichloro-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(2-méthoxy-3-éthoxy-benzylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- 30 acide 4-(2-thénylidène)-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-[(2-pyridyl)-méthylène]-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- 35 acide 4-[3-pyridyl)-méthylène]-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique et

acide 4-[(4-pyridyl)-méthylène]-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique.

EXEMPLE 22

On fait réagir 0,5 g d'acide 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique avec 0,25 g de chlorure de thionyle dans 250 ml de dioxanne à la température de reflux pendant 2 h. Après refroidissement, on évapore le mélange réactionnel à sec sous vide et on dissout le résidu dans 70 ml de dioxanne puis on fait réagir avec 3,5 g de 2-(N,N-diéthylamino)-éthanol sous agitation à la température ordinaire pendant 20 h.

On concentre le mélange réactionnel sous vide à un faible volume puis on dilue avec de l'eau glacée : on extrait le précipité avec du chloroforme et on évapore la solution organique à sec sous vide.

Par cristallisation du résidu avec un mélange de chlorure de méthylène et d'éther isopropylique, on obtient 2,9 g de 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle, F. 95-97°C.

RMN (CDCl₃) δ ppm : 1,08 (t) (6H, -CH₂-CH₃), 1,84 (m) (2H, protons C-2), 2,62 (q) (4H, -CH₂-CH₃), 2,85 (m) (6H, protons C-1 et C-3, -COOCH₂CH₂-N<), 4,41 (t) (2H, -COOCH₂CH₂-N<), 7,35 (m) (5H, protons phényle), 7,48 (d) (1H, proton C-6), 7,98 (dd) (1H, proton C-7), 8,12 (s large) (1H, =CH-), 9,50 (d) (1H, proton C-9).

En opérant de façon analogue, on prépare les composés suivants :

4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diméthylamino)-éthyle,
 4-(2-thénylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
 4-[(2-pyridyl)-méthylène]-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
 4-[(3-pyridyl)-méthylène]-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
 4-(2-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,

- 4-(3-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
- 4-(4-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
- 5 4-(2-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
- 4-(3-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
- 4-(4-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
- 10 4-(2-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
- 4-(3-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
- 15 4-(4-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
- 4-(2,5-diméthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
- 4-(2,3-diméthoxybenzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)éthyle,
- 20 4-(2,5-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
- 4-(3,4-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
- 25 4-(2-méthoxy-3-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
- 4-(2-chloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
- 4-(3-chloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
- 30 4-(4-chloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
- 4-(2,6-dichloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
- 35 4-(3,4-dichloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle et

4-(2,4-dichloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle.

EXEMPLE 23

On fait réagir 3,23 g de 4-(4-nitro-benzylidène)-
5 1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate
de méthyle avec 17 g de chlorure stannique dihydraté dans 12,5 ml
d'acide chlorhydrique à 37 % et 40 ml d'acide acétique sous agi-
tation à 60°C pendant 2 h. Après refroidissement, on sépare par
filtration le précipité constitué de 4-(4-amino-benzylidène)-1,2,3,4-
10 tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de
méthyle et on le lave avec de l'eau puis on le dissout dans 60 ml
de diméthylformamide et on traite avec 15 ml d'hydroxyde de sodium 2N
à la température ordinaire pendant 3 h. Après acidification avec de
l'acide acétique et dilution avec de l'eau glacée, on sépare par
15 filtration le précipité formé et on le lave avec de l'eau : par
cristallisation dans le diméthylformamide, on obtient 2,1 g d'acide
4-(4-amino-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-
quinazoline-8-carboxylique.

En opérant de façon analogue, on prépare les
20 composés suivants :
acide 4-(3-amino-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(2-amino-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique et
25 4-(4-amino-benzylidène)-8-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]-
quinazoline-11-one.

EXEMPLE 24

On fait réagir 1 g d'acide 4-(4-amino-benzylidène)-
1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique
30 dans 40 ml de diméthylformamide avec 4 ml d'anhydride acétique en
présence de 8 ml de pyridine à 60°C pendant 7 h. Après refroidis-
sment et dilution avec de l'eau glacée, on sépare le précipité par
filtration et on le lave avec de l'eau : par cristallisation à partir
d'un mélange de diméthylformamide et d'éthanol, on obtient 0,7 g
35 d'acide 4-(4-acétylamino-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique.

En opérant de façon analogue, on prépare les composés suivants :

- acide 4-(3-acétylamino-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
5 acide 4-(2-acétylamino-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(4-acétoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(3-acétoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
10 pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique et
4-(4-acétylamino-benzylidène)-8-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one.

EXEMPLE 25

On traite l'acide 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-
15 11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique avec la quantité stoechiométrique de méthylate de sodium dans le méthanol à 60°C pendant 10 min.

Après concentration sous vide à un faible volume, on sépare le précipité par filtration et on le lave avec une petite
20 quantité de méthanol froid puis avec de l'hexane : on obtient le 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de sodium, F. > 300°C.

En opérant de façon analogue, on prépare les composés suivants :

- 25 4-(2-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de sodium,
4-(3-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de sodium,
4-(4-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-
30 quinazoline-8-carboxylate de sodium,
4-(2,3-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de sodium,
4-(2-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de sodium et
35 4-(2,6-dichloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de sodium.

EXEMPLE 26

On prépare comme suit des comprimés pesant chacun 200 mg et contenant 100 mg de la substance active.

Composition (pour 10 000 comprimés)

5	acide 3-benzylidène-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique	1000 g
	lactose	710 g
	amidon de maïs	237,5 g
	poudre de talc	37,5 g
10	stéarate de magnésium	15 g

On mélange l'acide 3-benzylidène-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique, le lactose et la moitié de l'amidon de maïs. On force ensuite le mélange à travers un tamis ayant des ouvertures de 0,5 mm. On met en suspension 18 g d'amidon de maïs dans 180 ml d'eau chaude. On utilise l'empois obtenu pour granuler la poudre. On sèche les granules et on les fragmente sur un tamis ayant des ouvertures de 1,4 mm. On ajoute le reste de l'amidon, le talc et le stéarate de magnésium, on mélange soigneusement et on façonne en comprimés avec des poinçons de 10 mm de diamètre.

EXEMPLE 27

On prépare comme suit des comprimés pesant chacun 200 mg et contenant 100 mg de la substance active :

Composition (pour 10 000 comprimés)

25	acide 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique	1000 g
	lactose	710 g
	amidon de maïs	237,5 g
	poudre de talc	37,5 g
30	stéarate de magnésium	15 g

On mélange l'acide 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique, le lactose et la moitié de l'amidon de maïs. On force ensuite le mélange à travers un tamis ayant des ouvertures de 0,5 mm. On met en suspension 18 g d'amidon de maïs dans 180 ml d'eau chaude. On utilise l'empois

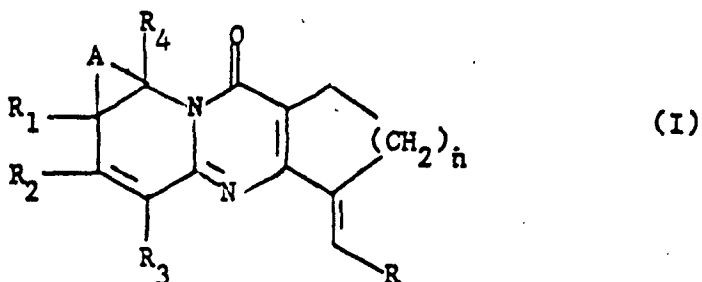
obtenu pour granuler la poudre. On sèche les granules et on les fragmente sur un tamis ayant des ouvertures de 1,4 mm. On ajoute le reste de l'amidon, le talc et le stéarate de magnésium, on mélange soigneusement et on façonne en comprimés en utilisant des poinçons
5 de 8 mm de diamètre.

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.

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

1. Nouveaux composés, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I)

5



où

10 n est 1 ou 2 ;

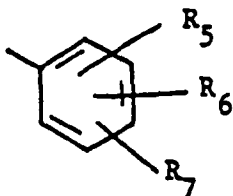
R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alkyle en C₁-C₄, un radical -CN, un radical -CONH₂ ou un radical -COOR₈, où R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₆ ou dialkyl(C₁-C₄)amino non substitué ou substitué ;

15 chacun de R₂, R₃ et R₄ représente indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄ ou alcényloxy en C₃-C₄ ;

A forme une liaison en créant ainsi une double liaison ou, lorsque R₁ est -COOR₈ où R₈ est comme défini ci-dessus, A peut représenter également un radical -CH₂-, en formant ainsi un cycle cyclopropane condensé au cycle pyrido ;

R est a) un radical furyle, thiényle ou pyridyle, ou
b) un radical de formule

25



30

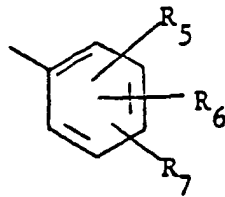
où chacun des symboles R₅, R₆ et R₇ représente indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, formyloxy, alcanoyloxy en C₂-C₈, alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄, nitro ou -N $\begin{matrix} \nearrow R_9 \\ \searrow R_{10} \end{matrix}$ où chacun des symboles R₉ et

R₁₀ représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₄, formyle ou alcanoyloxy en C₂-C₈ ou

des radicaux adjacents représentés par deux des symboles R_5 , R_6 et R_7 forment ensemble un radical alkylènedioxy en C_1-C_3 ; et leur sels acceptables en pharmacie.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un radical carboxy, méthyle ou alcoxy(C_1-C_4)carbonyle non substitué ou substitué par un radical 2-N,N-alkyl(C_1-C_2)amino ; R_2 représente un atome d'hydrogène ; R_3 représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un radical méthyle ou méthoxy ; R_4 représente un atome d'hydrogène ; A forme une liaison réalisant ainsi une double liaison ou, lorsque R_1 représente un radical carboxy libre, A peut représenter également un radical $-CH_2-$ pour former ainsi un cycle cyclopropane condensé au cycle pyrido ; n est 1 ou 2 ; R est a) un radical furyle, thiényle ou pyridyle ; ou b) un radical de formule

15



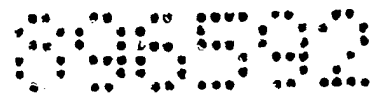
où chacun des symboles R_5 , R_6 et R_7 représente indépendamment un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor ou un radical alkyle en C_1-C_2 , alcoxy en C_1-C_3 , amino, diméthylamino ou hydroxy ou des radicaux adjacents représentés par deux des symboles R_5 , R_6 et R_7 forment ensemble un radical méthylènedioxy ; et leurs sels acceptables en pharmacie.

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils consistent en acide 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyridid[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique et ses sels acceptables en pharmacie.

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils consistent en :
 acide 3-benzylidène-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
 acide 3-(2-méthyl-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
 acide 3-(2,5-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
 acide 3-(2,3-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,

35

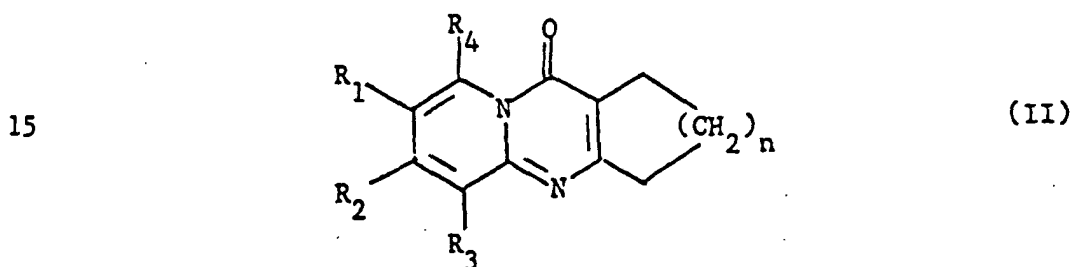
- acide 3-(2-méthoxy-3-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
- acide 3-(3-méthyl-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
- 5 acide 3-(4-méthyl-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
- acide 3-(2-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
- acide 3-(3-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
- 10 acide 3-(4-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
- acide 3-(4-éthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
- 15 acide 3-(2-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
- acide 3-(3-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
- acide 3-benzylidène-7,8-méthylène-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
- 20 acide 3-(2-méthyl-benzylidène)-7,8-méthylène-1,2,3,10-tétrahydro-10-oxo-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylique,
- acide 4-(2-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- 25 acide 4-(3-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(4-méthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(2-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- 30 acide 4-(3-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
- acide 4-(4-méthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,



- acide 4-(2-étoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(3-étoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
5 acide 4-(4-étoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(2,5-diméthyl-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(2,3-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
10 pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(2,5-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(2,6-dichloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
15 acide 4-(3,4-dichloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(3,4-diméthoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-
pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(3,4-méthylènedioxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-
20 11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(4-fluoro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique
acide 4-(2-chloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
25 acide 4-(3-chloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(4-chloro-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(2-méthoxy-3-étoxy-benzylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-
30 11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-(2-thénylidène)-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]-
quinazoline-8-carboxylique,
acide 4-[(2-pyridyl)-méthylène]-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
35 acide 4-[(3-pyridyl)-méthylène]-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido-
[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,

acide 4-benzylidène-8,9-méthylène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylique,
 4-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-8-carboxylate de 2-(N,N-diéthylamino)-éthyle,
 5 4-benzylidène-8-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-one et
 3-benzylidène-7-méthyl-1,2,3,10-tétrahydro-cyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-10-one,
 et leurs sels acceptables en pharmacie.

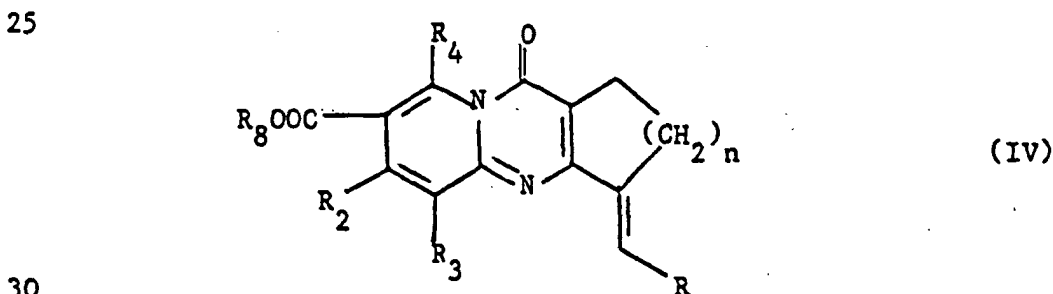
10 5. Un procédé pour préparer un composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend :
 a) la réaction d'un composé de formule (II)



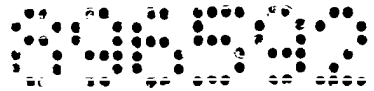
où
 n, R₁, R₂, R₃, R₄ sont comme définis dans la revendication 1 ou un
 20 sel correspondant, avec un aldéhyde de formule (III)



où R est comme défini dans la revendication 1,
 pour obtenir des composés de formule (I) où A est une liaison, ou
 b) la cyclopropylation d'un composé de formule (IV)



où n, R, R₂, R₃, R₄ et R₈ sont comme définis dans la revendication 1,
 ou d'un sel correspondant, pour obtenir des composés de formule (I)
 où R₁ est -COOR₈ où R₈ est comme défini dans la revendication 1 et
 A est un radical -CH₂- ; et/ou, si on le désire, la conversion d'un
 35 composé de formule (I) en un autre composé de formule (I) et/ou, si
 on le désire, la conversion d'un composé de formule (I) en un de ses



sels acceptables en pharmacie et/ou, si on le désire, la conversion d'un sel en un composé libre et/ou, si on le désire, la séparation d'un mélange d'isomères en les isomères isolés.

6. Nouveaux médicaments utiles notamment comme antiallergiques, anti-inflammatoires et dans la prévention ou le traitement des ulcères gastro-intestinaux, caractérisés en ce qu'ils contiennent comme produit actif au moins un des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou de leurs sels acceptables en pharmacie.

7. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent en tant que composant actif au moins un des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou de leurs sels acceptables en pharmacie.

BRUXELLES, le 28 AVR 1983

P. Pon

Famitalia
Carlo Ziba S.p.A.

P. Pon BUREAU VANDER HAEGHEN