

5,6,7,8-tétrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidines.

Société dite : DR. KARL THOMAE GMBH résidant en Allemagne.

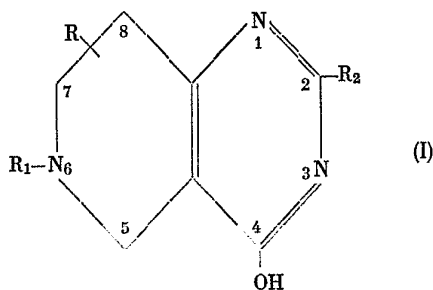
Demandé le 20 mars 1963, à 16^h 4^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 21 septembre 1964.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 43 de 1964.)

(Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne le 22 mars 1962,
sous le n° T 21.811, au nom de la demanderesse.)

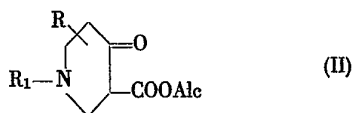
L'invention a pour objet des nouvelles 5,6,7,8-tétrahydro - pyrido [4,3-d] pyrimidines ayant pour formule :



et leurs sels avec des acides inorganiques ou organiques physiologiquement supportables.

Dans cette formule on désigne par R un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle, par R₁ un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, substitué par un groupe amino ou alcoxy aryle ou aralcoyle, par R₂ un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle, un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle, un groupe amino libre ou mono- ou disubstitué dont l'atome d'azote peut également être un membre d'un noyau hétérocyclique saturé qui peut contenir le cas échéant un autre atome hétéro ou un groupe mercapto libre ou substitué par un radical alcoyle ou aralcoyle.

Les nouveaux composés peuvent être obtenus par la réaction d'un pipéridonocarboxylate ayant pour formule :

dans laquelle R et R₁ ont la signification susindiquée

alors que Alc désigne un radical alcoyle inférieur, avec une amidine ayant pour formule :



dans laquelle R₂ a une des significations indiquées plus haut ou avec un sel d'addition d'acide de cette amidine avec un acide inorganique ou organique.

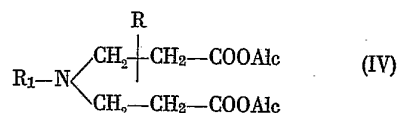
Cette réaction a lieu, de préférence, en présence d'un agent de condensation alcalin et avantageusement en présence d'un solvant à la température ambiante ou à une température modérément élevée. Comme agent de condensation alcalin, on peut utiliser par exemple un hydroxyde, un carbonate ou alcoolate alcalin et, comme solvant, de l'eau ou un solvant organique tel que le méthanol, l'éthanol, le benzène, le tétrahydrofurane, etc.

Au cas où l'on obtient un composé selon la formule I dans lequel R₂ désigne un groupe mercapto libre ou substitué, ce groupe peut, si on le désire, être transformé ultérieurement avec de l'ammoniac ou avec une amine primaire ou secondaire en un des groupes basiques indiqués plus haut pour la définition de R₂. Cette transformation a lieu avantageusement en utilisant un excès de l'amine adoptée, le cas échéant en présence d'un solvant organique inerte, tel que l'alcool, le benzène, le tétrahydrofurane, etc. Comme solvant, on peut également utiliser un excès plus grand de l'amine utilisée. La réaction a lieu à des températures comprises entre 20 et 180°, de préférence à la température d'ébullition du solvant utilisé ou de l'amine adoptée. Dans le cas où l'on a recours à des amines ou solvants ayant un bas point d'ébullition, il est bon de travailler en vase clos.

Des composés selon la formule I, dans lesquels R₂ correspond à des groupes basiques susindiqués,

peuvent donc être obtenus par une méthode à un ou deux étages. Après le traitement usuel, les bases libres obtenues peuvent, si on le désire, être transformées en leurs sels avec un acide inorganique ou organique physiologiquement supportable, par exemple l'acide chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, succinique, tartrique, citrique, maléique, etc. Si plusieurs atomes d'azote basiques sont présents, on peut obtenir également des sels avec plusieurs équivalents de l'acide utilisé.

Les pipéridonocarboxylates selon la formule II, utilisés comme matières initiales sont déjà connus en partie ou peuvent en partie être obtenus de la manière connue à partir d'imino-dipropionates ayant pour formule :



dans laquelle R, R₁ et Alc ont les significations sus-indiquées par condensation selon Dieckmann à l'aide de sodamide ou de sodium métallique. De cette manière, on a obtenu, par exemple, les composés suivants selon la formule II :

| R | R ₁ | Alc | P. F. du chlorhydrate |
|-----------------|--|-------------------------------|-----------------------------|
| H | C ₆ H ₅ | C ₂ H ₅ | 146° |
| H | C ₆ H ₅ CH ₂ | C ₂ H ₅ | 182° |
| CH ₃ | C ₆ H ₅ CH ₂ | C ₂ H ₅ | 194° |
| H | C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ | C ₂ H ₅ | 166° |
| H | (CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ | C ₂ H ₅ | 200° |
| H | (CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ | C ₂ H ₅ | 186° |
| H | (C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ | C ₂ H ₅ | 174° |
| H | (C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ | C ₂ H ₅ | 154° |

Une variante particulièrement avantageuse du procédé en question consiste à ne pas isoler les matières initiales selon la formule II mais à transformer directement le mélange de réaction obtenu par condensation selon Dieckmann avec une amidine selon la formule III, avantageusement en présence d'eau ou d'un solvant organique.

Les nouveaux composés ont des propriétés thérapeutiques de valeur et sont, de ce point de vue, nettement supérieurs et cela d'une manière surprenante aux pyrido [4,3-*d*] pyrimidines connues jusqu'ici.

Ils sont plus spécialement anti-phlogistiques, anti-pyrétiques, diurétiques, bactériostatiques, sédatifs et coronarodilatateurs, mais il est évident que pour les divers composés l'un ou l'autre des effets obtenus est prédominant.

Les exemples, non limitatifs ni restrictifs donnent quelques méthodes de préparation de certains des composés faisant l'objet de l'invention.

Exemple 1. — On dissout 29,7 g de N-benzyl-pipéridono (4) - 3 - carboxylate d'éthyle.HCl, 9,5 g d'acétanidine.HCl et 27,6 g de carbonate de potassium chaque fois dans 50 ml d'eau, on réunit ensuite ces solutions et on agite le mélange pendant cinq heures à 50°. On continue à agiter pendant encore quinze heures à la température ambiante, on décante et on triture le résidu visqueux avec un peu d'éther. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 9,6 g de 2-méthyl-4-hydroxy-6-benzyl - 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido[4,3-*d*]pyrimidine qui a un P.F. = 195-197°.

Exemple 2. — On dissout 32,9 g de N-(γ-diméthylaminopropyl) - pipéridono(4) - 3 - carboxylate d'éthyle.2HCl, 17,0 g de phénylacétanidine.HCl et 20,8 g de carbonate de potassium chaque fois dans 40 ml d'eau, on mélange ces solutions et on les chauffe pendant huit heures à 80°. La solution est concentrée sous vide jusqu'à avoir environ 1/3 de son volume initial et est extraite ensuite pendant huit heures et continuellement avec du chloroforme. L'extrait est filtré sur du charbon et est concentré. Le résidu huileux est trituré avec de l'éther et le cristallisé obtenu est essoré et recristallisé plusieurs fois dans l'acétone. On obtient 11,6 g de 2-benzyl-4-hydroxy-6-(γ-diméthylaminopropyl) - 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido[4,3-*d*]pyrimidine qui a un P.F. = 135°.

Exemple 3. — A partir de 29,8 g de N-benzyl-pipéridono(4) - 3 - carboxylate d'éthyle.HCl, 15,7 g de benzamidine.HCl et 29 g de carbonate de potassium, on obtient, par la méthode indiquée dans l'exemple 1, 8 g de 2-phényl-4-hydroxy-6-benzyl-5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido[4,3-*d*]pyrimidine qui a un P.F. = 245° (après recristallisation dans l'éthanol/chloroforme).

Exemple 4. — Les solutions aqueuses saturées de 47,6 g de N-(β-diméthylaminoéthyl)-pipéridono(4) - 3 - carboxylate d'éthyle.2HCl, de 23,5 g de benzamidine.HCl et de 31,1 g de carbonate de potassium sont réunies et le mélange est agité pendant quarante-cinq heures à 80°. Les cristaux, obtenus après refroidissement, sont essorés, lavés avec de l'eau et séchés. Après recristallisation dans le méthyl - éthylcétone/éthanol, on obtient 27 g de 2 - phényl - 4 - hydroxy - 6 - (β - diméthyl - aminoéthyl) - 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido[4,3-*d*]pyrimidine qui a un P.F. = 172-174°.

Exemple 5. — Par la méthode indiquée dans l'exemple 4 on obtient, à partir de 71,5 g de N-(γ-diéthylaminopropyl) - pipéridono(4) - 3 - carboxylate d'éthyle.2HCl, de 31,3 g de benzamidine.HCl et de 41,5 g de carbonate de potassium, 32 g de 2 - phényl - 4 - hydroxy - 6 - (γ - diéthylaminopropyl) - 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido[4,3-*d*]pyrimidine qui a un P.F. = 117° (recristallisé dans l'acétone).

Exemple 6. — A une suspension de 89,3 g de N - benzylpipéridono(4) - 3 - carboxylate d'éthyle

.HCl dans 500 ml d'eau, on ajoute les solutions de 36,6 g de nitrate de guanidine dans 500 ml d'eau et de 82,9 g de carbonate de potassium dans 600 ml d'eau. On décante le liquide de la masse très collante précipitée, on triture cette masse avec un peu d'éthanol et on sépare le cristallisé par essorage. Après recristallisation dans du diméthyl-formamide on obtient 32 g de 2-amino-4-hydroxy-6-benzyl-5, 6, 7, 8-tétrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine qui a un P.F. = 269-270°.

Exemple 7. — A une suspension de 14,9 g de N - benzylpipéridono(4) - 3 - carboxylate d'éthyle .HCl dans 100 ml d'eau on ajoute les solutions de 8,3 g de morpholinoguanidine.HCl et 13,8 g de carbonate de potassium chaque fois dans 25 ml d'eau. Le mélange est agité pendant quinze heures à la température ambiante. On décante l'huile formée, on triture avec un peu d'éther et on recueille les cristaux formés. Après recristallisation dans du méthylglycol on obtient 5 g de 2-morpholino-4-hydroxy - 6 - benzyl - 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido[4,3-*d*]pyrimidine qui a un P.F. = 240°.

Exemple 8. — On chauffe 26,4 g de 2-éthylmercapto - 4 - hydroxy - 6 - phényl - 5,6,7,8 - tétrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine (obtenue par condensation de N-phényl-pipéridono(4)-3-carboxylate d'éthyle avec du S-éthyl-thiourée.HBr et du carbonate de potassium P.F. = 243-244°) avec 35 g de morpholine pendant vingt heures en agitant et avec reflux. On enlève la morpholine en excès sous vide et on cristallise le résidu dans du méthylglycol. On obtient 25 g de 2-morpholino-4-hydroxy-6-phényl - 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido[4,3-*d*]pyrimidine qui a un P.F. = 260-261°.

Exemple 9. — A une suspension de 315 g de N - benzyl - pipéridono(4) - 3 - carboxylate d'éthyle .HCl dans 500 ml d'eau on ajoute les solutions de 147 g de sulfate de S-méthylisothiourée et 292 g de carbonate de potassium chaque fois dans 500 ml d'eau. L'huile, séparée en premier lieu, cristallise après un certain temps. Après une agitation pendant quatre heures, les cristaux sont essorés, lavés avec un peu d'éther et recristallisés dans beaucoup d'éthanol. On obtient 260 g de 2-méthylmercapto-4-hydroxy-6-benzyl - 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido[4,3-*d*]pyrimidine ayant un P.F. = 211-212°.

Exemple 10. — Par la méthode indiquée dans l'exemple 9, on obtient, à partir de 14,9 g de N-benzyl-5-méthyl - pipéridono(4) - 3 - carboxylate d'éthyle.HCl, 8 g de S-éthylisothiourée.HBr et 20,7 g de carbonate de potassium, 8 g de 2-éthylmercapto - 4 - hydroxy - 6 - benzyl - 8 - méthyl - 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido[4,3-*d*]pyrimidine qui a un P.F. = 156-157°.

Exemple 11. — A une solution de 5,2 g de sodium dans 200 ml de méthanol absolu, on ajoute 72 g de β - phényléthylamino - dipropionate de diéthyle, on aspire le méthanol à l'aide du vide créé par une

trompe à eau et on chauffe le résidu pendant une demi-heure à 120-130°. Le produit est repris dans 100 ml d'eau et on y ajoute une solution de 32,5 g de S-éthylisothiourée.HBr dans 100 ml d'eau. Le mélange est chauffé tout en agitant pendant quatre heures à 60°, ce qui cristallise complètement l'huile qui se sépare tout d'abord. Après recristallisation dans le méthanol on obtient 28 g de 2-éthylmercapto - 4 - hydroxy - 6 - (β - phényl - éthyl) - 5,6,7,8 - tétrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine qui a un P.F. = 203-204°.

Exemple 12. — On mélange les solutions de 15,7 g de N - (β - diméthylaminoéthyl) - pipéridono(4) - 3 - carboxylate d'éthyle.HCl, de 10,1 g de S-benzylisothiourée.HCl et 10,4 g de carbonate de potassium chaque fois dans 60 ml d'eau, et on les chauffe pendant quatre heures à 80°. La solution de réaction est concentrée à 80 cm³ à l'aide d'un vide créé par une trompe à eau et est extrait continuellement pendant dix heures avec du chloroforme. L'extrait est filtré sur du charbon et est ensuite évaporé. Le résidu huileux est cristallisé complètement après quelques jours. Après recristallisation dans de l'alcool absolu on obtient 6 g de 2-benzylmercapto - 4 - hydroxy - 6 - (β - diméthylaminoéthyl) - 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido[4,3-*d*]pyrimidine qui a un P.F. = 168-169°.

Exemple 13. — On chauffe 57,5 g de 2-méthylmercapto - 4 - hydroxy - 6 - benzyl - 5,6,7,8 - tétrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine et 110 g d'aniline pendant quinze heures, en agitant et dans un bain d'huile, à 150°. Après enlèvement de l'aniline en excès sous vide, on triture le résidu visqueux obtenu avec de l'éthanol et on essore le cristallisé. Après recristallisation dans du diméthylformamide, on obtient 29 g de 2 - anilino - 4 - hydroxy - 6 - benzyl - 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido[4,3-*d*]pyrimidine qui a un P.F. = 249-251°.

Exemple 14. — On chauffe avec reflux 6 g de 2 - méthylmercapto - 4 - hydroxy - 6 - (β - diéthylaminoéthyl) - 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido[4,3-*d*]pyrimidine et 8,5 g de pipéridine pendant trente-six heures avec reflux. Après avoir enlevé la pipéridine en excès par le vide créé avec une trompe à eau, on triture le résidu jaunâtre avec un peu d'éther, on le refroidit et on sépare le cristallisé par essorage. Après recristallisation dans l'acétone, on obtient 4 g de 2-pipéridino-4-hydroxy-6-(β-diéthylaminoéthyl) - 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido[4,3-*d*]pyrimidine qui a un P.F. = 106-107°.

Exemple 15. — On dissout 4,3 g de sodium métallique dans 150 ml d'éthanol absolu, on ajoute 14,6 g de benzamidine.HCl on sépare par filtration le chlorure de sodium précipité et on ajoute au filtrat 23 g de N-phényl-pipéridono(4) - 3 - carboxylate d'éthyle. Le mélange est chauffé pendant quinze heures avec reflux. Après aspiration de l'éthanol à l'aide d'une trompe à eau, on dissout le résidu

dans de l'eau, on le traite avec 9 ml d'acide chlorhydrique concentré et on enlève le précipité par essorage. Après lavage approfondi avec de l'eau, on recristallise dans du diméthylformamide. On obtient 13 g de 2,6 diphényl - 4 - hydroxy - 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido[4,3-d]pyrimidine qui a un P.F. = 302-304°.

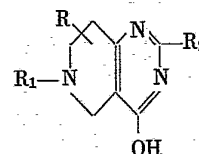
Exemple 16. — A une solution de 3,9 g de sodium métallique dans 100 ml de méthanol absolu on ajoute 50 g de γ -méthoxypropylamino-dipropionate d'éthyle. Le solvant est enlevé sous vide et le résidu est chauffé à 120° sous un vide élevé. Le produit est repris dans 50 ml d'eau et une solution de 23,5 g de benzamidine.HCl est ajoutée. Après une agitation pendant vingt heures à la température ambiante, le précipité formé est séparé par essorage et est recristallisé dans de l'éthanol. On obtient 6 g de 2-phényl-4-hydroxy-6-(γ -méthoxypropyl) - 5,6,7,8 - tétrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine, qui a un P.F. = 143°.

Exemple 17. — A une solution de 1,53 g de

sodium métallique dans 100 ml d'éthanol absolu on ajoute 3,9 g d'urée et 15,1 g de γ -di-méthylamino - propyl - pipéridono(4) - 3 - carboxylate d'éthyle et on chauffe le mélange pendant vingt heures avec reflux. On neutralise, tout en refroidissant, avec 65 ml d'acide chlorhydrique 1N et on évapore jusqu'à sécheresse. Le résidu est agité avec de l'eau froide, est essoré et lavé avec beaucoup d'eau. Après recristallisation dans l'éthanol/méthyl-éthylcétone, on obtient 9,1 g de 2,4-dihydroxy-6- γ -diméthylaminopropyl - 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido - [4,3-d]pyrimidine qui a un P.F. = 244-245°.

Dans le tableau ci-dessous on donne d'autres exemples de composés faisant l'objet de l'invention.

Formule générale :



| Exemple | R | R ₁ | R ₂ | P. F. en °C | Préparé selon l'exemple |
|---------|-----------|-------------------------------------|--|----------------|-------------------------------|
| 18 | H | Phényle..... | Méthylmercapto | 234-5 | 8 |
| 19 | H | Cyclohexyle..... | Idem..... | 253 | 9 |
| 20 | H | β -diméthylaminoéthyle..... | Idem..... | 180 | 9 |
| 21 | H | γ -diméthylaminopropyle..... | Idem..... | 139 | 9 |
| 22 | H | β -diéthylaminoéthyle..... | Idem..... | 178-9 | 9 |
| 23 | H | γ -diéthylaminopropyle..... | Idem..... | 126-7 | 9 |
| 24 | H | β -diéthylaminoéthyle..... | Benzylmercapto..... | 135-6 | 12 |
| 25 | H | γ -diméthylaminopropyle..... | Idem..... | 151 | 12 |
| 26 | H | Benzyle..... | Benzyle..... | 227-8 | 2 |
| 27 | 4-méthyle | Idem..... | Méthyle..... | 177-8 | 1 |
| 28 | 4-méthyle | Idem..... | Phényle..... | 194-5 | 1 |
| 29 | H | β -diméthylaminoéthyle..... | Méthyle..... | 107-8 | 2 |
| 30 | H | Idem..... | Benzyle..... | 171-2 | 2 |
| 31 | H | γ -diméthylaminopropyle..... | Phényle..... | 150-1 | 2* |
| 32 | H | β -diéthylaminoéthyle..... | Idem..... | 141-2 | 2 |
| 33 | H | Idem..... | Benzyle..... | 136-8 | 2 |
| 34 | H | γ -diéthylaminopropyle..... | Idem..... | 106-8 | 2 |
| 35 | H | Phényle..... | Pipéridino..... | 261-2 | 13 |
| 36 | H | Idem..... | morpholino..... | 260-1 | 13 |
| 37 | H | Idem..... | 4-méthylpipérazino..... | 268-9 | 13 |
| 38 | H | Benzyle..... | Méthoxypropylamino..... | 162-3 | 13 |
| 39 | H | Idem..... | Dibutylamino..... | 104 | 13 |
| 40 | H | β -phényléthyle..... | n-butyle..... | 161-2 | 3 |
| 41 | H | Benzyle..... | Pyrrolidino..... | 233-5 | 13 |
| 42 | H | Idem..... | Pipéridino..... | 220-2 | 13 |
| 43 | H | Idem..... | Méthylpipérazino..... | 218 | 13** |
| 44 | H | Idem..... | 4-(β -oxyéthyl)-pipérazino..... | 227-8 | 13 |
| 45 | H | Idem..... | Cyclohexylamino..... | 95-6 | 13 |
| 46 | H | Idem..... | Benzylméthylamino..... | 181-2 | 13 |
| 47 | H | β -phényléthyle..... | Morpholino..... | 226 | 13 |
| 48 | H | Idem..... | 4-méthylpipérazino..... | 177-8 | 13 |
| 49 | H | Cyclohexyle..... | Morpholino..... | 231-3 | 13 |
| 50 | H | Idem..... | 4-méthylpipérazino..... | 213-5 | 13 |

* = Bisoxalate P. F. = 223-5.

** = Tartrate P. F. = 140° (avec déc.).

| Exemple | R | R ₁ | R ₂ | P. F. en °C | Préparé selon l'exemple |
|---------|-------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|
| 51 | H | γ -diméthylaminopropyle | Pyrrolidino | 143 | 13 |
| 52 | H | Idem. | Pipéridino | 142 | 13 |
| 53 | H | Idem. | Morpholino | 168 | 13 |
| 54 | H | β -diéthylaminoéthyle | Pyrrolidino | 134-5 | 13 |
| 55 | H | Idem. | Pipéridino | 106-7 | 13 |
| 56 | H | Idem. | Morpholino | 144-5 | 13 |
| 57 | H | Idem. | 4-méthylpipérazino | 142-3 | 13 |
| 58 | H | γ -diéthylaminopropyle | Pipéridino | 89-90 | 13 |
| 59 | H | Idem. | Morpholino | 103-4 | 13 |
| 60 | 4-méthyle | Benzyle | Dibutylamino | 128-9 | 13 |
| 61 | H | Idem. | γ -diméthylaminopropylamino | 173-5 | 13 |
| 62 | H | Idem. | Hexylamino | 152-3 | 13 |
| 63 | H | Idem. | Diméthylamino | 218 | 15 |
| 64 | 7-CH ₃ | Idem. | Idem. | 233-5 | 15 |
| 65 | 8-CH ₃ | Idem. | Idem. | 157-9 | 15 |
| 66 | H | β -phénéthyle | Idem. | 200-1 | 15 |
| 67 | H | Benzyle | Éthyle | 172-4 | 15 |
| 68 | H | Idem. | Propyle | 147-8 | 15 |
| 69 | H | Idem. | Isopropyle | 187-8 | 15 |
| 70 | H | Idem. | Butyle | 147-8 | 15 |
| 71 | 7-CH ₃ | Idem. | Éthyle | 169-70 | 15 |
| 72 | 7-CH ₃ | Idem. | Propyle | 148-50 | 15 |
| 73 | 7-CH ₃ | Idem. | Butyle | 123-4 | 15 |
| 74 | 7-CH ₃ | Idem. | Benzyle | 174-6 | 15 |
| 75 | 8-CH ₃ | Idem. | Propyle | 144-5 | 15 |
| 76 | 8-CH ₃ | Idem. | Butyle | 120-1 | 15 |
| 77 | 8-CH ₃ | Idem. | Benzyle | 162-3 | 15 |
| 78 | H | β -phénéthyle | Méthyle | 210-12 | 15 |
| 79 | H | Idem. | Éthyle | 196 | 15 |
| 80 | H | Idem. | Propyle | 165-7 | 15 |
| 81 | H | Idem. | Isopropyle | 173-5 | 15 |
| 82 | H | Idem. | Phényle | 216-8 | 15 |
| 83 | H | Idem. | Benzyle | 191-3 | 15 |
| 84 | H | γ -diméthylaminopropyle | Dibutylamino | 170-1 | 13 |
| 85 | H | Phényle | Méthyle | 247-9 | 15 |
| 86 | H | Idem. | Propyle | 183 | 15 |
| 87 | H | Idem. | Diméthylamino | 257-8 | 15 |
| 88 | 7-CH ₃ | Benzyle | Méthyle | 169-70 | 15 |
| 89 | 7-CH ₃ | Idem. | Phényle | 208-10 | 15 |
| 90 | H | Idem. | Éthyle | 163-4 | 15 |
| 91 | H | β -phénéthyle | H | 173-5 | 15 |
| 92 | H | Idem. | Amino | 280-2 | 15 |
| 93 | H | α -phénéthyle | Éthyle | 158-60 | 15 |
| 94 | H | Idem. | Diméthylamino | 172-4 | 15 |

Ci-dessous on donne quelques résultats d'examens pharmacologiques faits sur certains des composés faisant l'objet de l'invention. Les composés, indiqués ci-après, ont été essayés pour l'œdème provoqué par la formaline dans la patte d'un rat selon la méthode de G. Wilhelm (Die Medizinische 1952, p. 1591). La dose était chaque fois de 200 mg/kg par injection intrapéritonéale. Les déterminations de la toxicité ont été faites avec des souris.

(Voir tableau page suivante)

Ci-dessous on donne quelques exemples d'applications pharmaceutiques :

Avec la 2 - propyl - 4 - hydroxy - 6 - (β - phényl - éthyl) - 5,6,7,8 - tétrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine

= substance D;

Avec la 2 - diméthylamino - 4 - hydroxy - 6 - (β - phényl - éthyl) - 5,6,7,8 - tétrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine = substance G.

La dose unitaire est comprise entre 20 et 300 mg, de préférence entre 50 et 200 mg.

1° Comprimés contenant 100 mg de substance D.

Un comprimé contient :

| | |
|--------------------------|----------|
| Substance D | 100,0 mg |
| Lactose pulvérisé | 100,0 mg |
| Fécule de pomme de terre | 55,0 mg |
| Talc | 15,0 mg |
| Gélatine | 7,0 mg |
| Stéarate de magnésium | 3,0 mg |
| | 280,0 mg |

| Substance | Effet antiphlo- gistique. Diminution de l'œdème provoqué par la formaline | Toxicité pour les souris DL ₅₀ g/kg ip. |
|---|---|---|
| | % | |
| A = 2-éthyl-4-hydroxy-6-benzyl-5,6,7,8-tétrahydropyrido [4,3-d] pyrimidine..... | 75,5 | > 0,6 |
| B = 2-éthyl-4-hydroxy-6-(α -phényléthyl)-5,6,7,8-tétrahydropyrido [4,3-d] pyrimidine..... | 78,5 | > 0,6 |
| C = 2,6-dibenzyl-4-hydroxy-7-méthyl-5,6,7,8-tétrahydropyrido [4,3-d] pyrimidine..... | 60,9 | 0,6 |
| D = 2-propyl-4-hydroxy-6-(β -phényléthyl)-5,6,7,8-tétrahydropyrido [4,3-d] pyrimidine..... | 72,1 | 1,02 |
| E = 2-dibutylamino-4-hydroxy-6-benzyl-5,6,7,8-tétrahydropyrido [4,3-d] pyrimidine..... | 52,1 | > 0,6 |
| F = 2-diméthylamino-4-hydroxy-6-(α -phényléthyl)-5,6,7,8-tétrahydropyrido [4,3-d] pyrimidine..... | 75,1 | 0,55 |
| G = 2-diméthylamino-4-hydroxy-6-(β -phényléthyl)-5,6,7,8-tétrahydropyrido [4,3-d] pyrimidine..... | 76,8 | 0,6 |

Préparation.

La substance active est mélangée au lactose, à la fécule de pomme de terre et au talc et le mélange est ensuite granulé à l'aide d'une solution aqueuse à 10 % de gélatine. Les granules traversent un tamis à mailles de 1,5 mm. On les sèche à 40°. Le granulat séché est encore passé une fois à travers le tamis susdit et est mélangé au stéarate de magnésium. Avec ce mélange on forme des comprimés dans une presse.

Poids d'un comprimé : 280 mg.

Poinçon : 9,5 mm.

2° *Dragées* contenant 100 mg de substance D.

Les comprimés obtenus selon 1° sont revêtus d'une couche pour dragées constituée essentiellement par du sucre et du talc. Les dragées préparées sont polies avec de la cire d'abeilles.

Poids d'une dragée : 450 mg.

3° *Cachets* contenant 50 mg de substance G.

Un cachet contient :

| | |
|------------------|----------|
| Substance G..... | 50,0 mg |
| Lactose..... | 200,0 mg |
| Talc..... | 50,0 mg |
| | 300,0 mg |

Préparation.

La substance active a traversé un tamis à mailles de 0,3 mm est mélangée, d'une manière intense, avec les autres matières et l'ensemble est réparti dans des cachets formés par des oublies de grandeur appropriée.

Un cachet contient : 300 mg.

4° *Ampoules* contenant 50 mg de substance G.

Une ampoule contient :

| | |
|----------------------|-------------|
| Substance G..... | 50,0 mg |
| Acide tartrique..... | 30,0 mg |
| Eau bidistillée..... | q.s.p. 3 ml |

Préparation.

Dans environ 4/5 de la quantité d'eau nécessaire on dissout l'acide tartrique et on chauffe à 70° la substance active.

Après refroidissement à la température ambiante on complète le volume voulu et on frotte pour enlever les particules flottantes.

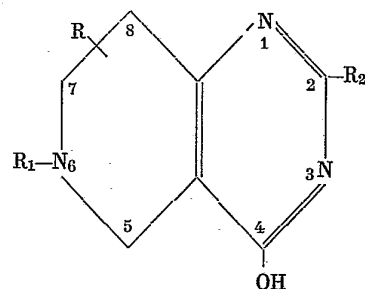
Remplissage : dans des ampoules blanches de 3 ml.

Sterilisation : pendant vingt minutes à 120°.

RÉSUMÉ

L'invention a pour objet :

1° Les nouvelles 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido [4,3-d]pyrimidines qui ont plus spécialement un effet antiphlogistique, antipyrétique, diurétique, bactériostatique, sédatif et coronarodilatatoire et qui ont pour formule :



dans laquelle on désigne par R un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle, par R₁ un atome d'hydrogène, un radical alcoyle substitué par un groupe amino ou alcoxy, aryle ou aralcoyle, par R₂ un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle, un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle, un groupe amino libre ou mono- ou disubstitué dont l'atome d'azote peut également être un membre d'un noyau hétérocyclique saturé qui peut contenir le cas échéant un autre atome hétéro ou un groupe mercapto libre ou substitué par un radical alcoyle ou aralcoyle;

2° Les sels d'addition d'acides inorganiques ou organiques physiologiquement supportables de ces pyrimidines;

3° La 2,7 - diméthyl - 4 - hydroxy - 6 - benzyl - 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido[4,3-*d*]pyrimidine;

4° La 2 - éthyl - 4 - hydroxy - 6 - benzyl - 5,6,7,8 - tétrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine;

5° La 2 - éthyl - 4 - hydroxy - 6 - benzyl - 7 - méthyl - 5,6,7,8-tétrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine;

6° La 2 - éthyl - 4 - hydroxy - 6 - (α - phényl) - éthyl - 5,6,7,8-tétrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine;

7° La 2,6-dibenzyl - 4 - hydroxy - 7 - méthyl - 5,6,7,8-tétrahydro-pyrido-[4,3-*d*]pyrimidine;

8° La 2 - méthyl - 4 - hydroxy - 6 - (β - phényl) - éthyl - 5,6,7,8 - tétrahydropyrido [4,3-*d*]pyrimidine;

9° La 2 - propyl - 4 - hydroxy - 6 - (β - phényl) - éthyl - 5,6,7,8 - trétrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine;

10° La 2 - dibutylamino - 4 - hydroxy - 6 - benzyl - 5,6,7,8 - tétrahydropyrido - [4,3-*d*]pyrimidine;

11° La 2 - diméthylamino - 4 - hydroxy - 6 - (α - phényl) - éthyl - 5,6,7,8 - tétrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine;

12° La 2 - diméthylamino - 4 - hydroxy - 6 - (β -

phényl) - éthyl - 5,6,7,8 - tétrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine;

13° La 2 - propyl - 4 - hydroxy - 6 - benzyl - 7 - méthyl - 5,6,7,8 - tétrahydro - pyrido[4,3-*d*]pyrimidine;

14° La 2 - isopropyl - 4 - hydroxy - 6 - (β - phényl) - éthyl - 5,6,7,8 - tétrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine;

15° La 2-butyl - 4 - hydroxy - 6 - (β - phényl) - éthyl - 5,6,7,8 - tétrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine.

16° Les doses unitaires de la substance active sont comprises entre 20 et 300 mg, de préférence entre 50 et 200 mg;

17° La substance active est ajoutée à des adjuvants pharmaceutiques solides ou liquides non toxiques et physiologiquement supportables;

18° Les produits pharmaceutiques se présentent sous la forme de comprimés, cachets, dragées, ampoules ou suppositoires.

Société dite : DR. KARL THOMAE GMBH

Par procuration :

PLASSERAUD, DEVANT, GUTMANN, JACQUELIN

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : *néant*.

Documents illustrant l'état de la technique en la matière :

— *Chemical Abstracts*, vol. 48, 12 300 g (1954), cite : *J. Pharmacol. and Expl. Therapeut.* C. G. Van Arman et al. (Searle), vol. 111, p. 285-92 (1954).

Le présent avis a fait l'objet d'observations présentées par le titulaire.