

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 595 700**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)
②1 N° d'enregistrement national : **86 04201**
⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 471/04 // (C07D 471/04, 209:00, 213:74).

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 17 mars 1986.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 38 du 18 septembre 1987.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SANOFI, Société Anonyme et C.N.R.S.,
Société Anonyme.* — FR.

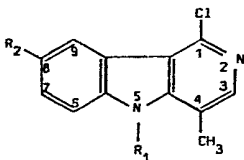
⑦2 Inventeur(s) : Emile Bisagni, Nguyen Chi Hung et Paul
de Cointet.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : A. Amselem, Sanofi.

⑤4 Dérivés du 5-H pyrido [4,3-b] indole, leur procédé de préparation et leur application en tant qu'intermédiaires de
synthèse.

⑤7 La présente invention est relative à de nouveaux dérivés
chlorés du 5-H pyrido [4,3-b] indole de formule I



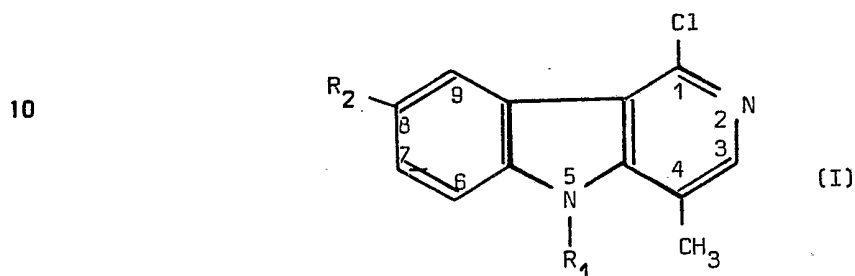
dans laquelle R₁ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle
inférieur et R₂ représente le groupe hydroxy, un groupe alky-
loxy inférieur ou un groupe arylcarbonyloxy, leur procédé de
préparation et leur application en tant qu'intermédiaires de
synthèse dans la préparation de nouveaux composés utilisables
dans l'industrie pharmaceutique.

FR 2 595 700 - A1

D

L'invention est relative à des dérivés chlorés du 5-H Pyrido [4,3-b] indole, à un procédé pour les préparer et à leur utilisation en tant qu'intermédiaires de synthèse dans la préparation de composés utiles dans l'industrie pharmaceutique.

5 Les nouveaux dérivés de l'invention répondent à la formule suivante :



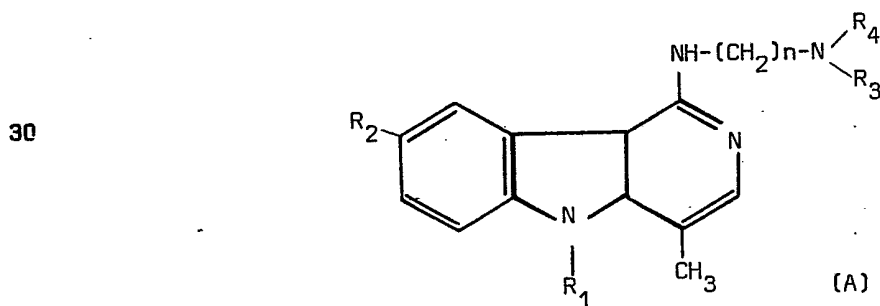
15

dans laquelle R_1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et R_2 représente un groupe hydroxy, un groupe alkyloxy inférieur ou un groupe arylcarbonyloxy.

L'invention concerne aussi les formes tautomères lorsqu'elles existent. Par groupe alkyle inférieur, on entend une chaîne hydrocarbonée saturée en C_1-C_4 linéaire ou ramifiée.

20 Ces dérivés sont des intermédiaires dans la préparation de nouveaux composés de formule (A)

25



35

dans laquelle n représente un nombre entier de 2 à 4 ; R₁ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R₂ représente un groupe hydroxy ou un groupe alkyloxy inférieur ; R₃ et R₄ sont chacun indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou hydroxyalkyle.

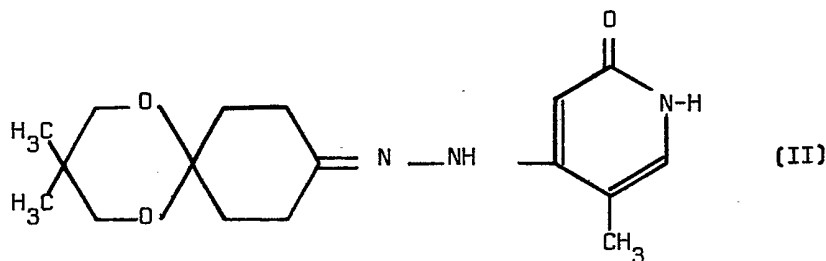
Ces nouveaux composés (A) qui sont doués de propriétés antitumorales intéressantes ont été revendiqués par les demandeurs ainsi que leur application en thérapeutique, dans une demande déposée conjointement.

Certains dérivés de chloro-1 5-H Pyrido [4,3-b] indole ont été antérieurement décrits dans la littérature, notamment par : C. DUCROCQ, A. CIVIER, J. ANDRE-LOUISFERT et E. BISAGNI (J. Heterocycl. Chem. 12, 963-967, 1975) ; CH. S. LEE, T. OHTA, K. SHUDO et T. OKAMOTO (Hétérocycles, 16, 1081-1084, 1981). Mais ces dérivés, dont la synthèse est différente du procédé objet de l'invention, ne comportent ni de groupe méthyle en position 4 ni de substituant en position 8, de telle sorte qu'ils ne peuvent pas être utilisés en tant qu'intermédiaires dans la préparation des nouveaux composés de formule (A).

L'invention a donc également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) ci-dessus caractérisé en ce que :

1°) Par réaction de l'hydrazino-4 méthyl-5 oxo-2 dihydro- 1,2 pyridine, préparée selon la méthode décrite par E. BISAGNI (demande de brevet Français N°8504871 du 22 Mars 1985), sur la diméthyl-3,3 dioxo-1,5 spiro [5,5] undécane, ou tout autre monoacétal de la cyclohexanédione-1,4 préparée par exemple selon la méthode de J. M. KAMENKA [Bull. Soc. Chim. France, 3,4 87-88, 1983], on obtient l'hydrazone de formule (II).

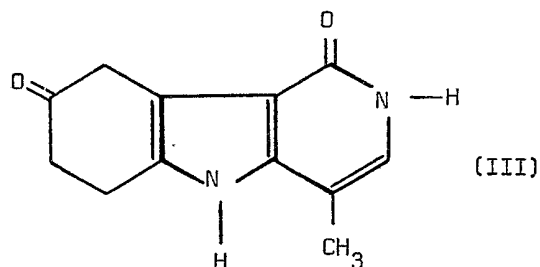
30



35

2°) L'hydrazone de formule (II) est cyclisée selon la réaction de FISHER, et le dérivé cyclique obtenu hydrolysé pour former la méthyl-4 tétrahydro-6,7,8,9 2-H 5-H Pyrido [4,3-b] indoledione-1,8 de formule :

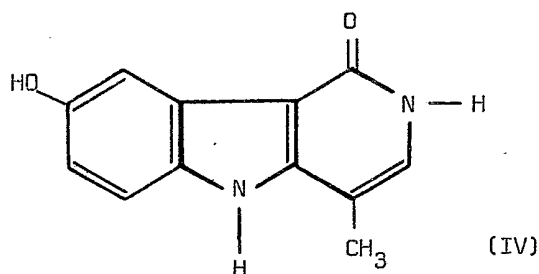
5



10

3°) La Pyrido-indoledione de formule (III) est deshydrogénée par action du charbon palladié pour former l'hydroxy-8 méthyl-4 2-H 5-H Pyrido [4,3-b] indolone-1 de formule :

15

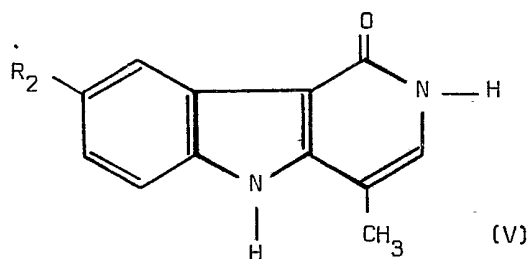


20

25

4°) Le dérivé hydroxylé (IV) est estérifié par action d'un anhydride d'acide aromatique pour former une arylcarboxyloxy-8 méthyl-4 2-H 5-H Pyrido [4,3-b] indolone-1 de formule (V) dans laquelle R₂ représente le groupe arylcarboxyloxy.

30



35

40

- 5°) L'action d'un agent chlorant sur l'ester (V) conduit à un arylcarbonyloxy-8 chloro-1 méthyl-4 5-H Pyrido [4,3-b] indole de formule (I) dans laquelle R_1 représente l'hydrogène et R_2 représente un groupe arylcarbonyloxy.
- 6°) L'ester chloré de formule (I), dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification précédente, est hydrolysé en dérivé hydroxylé correspondant.
- 5 Il peut-être également préalablement alkylé en position-5 par action d'un halogénure d'alkyle puis hydrolysé en dérivé hydroxylé correspondant. On obtient ainsi un chloro-1 hydroxy-8 méthyl-4 5-H pyrido [4,3-b] indole éventuellement alkylé en position-5 de formule (I) dans laquelle R_1
- 10 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle et R_2 représente le groupe hydroxy.
- 7°) L'action d'un halogénure d'alkyle sur un dérivé chloré de formule (I), dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification précédente, conduit à un alkyloxy-8 chloro-1 méthyl-4 5-H Pyrido [4,3-b] indole
- 15 éventuellement alkylé en position-5 de formule (I) dans laquelle R_1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle et R_2 représente un groupe alkyloxy.

La formation de l'hydrazone de formule (II) s'effectue à la température de reflux d'un solvant polaire tel que l'éthanol.

- 20 La cyclisation du composé de formule (II) est obtenue par chauffage à des températures comprises entre 200°C et 280°C au reflux d'un solvant inerte tel que le diphényl éther.

- Après hydrolyse par une solution aqueuse normale d'acide chlorhydrique portée au reflux, l'aromatisation du composé de formule (III), qui conduit
- 25 au composé de formule (IV) s'effectue dans le même solvant que celui mis en oeuvre dans l'étape précédente, à haute température et en présence d'un catalyseur tel que le charbon palladié.

- L'estérification du composé de formule (IV) est effectuée à la température de reflux d'un solvant basique aprotique tel que la pyridine.

30

La chloration du composé de formule (V) qui conduit au composé de formule (I) est effectuée avantageusement à la température de reflux de l'oxychlorure de phosphore.

- 35 L'alkylation du dérivé chloré précédemment obtenu est réalisée par l'action d'un halogénure d'alkyle R_1-X ($X = I, Br, SO_4$) en présence d'une base faible telle que le carbonate de potassium, dans un solvant polaire aprotique tel tel que N,N diméthylformamide. Elle conduit au dérivé chloré de formule (I) dans laquelle R_1 représente un radical alkyle et R_2 un radical aryloxy-carbonyl.

40

L'hydrolyse de ce dérivé est réalisée par l'action d'une base telle que l'hydroxyde de sodium, de potassium ou l'ammoniac, dissoute dans un solvant polaire tel que le méthanol ou un solvant hydroalcoolique, à une température comprise entre 15°C et 45°C.

5 L'alkylation en position 8 du composé de formule (I) dans laquelle R_2 représente un groupe hydroxy, est effectuée par l'action d'un halogénure d'alkyle R_2-X en présence d'une base forte (hydroxyde de sodium ou potassium) en milieu hydroalcoolique. Dans le cas du dérivé chloré de formule (I) dans lequel R_1 représente l'hydrogène, elle est avantageusement réalisée en
10 présence d'une base faible telle que le carbonate de potassium en milieu polaire aprotique tel que la diméthylformamide.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de la présente invention.

15 Exemple 1 : Préparation du benzyloxy-8 chloro-1 méthyl-4 5-H pyrido $\langle 4,3-b \rangle$ indole (composé de formule (I) dans lequel $R_1 = H$, $R_2 = C_6H_5-CO-O$).
A) Diméthyl-3,3 dioxo-1,5 \langle méthyl-5 oxo-2 dihydro-1,2 1-H pyridyl-4 \rangle hydrazono \rangle -9 spiro $\langle 5,5 \rangle$ undécane.

20 Le mélange formé par l'hydroxy-4 méthyl-5-1H pyridone-2 (16g), l'éther monoéthylique de l'éthylène glycol (400 ml) et l'hydrate d'hydrazine (140 ml) est chauffé au reflux pendant 4 jours et évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu solide est repris dans 500 ml d'éthanol absolu bouillant, filtré et le filtrat est concentré de moitié.

25 Après une nuit à la température ambiante, le solide cristallisé est essoré et séché. On obtient des cristaux incolores (13 g) correspondant à l'hydrate du composé recherché $F = 135-155^\circ$.

Calc. pour $C_6H_9N_3O_3 \cdot H_2O = C, 45,85 ; H, 7,05 ; N, 26,74$.

Trouvé : C, 45,29 ; H, 6,97 ; N, 26,03.

30 Les eaux mères concentrées à 100 ml et abandonnées une nuit à la température ambiante fournissent une nouvelle quantité du composé (2,4g). Le rendement total s'élève donc à 15,4 g, soit 76 p. 100.

35 Le mélange de l'hydrate de l'hydrazino-4 méthyl-5 1-H pyridone-2 (3,56 g) et de la diméthyl-3,3 dioxo-1,5 spiro $\langle 5,5 \rangle$ undécane-9 (7,92 g) dans l'éthanol absolu (200 ml) est chauffé à reflux pendant 2 h 15, puis refroidi à la température ambiante. Le solide filtré est lavé à l'éthanol pour donner 9 g de l'hydrazone pure. L'évaporation des eaux mères laisse un résidu solide qui est repris dans 100 ml de dioxane bouillant, refroidi à l'ambiante, filtré puis recristallisé dans l'éthanol en donnant 1,2 g de produit attendu.

Rendement : 90,3 % ; $F > 260^\circ C$.

40 Calc. pour $C_{17}H_{25}N_3O_3$: C, 63,92 ; H, 7,89 ; N, 13,16.

Trouvé : C, 63,64 ; H, 7,66 ; N, 12,84.

B) Tétrahydro-6,7,8,9 méthyl-4 2-H 5-H pyrido [4,3-b] indoledione-1,8.

Le mélange formé par l'hydrazone précédente (2,3 g) dans le diphényléther (45 ml) est chauffé à reflux sous atmosphère d'argon pendant 40 minutes et laissé refroidir à la température ambiante.

5 Après addition de 150 ml de xylène, le précipité formé est essoré et lavé au xylène pour donner 2 g de l'intermédiaire brut, puis hydrolysé par chauffage à l'ébullition pendant 25 minutes dans 100 ml d'acide chlorhydrique N, refroidi et alcalisé par addition de carbonate de potassium. Le solide obtenu est filtré, séché et recristallisé dans le minimum d'éthanol pour
10 donner 1,1 g de microcristaux incolores correspondant à l'hydrate de l'indoledione attendue.

Rendement : 70,6 % ; F > 260°C.

Calc. pour $C_{12}H_{12}N_2O_2$; H_2O : C, 61,53 ; H, 5,98 ; N, 11,96.

Trouvé : C, 61,15 ; H, 5,87 ; N, 11,73.

15 RMN H_1 [$(CD_3)_2SO$] ; δ : 2.15 (s, 3H, CH_3 -4), 2.68 (t, 2H, CH_2 -7), 3.06 (t, 2H, CH_2 -6), 3.61 (s, 2H, CH_2 -9), 6.71 (s large, 1H, H-3), 10.4 (s large, 1H, NH, -5), 11.23 (s large, 1H, NH-2).

C) Hydroxy-8 méthyl-4 2-H 5-H pyrido [4,3-b] indolone-1.

20 Le mélange de la cétone précédemment obtenue (1,37 g) et de charbon palladié à 10 % (1 g) dans le diphényléther (100 ml) est chauffé à reflux, sous agitation, pendant 30 minutes et refroidi à la température ambiante. On ajoute 400 ml d'éthanol, on filtre, on lave le solide avec 200 ml d'éthanol bouillant et évapore l'éthanol sous pression réduite. Après addition de 150 ml
25 toluène au diphényléther résiduel, le précipité obtenu est filtré, séché et repris dans le dioxane bouillant contenant la quantité suffisante d'éthanol pour le dissoudre.

La solution filtrée est concentrée pour éliminer l'éthanol et refroidie pour fournir des microcristaux beige-clair (1,1 g).

30 Rendement : 81 % ; F > 260°C.

Calc. pour $C_{12}H_{10}N_2O$: C, 67,28 ; H, 4,71 ; N, 13,08.

Trouvé : C, 66,89 ; H, 4,74 ; N, 12,84.

35 RMN H_1 [$(CD_3)_2SO$] ; δ : 2.25 (s, 3H, CH_3 -4), 6.8 (q, 1H, H-7, J 7-6 = 9 Hz, J 7-9 = 2,3 Hz), 7.07 (m, 1H, OH-8), 7.32 (d, 1H, H-6), 7.56 (d, 1H, H-9), 8.92 (s, 1H, H-3), 10.09 (s large, 1H, NH-5), 11.4 (s large, 1H, NH-2).

D) Benzoyloxy-8 méthyl-4 2-H 5-H pyrido [4,3-b] indolone-1.

La pyrido indolone précédente (4 g) est traitée avec de l'anhydride benzoïque en excès (12,6 g) dans la pyridine (100 ml) à reflux pendant 2 h 15 et la pyridine est évaporée. Le résidu est repris dans une solution de carbonate acide de sodium en excès et la phase aqueuse est décantée après 1 heure sous agitation. A la fraction insoluble, on ajoute 50 ml d'éthanol, et le précipité obtenu est essoré, lavé à l'éthanol froid et repris dans l'éthanol bouillant (100 ml) pendant 5 minutes.

Le mélange refroidi fournit 4,4 g de microcristaux beige-clair..

Rendement : 74 % ; F > 260°C.

Calc. pour $C_{19}H_{14}N_2O_3$: C, 71,69 ; H, 4,43 ; N, 8,80.

Trouvé : C, 71,32 ; H, 4,39 ; N, 8,81.

RMN H_1 [$(CD_3)_2SO$] ; δ : 2.31 (s, 3H, CH_3 -4), 7.16 (s, 1H, H-3), 7.24 (q, 1H, H-7, J 7-6 = 8,5 Hz J 7-9 = 1,8 Hz), 7.6 (d, 1H, H-6), 7.73 (m, 3H de C_6H_5), 7.96 (d, 1H, H-9), 8.23 (m, 2H de C_6H_5), 10.96 (s large, 1H, NH-2), 11.92 (s large, 1H, NH-5).

E) Benzoyloxy-8 chloro-1 méthyl-4 5-H pyrido [4,3-b] indole.

Le mélange de benzoyloxy-pyrido indolone précédente (3 g) dans l'oxychlorure de phosphore (250 ml) est chauffé à reflux pendant 70 h et l'excès d'oxychlorure est évaporé sous pression réduite. A l'huile résiduelle, on ajoute 300 ml d'eau, chauffe à l'ébullition sous agitation, puis le mélange est neutralisé à pH 7-8 par une solution de bicarbonate de sodium. Le précipité formé est filtré, séché et chromatographié sur colonne de silice.

En éluant avec l'acétate d'éthyle pur, on obtient une fraction principale dont l'évaporation fournit un solide qui recristallise dans le toluène en donnant 2,4 g de paillettes jaune-pâle, correspondant au dérivé chloré pur.

Rendement : 75 % ; F = 227-228°C.

Calc. pour $C_{19}H_{13}ClN_2O_2$: C, 67,76 ; H, 3,89 ; N, 8,32 ; Cl, 10,53.

Trouvé : C, 67,83 ; H, 4,08 ; N, 7,84 ; Cl, 11,03.

RMN H_1 [$(CD_3)_2SO$] ; δ : 2.48 (s, 3H, CH_3 -4), 7.47-7.82 (m, 6H, H-6 + H-7 + H-9 + 3H de C_6H_5), 8.13-8.29 (m, 3H, H-3 + 2H de C_6H_5), 12.1 (s large, 1H, NH-5).

Exemple 2 :

Préparation de chloro-1 hydroxy-8 méthyl-4 5-H Pyrido [4,3-b] indole (composé de formule (I) dans lequel $R_1 = H$ et $R_2 = OH$).

Le mélange de benzyloxy-8 chloro-1 méthyl-4 5-H pyrido [4,3-b] indole (1,15 g) dans le méthanol saturé par l'ammoniac (100 ml) est agité à la température ambiante pendant 18 h et évaporé à sec. Le résidu est repris dans l'eau et le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché, chromatographié sur colonne de silice en éluant avec l'acétate d'éthyle pur. Après évaporation, le dérivé chloré attendu recristallise dans le xylène pour donner des microcristaux jaune-pâle (750 mg).

Rendement : 80,4 % ; Sublimation à 265°C.

Calc. pour $C_{12}H_9ClN_2O$: C, 61,95 ; H, 3,90 ; N, 12,04 ; Cl, 15,24.

Trouvé : C, 62,01 ; H, 3,83 ; N, 11,97 ; Cl, 14,97.

RMN H_1 [$(CD_3)_2SO$] ; δ : 2.52 (s, 3H, CH_3 -4), 7.08 (q, 1H, H-7, J 7-6 = 9 Hz, J 7-9 = 2,4 Hz), 7.49 (d, 1H, H-6), 7.78 (d, 1H, H-9), 8.02 (d, 1H, H-3 J H-3- CH_3 -4 = 1,2 Hz), 9.26 (s large, 1H, OH), 11.8 (s large, 1H, NH-5).

Exemple 3 :

Préparation de chloro-1 diméthyl-4,5 hydroxy-8 5-H pyrido [4,3-b] indole (composé de formule (I) dans lequel $R_1 = CH_3$ et $R_2 = OH$)

A) Benzyloxy-8 chloro-1 diméthyl-4,5 5-H pyrido [4,3-b] indole.

La réaction est effectuée à partir du benzyloxy-8 chloro-1 méthyl-4 5-H pyrido [4,3-b] indole (1 g ; 3 mmoles) dans 20 ml de N,N-diméthylformamide en ajoutant le carbonate de potassium (2,16 g ; 15 mmoles) et l'iodure de méthyle (0,37 ml ; 6 mmoles) à 0°C et en laissant le mélange réactionnel sous agitation à cette température pendant une heure, puis à température ambiante pendant 12 heures.

Après traitement habituel le dérivé chloré attendu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

Rendement : 77 % ; F = 246°C-248°C.

Calc. pour : $C_{20}H_{15}ClN_2O_2$: C, 68,48 ; H, 4,31 ; N, 7,98 ; Cl, 10,11.

Trouvé : C, 68,23 ; H, 4,31 ; N, 8,08 ; Cl, 10,25.

B) Chloro-1 diméthyl-4,5 hydroxy-8 5-H Pyrido [4,3-b] indole.

Le composé précédent (10 g ; 28 mmoles) est traité par une solution de 3,2 g d'hydroxyde de potassium dissous dans 500 ml de méthanol à température ambiante pendant cinq heures.

D'abord hétérogène, le milieu devient homogène, puis il se forme un précipité. Le méthanol est alors évaporé sous pression réduite. Le précipité obtenu est repris par 200 ml d'eau qui est acidifiée sous agitation pendant 15 minutes avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique N. La solution est ensuite basifiée par l'ammoniaque. Le précipité formé est filtré et recristallisé dans le dioxane.

Rendement : 85,7 % ; F = > 260°C.

Calc. pour : $C_{13}H_{11}ClN_2O$: C, 63,29 ; H, 4,49 ; N, 11,35 ; Cl, 14,37.

Trouvé : C, 63,48 ; H, 4,52 ; N, 11,35 ; Cl, 13,92.

RMN H_1 $\int (CD_3)_2SO \int \delta$: 2.76 (d, 3H, CH_3 -4, $J_{CH_3-H-3} = 1$ Hz), 4.10 (s, 3H, N- CH_3)
7.12 (q, 1H, H-7, $J_{7-6} = 9$ Hz, $J_{7-9} = 2,4$ Hz), 7.58 (d, 1H, H-6), 7.84
(d, 1H, H-9), 7.96 (d, 1H, H-3), 9.34 (s, 1H, OH).

Exemple 4 :

Préparation de chloro-1 diméthyl-4,5 méthoxy-8 5-H Pyrido $\int 4,3-b \int$ indole (composé de formule (I) dans lequel $R_1 = CH_3$ et $R_2 = OCH_3$).

Méthode A :

Le chloro-1 diméthyl-4,5 hydroxy-8 5-H pyrido $\int 4,3-b \int$ indole (0,6 g) en solution dans le N,N-diméthylformamide est traité par 1,7 g (12,2 mmoles) de carbonate de potassium et 0,3 ml (2,41 mmoles) d'iodure de méthyle pendant cinq heures à température ambiante. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le précipité est repris par 50 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Puis le milieu est basifié par l'ammoniaque. Le précipité obtenu est filtré, séché et recristallisé dans le cyclohexane.
Rendement : 81,6 % ; F = 173-176°C.

Méthode B :

Le chloro-1 méthyl-4 hydroxy-8 5-H pyrido $\int 4,3-b \int$ indole (0,5 g ; 2,15 mmoles) est dissous dans le N,N diméthylformamide anhydre (20 ml). La solution est refroidie à -10°C puis on y introduit successivement le carbonate de potassium (1,5 g ; 10,7 mmoles) et l'iodure de méthyle (0,32 ml ; 2,58 mmoles). Le milieu est agité à cette température pendant cinq heures puis on introduit de nouveau 1,5 g de carbonate de potassium et 0,32 ml d'iodure de méthyle en maintenant la température pendant 3 heures. Après agitation pendant 15 heures à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le précipité est repris par 50 ml d'eau puis acidifié à 0°C par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique qui est enfin neutralisé par l'ammoniaque. Le précipité obtenu est filtré, séché et recristallisé dans le cyclohexane.

Rendement : 57 % ; F = 173-176°C.

Calc. pour : $C_{14}H_{13}ClN_2O$: C, 64,49 ; H, 5,03 ; N, 10,74 ; Cl, 13,60.

Trouvé : C, 64,45 ; H, 5,29 ; N, 10,58 ; Cl, 13,31.

5 RMN H_1 $\int (CD_3)_2SO \int \delta$: 2.28 (d, 3H, CH_3-4 , $J_{CH_3-H-3} = 1$ Hz), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.14 (s, 3H, NCH_3), 7.29 (q, 1H, H-7, $J_{7-6} = 8,9$ Hz, $J_{7-9} = 2,5$ Hz), 7.70 (d, 1H, H-6), 7.91 (d, 1H, H-9), 8 (d, 1H, H-3).

Exemple 5 :

10 Préparation de chloro-1 méthoxy-8 méthyl-4 5-H pyrido $\int 4,3-b \int$ indole (composé de formule (I) dans lequel $R_1 = H$ et $R_2 = OCH_3$.
Le chloro-1 méthyl-4 hydroxy-8 5-H pyrido $\int 4,3-b \int$ indole (232 mg ; 1 mmole) est dissous dans le méthanol (20 ml) contenant 2,2 ml d'une solution 0,5 N d'hydroxyde de potassium (1,1 mmole). On ajoute 600 mg (4,2 mmole) d'iodure de méthyle en solution dans 4 ml de méthanol.

15 Le milieu est agité à température ambiante pendant 72 heures puis le méthanol est concentré sous pression réduite. Le produit obtenu est repris dans une solution d'hydroxyde de sodium 2 N en excès. Le précipité résiduel est filtré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans le xylène.

Rendement : 24 % ; F = 243-245°C.

20 Calc. pour : $C_{13}H_{11}ClN_2O$: C, 63,29 ; H, 4,49 ; N, 11,35 ; Cl, 14,37.

Trouvé : C, 63,48 ; H, 4,56 ; N, 11,15 ; Cl, 14,64.

RMN H_1 $\int (CD_3)_2SO \int \delta$: 2.52 (d, 3H, CH_3-4 , $J_{CH_3-H-3} = 1$ Hz), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 7.23 (q, 1H, H-7, $J_{7-6} = 9$ Hz, $J_{7-9} = 2,5$ Hz), 7.60 (d, 1H, H-6), 7.87 (d, 1H, H-9), 8.04 (d, 1H, H-3).

25 A titre illustratif, on décrit ci-dessous la préparation de deux composés de formule (A) à partir d'un composé de formule (I).

1) Préparation de (diéthylamino-3 propylamino)-1 méthoxy-8 méthyl-4 5-H pyrido $\int 4,3-b \int$ indole et son bimaléate. 0,5 g du chloro-1 méthoxy-8 méthyl-4 5-H pyrido $\int 4,3-b \int$ indole (composé de l'exemple 5 (I) dans lequel $R_1 = H$ et $R_2 = OCH_3$) sont dissous dans 10 ml de diéthylamino-3 propylamine. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 96 heures puis l'excès d'amine est distillé sous pression réduite. Le résidu est repris dans 10 ml d'eau puis alcalinisé par une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de sodium et enfin extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est séchée, puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine en éluant tout d'abord par le chlorure de méthylène puis avec un mélange chlorure de méthylène-éthanol (98/2).

La base pure ainsi obtenue est dissoute dans une solution acétonique d'acide maléique (au moins 2 équivalents molaires) qui est maintenue en ébullition pendant 2 minutes. Après refroidissement, le bimaléate précipite. Il est filtré et séché.

5 Rendement : 62 % ; F = 176-178°C.

Calc. pour $C_{28}H_{36}N_4O_9, H_2O$: C, 56,95 ; H, 6,44 ; N, 9,45.

Trouvé : C, 56,72 ; H, 6,30 ; N, 9,61.

10 RMN H_1 (D_2O) ; δ : 1.41 (t, 2x3H, $\underline{CH_3-CH_2}$), 2.22 (m, 2H, $CH_2-\beta$), 2.36 (s, 3H, CH_3-4), 3.38 (m, 6H, 2x2H, $\underline{CH_2CH_3} + CH_2-\delta$), 3.64 (t, 2H, $CH_2-\alpha$), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 6.16 (s, 4H, CH = CH maléate), 7.17 (q, 1H, H-7, J 7-6 = 9 Hz, J 7-9 = 2,3 Hz), 7.36 (d, 1H, H-6), 7.4 (s large, 1H, H-9), 7.48 (s, 1H, H-3).

2) Préparation de (diéthylamino-3 propylamino)-1 hydroxy-8 méthyl-4 5-H pyrido [4,3-b] indole et de son bimaléate.

15 La diéthylamino-3 propylamine (15 ml) contenant le chloro-1 hydroxy-8 méthyl-4 5-H pyrido [4,3-b] indole (800 mg) composé de l'exemple 2 (I) dans lequel $R_1 = H$ et $R_2 = OH$ est chauffée au bain d'huile à 170°C pendant 18 h et l'excès d'amine est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris dans 50 ml d'eau, extrait au chlorure de méthylène dans lequel le produit paraît peu soluble et le nouveau résidu obtenu après évaporation

20 du solvant est chromatographié sur colonne d'alumine (35 x 2,2 cm) en éluant avec le chlorure de méthylène pur (300 ml), avec le mélange chlorure de méthylène-éthanol 95-5 v/v (400 ml), puis enfin avec le même mélange, en proportion 9/1 v/v (300 ml). L'évaporation de cette dernière fraction laisse un produit qui est dissous dans l'acétone (50 ml) et versé dans une

25 solution d'acide maléique (1 g) dans 50 ml d'acétone bouillante. Le précipité formé est essoré, agité en suspension dans 50 ml de méthyléthylcétone pendant 48 h, essoré et séché pour donner 740 mg de microcristaux jaunâtres correspondant au bimaléate, hydraté avec une molécule d'eau.

Rendement : 41 % ; F = 200°C avec décomposition.

30 Calc. pour $C_{27}H_{34}N_4O_9, H_2O$: C, 56,24 ; H, 6,29 ; N, 9,72.

Trouvé : C, 56,21 ; H, 6,27 ; N, 9,74.

Base libre : recristallise dans le toluène en donnant des microcristaux jaune pâle. F = 125°C.

35 Calc. pour $C_{19}H_{26}N_4O$; 0,5 H_2O : C, 68,06 ; H, 8,06 ; N, 16,72.

Trouvé : C, 68,09 ; H, 8,14 ; N, 16,55.

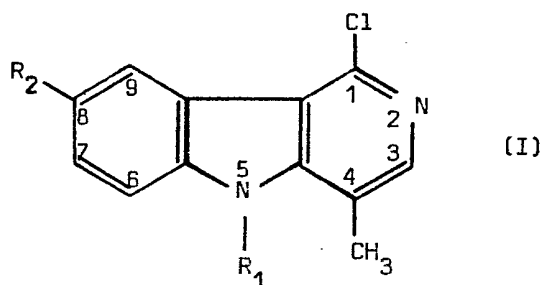
40 RMN H_1 [$(CD_3)_2SO$] ; δ : 1.0 (t, 2x3H, $\underline{CH_3-CH_2}$), 1.80 (m, 2H, $CH_2-\beta$), 2.30 (s, 3H, CH_3-4), 2.4-2.69 (m, 6H, $\underline{CH_2-CH_3} + CH_2-\delta$), 3.55 (q, 2H, $CH_2-\alpha$), 6.22 (t, 1H, NH-1), 6.87 (q, 1H, H-7, J 7-6 = 8,5 Hz, J 7-9 = 2,2 Hz), 7.31 (d, 1H, H-6), 7.52 (d, 1H, H-9), 7.66 (s, 1H, H-3), 8.82 (s large, 1H, OH-8), 11.05 (s, 1H, NH-5).

Revendications

5

1) Composés de formule (I)

10



15

dans laquelle R₁ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, et R₂ représente un groupe hydroxy, alkyloxy inférieur ou arylcarbonyloxy, ainsi que ses formes tautomères lorsqu'elles existent.

20

2) Benzoyloxy-8 chloro-1 méthyl-4 5-H pyrido [4,3-b] indole.

3) Chloro-1 hydroxy-8 méthyl-4 5-H pyrido [4,3-b] indole.

4) Chloro-1 diméthyl-4,5 hydroxy-8 5-H pyrido [4,3-b] indole.

25

5) Chloro-1 diméthyl-4,5 méthoxy-8 5-H pyrido [4,3-b] indole.

6) Chloro-1 méthoxy-8 méthyl-4 5-H pyrido [4,3-b] indole.

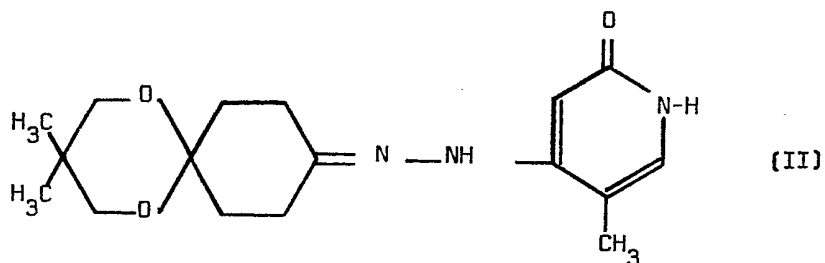
30

7) Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que :

35

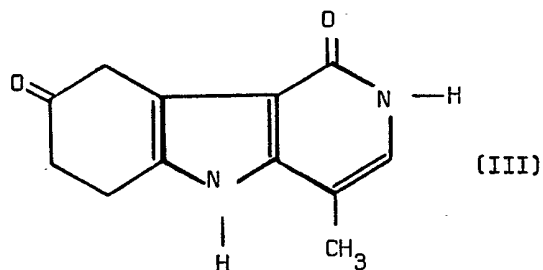
a) On fait réagir l'hydrazino-4 méthyl-5 oxo-2 dihydro 1,2 pyridine sur la diméthyl-3,3 dioxo-1,5 spiro [5,5] undécane ou tout autre monoacétal de la cyclohexanedione-1,4 pour obtenir l'hydrazone de formule :

40



b) On cyclise l'hydrazone de formule (II) selon la réaction de Fisher et le dérivé cyclisé obtenu est hydrolysé pour former le méthyl-4 tétrahydro-6,7,8,9 2-H 5-H pyrido [4,3-b] indoledione-1,8 de formule :

5

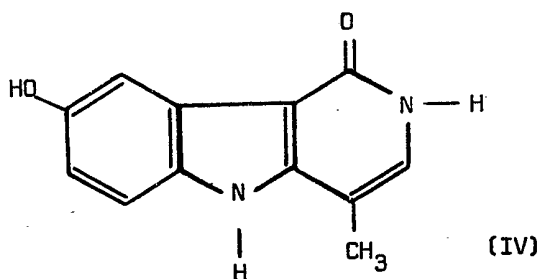


10

15

e) On deshydrogène la pyrido-indoledione de formule (III) pour former l'hydroxy-8 méthyl-4 2-H 5-H pyrido [4,3-b] indolone-1 de formule :

20

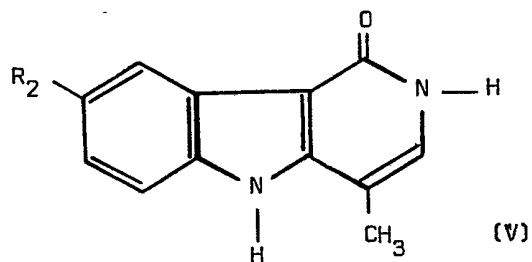


25

30

d) On estérifie l'indolone de formule (IV) par action d'un anhydride d'acide aromatique pour former une arylcarbonyloxy-8 méthyl-4 2-H 5-H pyrido [4,3-b] indolone-1 de formule (V) dans laquelle R₂ représente un groupe arylcarbonyloxy :

35



40

e) On chlore en position I l'ester de formule (V) pour obtenir le composé de formule (I) dans laquelle R_1 représente l'hydrogène et R_2 représente un groupe arylcarbonyloxy.

5 8) Procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que l'on alkyle l'ester chloré de formule (I) en position 5 pour obtenir le dérivé de formule (I) dans lequel R_1 représente un groupe alkyle inférieur et R_2 un groupe arylcarbonyloxy.

10 9) Procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que l'on hydrolyse l'ester chloré de formule (I) dans laquelle R_1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et R_2 un groupe arylcarbonyloxy pour obtenir le dérivé de formule (I) dans lequel R_1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et R_2 représente un groupe hydroxy.

15 10) Procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que l'on alkyle en position 8 le dérivé de formule (I) dans laquelle R_1 représente l'hydrogène ou radical alkyle inférieur et R_2 représente un groupe hydroxy pour obtenir le composé de formule (I) dans lequel R_1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyl et R_2 un groupe alkyloxy.

20

11) Procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que la formation du composé de formule (IV) s'effectue à haute température et en présence d'un catalyseur tel que le charbon palladié.

25