

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 580 646**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **85 05934**

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 401/04; A 61 K 31/47 // (A 61 K 31/47,
31:44) (C 07 D 401/04, 213:36, 215:22).

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 19 avril 1985.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 43 du 24 octobre 1986.

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

⑦1 Demandeur(s) : *SYNTHELABO, Société Anonyme.* — FR.

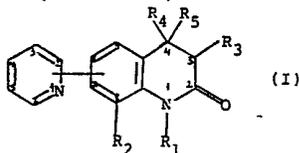
⑦2 Inventeur(s) : Gérard Leclerc et Philippe Manoury.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Elisabeth Thouret-Lemaître.

⑤4 Dérivés de 2(1H)-quinolinone, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑤7 Dérivés de 2(1H)-quinolinone répondant à la formule I :



dans laquelle :

— le radical pyridyle est en position 6 ou 7 et se lie par
l'une quelconque des positions 2, 3 ou 4;

— R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical (C₁₋₄)
alkyle;

— R₂ représente un atome d'hydrogène, le radical hydroxy
ou méthoxy ou un atome d'halogène;

R₃ et R₄ représentent soit ensemble une double liaison soit
chacun un atome d'hydrogène; et

— R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical (C₁₋₄)
alkyle;

ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement
acceptables.

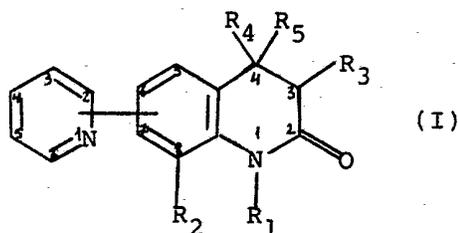
Application en thérapeutique.

FR 2 580 646 - A1

D

La présente invention a pour objet des dérivés de 2(1H)-quinolinone, leur préparation et leur application en thérapeutique.

5 Les composés de l'invention répondent à la formule (I),



dans laquelle

- 15 . le radical pyridyle est en position 6 ou 7 et se lie par l'une quelconque des positions 2, 3 ou 4 ;
- . R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical (C₁₋₄)alkyle,
 - . R₂ représente un atome d'hydrogène, le radical hydroxy ou

20 méthoxy ou un atome d'halogène,

 - . R₃ et R₄ représentent soit ensemble une double liaison soit chacun un atome d'hydrogène, et
 - . R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical (C₁₋₄)alkyle.
- 25

Les sels d'addition des composés (I) aux acides pharmaceutiquement acceptables font partie de l'invention.

30 Les composés de l'invention peuvent être préparés selon le schéma réactionnel donné en annexe 1.

Dans le schéma général (annexe 1) les radicaux ont les significations suivantes

- R est H ou le radical pyridyle,

35 R'₂ est H, OCH₃ ou un atome d'halogène,

- R' est C₆H₅, OEt ou OH,
- R'' est Cl ou OEt et
- R₅ est H ou (C₁₋₄)alkyle.

Le radical pyridyle R du schéma peut être introduit par réaction de la pyridine avec un composé diazoïque avant ou après la cyclisation conduisant à la quinolinone. La
5 réaction du diazoïque avec la pyridine conduit à un mélange d'isomères séparables par chromatographie.

La cyclisation est effectuée par réaction d'une aniline substituée par le radical R'₂ et éventuellement par le
10 radical pyridyle avec un chlorure d'éthoxy-3 ou de phényl-3 acryloyle éventuellement substitué par un radical R₅ alkyle suivie de la cyclisation proprement dite du composé intermédiaire obtenu.

15 L'hydrogénation du dérivé de quinolinone, substitué par R'₂ et éventuellement par R₅ et le radical pyridyle, est effectuée par action de l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon, l'oxyde de platine ou le rhodium sur alumine en présence d'un acide
20 fort tel que l'acide perchlorique.

Les composés dans lesquels R₂ est OH sont obtenus à partir des composés dans lesquels R₂ est OCH₃ par déméthylation.

25 Les composés de formule (I) dans lesquels R₂ est H peuvent être obtenus soit directement à partir d'une nitroaniline (voir schéma réactionnel 3) soit à partir des composés (I) dans lesquels R₂ est OCH₃ par déméthylation, méthylation et
30 élimination du groupe OSO₂CH₃.

Le schéma réactionnel est exemplifié dans les annexes 2, 3 et 4 par trois schémas réactionnels spécifiques.

Le schéma réactionnel 2 (annexe 2) montre l'obtention des
35 composés dans lesquels R₂ est OCH₃ pour lesquels l'introduction du radical pyridyle est effectuée avant la cyclisation.

Le schéma réactionnel 3 (annexe 3) décrit l'obtention des composés dans lesquels R₂ est H, la cyclisation étant

effectuée après l'introduction du radical pyridyle.

Le schéma réactionnel 4 (annexe 4) permet l'obtention des composés dans lesquels R_2 est un atome d'halogène et pour
5 lesquels la cyclisation est effectuée avant l'introduction du radical pyridyle.

Selon le schéma réactionnel 2, donné en annexe 2, on fait réagir un composé (II) avec de la pyridine dans de l'acide
10 chlorhydrique en présence de nitrite de sodium, on obtient un mélange d'isomères (III) que l'on sépare par chromatographie puis on fait réagir chaque isomère avec de l'acide nitrique pour obtenir le composé nitré (IV) que l'on réduit en composé (V), on fait réagir ce dernier avec le
15 chlorure d'éthoxy-3 acryloyle et enfin on cyclise le composé (VI) obtenu en composé (I) dans lequel R_3 et R_4 représentent une double liaison et, si on le désire, on alkyle et/ou hydrogène ce composé.

20

Selon le schéma réactionnel 3, donné en annexe 3, on peut préparer les composés (I) dans lesquels R_2 est H : on part d'un composé déjà nitré (VII) décrit dans la littérature sur
25 lequel on greffe le radical pyridyle, on réduit le composé nitré (VIII) en composé aminé (IX), on fait réagir ce dernier avec le chlorure d'éthoxy-3 acryloyle et on cyclise le composé intermédiaire (X) en composé (I) que l'on hydrogène et/ou alkyle éventuellement.

30

Selon le schéma réactionnel 4, donné en annexe 4, on prépare les composés (I) dans lesquels R_2 est un atome
35 d'halogène : on effectue la cyclisation du noyau quinoléine avant la fixation du radical pyridyle.

A cet effet on fait réagir un composé (XI) décrit dans la littérature avec le chlorure de phényl-3 acryloyle puis on cyclise le composé (XII) en composé (XIII) que l'on

transforme en composé nitré (XIV), on réduit le composé (XIV) en composé aminé (XV) que l'on diazote par réaction avec du nitrite de sodium en présence d'acide chlorhydrique et on fait réagir le composé (XVI) avec de la pyridine : on obtient alors un mélange des trois isomères de position sur le noyau pyridyle que l'on sépare par chromatographie, et on hydrogène et/ou alkyle éventuellement chaque isomère obtenu.

10

Les exemples suivants illustrent la présente invention. Les analyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés.

15

Exemple 1 Méthoxy-8 (pyridyl-4)-6 2(1H)-quinolinone et son chlorhydrate.

1.1. (pyridyl-4)-4 méthoxy-2 aniline.

20 On prépare ce composé à partir de (méthoxy-3 nitro-4 phényl)-4 pyridine par réduction.

Les (méthoxy-3 nitro-4 phényl)-2,3 ou 4 pyridines sont obtenues en mélange par la méthode de Haworth et al, J. Chem. Soc. 1940, p. 352 à partir de la méthoxy-3 nitro-4 aniline, obtenue elle-même à partir du nitro-4 méthoxy-3 acétanilide.

30 . Dans un ballon de 100 ml on introduit 6,9 g de chlorure d'étain hydraté dans 9,2 ml d'acide chlorhydrique concentré. On agite le mélange réactionnel, ajoute par portions 2,1 g (9,12 mmole) de (méthoxy-3 nitro-4 phényl)-4 pyridine et 5 ml d'alcool absolu. On chauffe le mélange à 70-80°C, pendant 1 h 30. On verse le mélange dans 200 ml d'eau. On alcalinise 35 avec de la soude 10 N et extrait au chloroforme. On chromatographie le résidu sur une colonne de silice avec comme éluant un mélange CH₂Cl₂/MeOH 95/5. On obtient l'amine.

1.2. Méthoxy-8 (pyridyl-4)-6 2(1H)-quinolinone et son chlorhydrate.

- Dans un ballon de 250 ml, on dissout 1,25 g (6,25 mmole) de (pyridyl-4)-4 méthoxy-2 aniline dans 40 ml de
- 5 tétrahydrofurane (THF), on refroidit le mélange au bain de glace et ajoute, goutte à goutte, 860 mg (6,4 mmole) de chlorure d'éthoxy-3 acryloyle dans 10 ml de THF. On agite le mélange toute la nuit à la température ambiante et ajoute de
- 10 l'eau, alcalinise avec K_2CO_3 et extrait à l'acétate d'éthyle. On obtient le composé intermédiaire que l'on cyclise : dans un ballon de 20 ml on introduit 1,3 g (4,36 mmole) de ce composé. On chauffe légèrement et agite pendant 1 h. On verse le mélange dans 200 ml d'eau, alcalinise avec K_2CO_3 et extrait au chloroforme.
- 15 On purifie le composé en éluant les phases organiques sur silice(CH_2Cl_2 95/MeOH 5)

- . On prépare le chlorhydrate de la base obtenue en dissolvant 600 mg de base dans une solution de 6 ml d'acide
- 20 chlorhydrique N dans 100 ml d'eau ; on fait recristalliser le précipité formé dans un mélange alcool/eau - F = 268°C.

Exemple 2. Hydroxy-8 (pyridyl-3)-6 2(1H)-quinolinone et son chlorhydrate.

- 25 On chauffe, à la température du reflux, 1,2 g (4,75 mmole) de méthoxy-8 (pyridyl-3)-6 2(1H)-quinolone dans 20 ml d'acide bromhydrique à 48 % pendant une nuit, à la température du reflux.
- 30 On évapore à siccité. On ajoute de l'eau au résidu et alcalinise avec $KHCO_3$. On obtient la base (F=143°C) que l'on transforme en chlorhydrate. F > 220°C.

- Exemple 3 Chloro-8 (pyridyl-2)-6 2(1H)-quinolinone, chloro-8
- 35 (pyridyl-3)-6 2(1H)-quinolinone, chloro-8 (pyridyl-4)-6 2(1H)-quinolinone et leurs oxalates.

3.1. Chloro-2 N-(phényl-3 acryloyl) aniline (XII).

Dans un erlenmeyer de 250 ml, on introduit 8,1 g

(63,5 mmole) d'o-chloro-aniline, 60 ml de benzène anhydre et 5 ml de pyridine ; tout en refroidissant à l'aide d'un bain de glace et sous agitation magnétique on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome 10 g (60 mmole) de chlorure de cinnamoyle dissous dans 50 ml de benzène anhydre. Après addition, on agite le mélange à la température ambiante pendant une nuit.

On ajoute de l'acétate d'éthyle pour dissoudre le produit qui a précipité.

On lave la solution benzénique 2 fois avec 75 ml d'eau puis 2 fois avec 75 ml d'une solution normale de HCl et 2 fois avec une solution de bicarbonate de potassium à 10 %. On sèche la phase benzénique sur $MgSO_4$, on évapore à sec. On obtient le composé (XII).

3.2. Chloro-8 2(1H)-quinolinone (XIII).

Dans un ballon de 2 l, on introduit 82,6 g (320 mmole) du composé (XII) obtenu sous 3.1. et 514 ml de chlorobenzène.

Tout en agitant on ajoute par portions 213,8 g (1600 mmole) de $AlCl_3$.

On porte le mélange à 125°C pendant 3 h. On verse alors lentement le contenu du ballon dans de la glace. On ajoute de l'hexane et triture le mélange. Puis on filtre et lave à l'hexane le précipité. On le sèche. On obtient le composé (XIII).

3.3. Chloro-8 nitro-6 2(1H)-quinolinone (XIV).

Dans un ballon de 1 l, on introduit 28 g (156 mmole) du composé obtenu sous 3.2. On ajoute 146 ml d'acide acétique et on agite le mélange réactionnel. On ajoute par portions 56,6 ml de HNO_3 à 100 %. On chauffe ensuite le mélange à la température du reflux pendant 1 h 30. On refroidit et on verse le contenu du ballon dans 800 ml d'eau. On agite. On filtre le précipité et le lave avec 2 fois 150 ml d'eau puis avec 2 fois 150 ml de $KHCO_3$ à 5 % et enfin avec 2 fois 200ml d'eau. On sèche le composé (XIV) obtenu.

3.4. Amino-6 chloro-8 2(1H)-quinolinone (XV).

Dans un ballon de 1 l on introduit 26,96 g (120 mmole) du composé (XIV) nitré et 168 ml de méthanol. Tout en agitant, 5 on ajoute par petites portions une solution de 83,9 g de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dans 67,7 ml de HCl concentré (11N). Une fois l'addition terminée, on chauffe le mélange à 60°C pendant 2 h 30, puis à 90°C pendant 2 h 30.

10 On verse alors le contenu du ballon dans un erlenmeyer de 2l. On ajoute doucement, portion par portion, 1,2 l de KHCO_3 à 20 % dans de l'eau. On recueille une suspension jaune que l'on agite avec 400 ml d'acétate d'éthyle. On décante et recueille la phase organique. On filtre l'émulsion sur 15 celite. On extrait le filtrat 4 à 5 fois avec de l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique MgSO_4 , évapore à sec et recueille le composé que l'on purifie.

3.5. Chloro-8 (pyridyl-2,3 ou 4)-6 2(1H)-quinolinones.

20

Dans un erlenmeyer de 100 ml, on introduit 14,3 ml de HCl concentré et 10,1 ml d'eau. On ajoute lentement 7,79 g du composé (XV) obtenu sous 3.4. tout en agitant. On chauffe un peu le mélange puis le refroidit ensuite au bain de 25 glace/sel. Lorsque la température du mélange est comprise entre 0°C et 5°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 2,8 g de NaNO_2 dans 7 ml d'eau tout en maintenant la température entre 0°C et 5°C.

30 Le sel de diazonium en suspension est ensuite ajouté, à froid, goutte à goutte à 40 ml de pyridine chauffés à 80°C. On agite le mélange à 80°C pendant 1 h. On ajoute alors 10,4 ml d'ammoniaque puis évapore à sec. On reprend le résidu dans 100 ml de KHCO_3 à 10 %, on extrait au 35 chloroforme, filtre sur celite, sèche la phase chloroformique et évapore à sec. On fait passer le composé obtenu sur une colonne de silice en utilisant comme éluant le mélange $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}/\text{MeOH}$ 46/50/4.

On obtient d'abord
· la chloro-8 (pyridyl-2)-6 2(1H)-quinolinone,
· puis la chloro-8 (pyridyl-3)-6 2(1H)-quinolinone
· et enfin la chloro-8 (pyridyl-4)-6 2(1H)-quinolinone
5 dont on forme les oxalates respectifs par réaction avec
l'acide oxalique.

3.6. Oxalates.

10 On dissout 1,03 g (4 mmole) de base dans un peu de méthanol
à chaud et on dissout par ailleurs 0,5 g (4 mmole) d'acide
oxalique dans 10 ml d'acétate d'éthyle. On mélange les deux
solutions. On ajoute un peu d'acétate d'éthyle. On évapore
le méthanol et laisse cristalliser.

15 On filtre le composé, le lave à l'acétate d'éthyle puis à
l'éther et le sèche. On le fait recristalliser dans un
mélange isopropanol/méthanol. Les points de fusion des trois
oxalates des composés respectifs sont 206₊₁°C, 233₊₁°C et
20 260₊₁°C.

Exemple 4. (Pyridyl-3)-6 2(1H)-quinolinone et son oxalate.

4.1. Dans un ballon de 100 ml, on mélange 1,35 g d'hydroxy-8
25 (pyridyl-3)-6 2(1H)-quinolinone obtenue dans l'exemple 2, et
0,70 g de potasse dans 32,2 ml d'eau.

On agite le mélange placé dans un bain de glace et ajoute,
par portions, 0,48 g de chlorure de mésyle. On agite le
mélange puis filtre le précipité formé.

30 4.2. On dissout 4,4 g de mésylate ainsi obtenu dans une
solution de 2,68 g de KOH dans 268 ml d'eau. On ajoute 0,44g
de palladium sur charbon actif à 10 % et on place le mélange
sous atmosphère d'hydrogène. On agite le mélange pendant
35 65h. On acidifie le mélange avec HCl 6N, filtre le
catalyseur et alcalinise le filtrat avec du bicarbonate de
potassium.

On filtre le produit formé, le sèche et le purifie.

On obtient la (pyridyl-3)-6 2(1H)-quinolinone. F=222°C.

4.3. On transforme la base en oxalate en la faisant réagir, en solution dans du méthanol, avec de l'acide oxalique. On fait recristalliser le sel obtenu dans du méthanol.
F > 260°C.

5

Exemple 5. Méthyl-1 (pyridyl-3)-6 2(1H)-quinolinone.

. On dissout 0,444 g (2 mmole) de (pyridyl-3)-6 2(1H)-quinolinone dans 2 ml de diméthylformamide, à chaud.

10 On laisse refroidir. On ajoute 0,096 g d'hydrure de sodium à 50 % dans de l'huile. On ajoute ensuite 0,252 g (2 mmole) de sulfate de méthyle. On agite le mélange à la température ambiante pendant 1 h puis le verse dans 200 ml d'eau. On extrait 3 fois avec du chloroforme. On sèche la phase
15 chloroformique sur MgSO₄. Après élution sur colonne de silice (CHCl₃ 90/MeOH 10) on obtient le composé cherché.
F = 114-120°C. (Basé).

Exemple 6 (Pyridyl-2,3 ou 4)-6 méthoxy-8 dihydro-3,4
20 2(1H)-quinolinone.

6.1. Méthoxy-8 dihydro-3,4 2(1H)-quinolinone.

Dans une bombe autoclave, on introduit 20,4 g de méthoxy-8
25 2(1H)-quinolinone en solution dans 200 ml d'alcool absolu.

On ajoute 1,7 g de Rh/Al à 5 % puis 35 gouttes d'HClO₄
à 70 %.

30 On agite pendant 6 hsous 20 kg d'hydrogène et à 50°C. Au bout de six heures la réduction est terminée. On élimine l'hydrogène, filtre le catalyseur sur papier, concentre la phase alcoolique jusqu'à 100 ml.

On ajoute à la solution concentrée, 100 ml d'eau et environ
50 ml de bicarbonate de potassium à 10 %. On extrait au
35 chloroforme, on sèche sur MgSO₄ et filtre, on chromatographie le composé sur 300 g de silice (éluant : CH₂Cl₂ 20 /AcOEt 80).
Après purification on obtient le composé.

6.2. Méthoxy-8 nitro-6 dihydro-3,4 2(1H)-quinolinone.

Dans un ballon tricol de 1 litre, muni d'un thermomètre à alcool, d'une ampoule à brome et d'une agitation, on
5 introduit 23,6 g (0,133 mole) de méthoxy-8 dihydro-3,4 2(1H)-quinolinone. On ajoute 210 ml d'anhydride acétique et agite pour dissoudre. On refroidit le mélange dans un bain de glace/sel à 0-5°C.

On ajoute alors, goutte à goutte, en une demi-heure, une
10 solution de 8,4 g d'acide nitrique (d=1,40) dans 70 ml d'acide acétique.

On ajoute à nouveau 1,8 ml d'acide nitrique de densité 1,4 et laisse reposer encore 1 heure.

On filtre le solide, le lave à l'acétate d'éthyle, puis à
15 l'éther. On évapore les eaux mères, reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, filtre, lave à l'éther et sèche. On obtient le composé cherché que l'on utilise directement pour l'étape suivante.

20 6.3. Amino-6 méthoxy-8 dihydro-3,4 2(1H)-quinolinone.

Dans un ballon de 1 l, on introduit 25,3 g (114 mmole) de méthoxy-8 nitro-6 dihydro-3,4 2(1H)-quinolinone et 500 ml
25 d'alcool absolu. On ajoute 1 g de PtO₂ et agite sous atmosphère d'hydrogène. Au bout de 5 heures l'absorption est terminée.

On élimine l'hydrogène, filtre le catalyseur sur celite et évapore le filtrat.

On reprend le résidu dans un minimum d'isopropanol, le
30 filtre, et le lave à l'éther. On obtient le composé aminé.

6.4. (pyridyl-2,3 ou 4)-6 méthoxy-8 dihydro-3,4 2(1H)-quinolinone.

35 Dans un erlenmeyer de 500 ml, on introduit 32,8 g (171 mmole) d' amino-6 méthoxy-8 dihydro-3,4 2(1H)-quinolinone. On ajoute 61 ml d'HCl concentré et 41 ml d'eau, puis encore 100 ml d'eau. On chauffe le mélange réactionnel puis le refroidit dans un bain de glace/sel. A

1-2°C, on ajoute, goutte à goutte, 11,8 g (171 mmole) de NaNO₂ dans 30 à 50 ml d'eau. On ajoute le sel de diazonium formé, goutte à goutte, pendant 1 h 30 - 2 h, à 170 ml de pyridine chauffée à 60°C. On ajoute 50 ml d'ammoniaque à 5 33%, évapore à sec et reprend le résidu dans 600 à 800 ml de chloroforme. On l'agite avec du carbonate de potassium. On sèche la phase chloroformique, l'adsorbe sur 50 g de silice et la chromatographie (éluant AcOEt 50 /CH₂Cl₂ 45 /MeOH 5).

10 On obtient dans l'ordre les composés suivants :

- la (pyridyl-2)-6 méthoxy-8 dihydro-3,4 2(1H)-quinolinone
 - la (pyridyl-3)-6 méthoxy-8 dihydro-3,4 2(1H)-quinolinone
 - la (pyridyl-4)-6 méthoxy-8 dihydro-3,4 2(1H)-quinolinone.
- dont les points de fusion sont donnés dans le tableau.

15

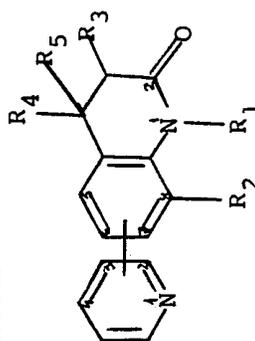
20

25

30

35

Tableau



Composé	position sur noyau quinoléine	position sur noyau pyridyle	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Sel ou base	F (°C)
1	6	2	H	H	double liaison	double liaison	H	HCl	220-240
2	6	2	H	H	double liaison	double liaison	H	HCl	244
3	6	2	H	OCH ₃	double liaison	double liaison	H	Base	152
4	6	2	H	OCH ₃	double liaison	double liaison	CH ₃	oxalate	211-213
5	6	2	H	Cl	double liaison	double liaison	H	oxalate	205-207
6	6	3	H	H	double liaison	double liaison	H	base	222
7	6	3	H	OH	double liaison	double liaison	H	base	143
8	6	3	H	OCH ₃	double liaison	double liaison	H	base	200
9	6	3	H	Cl	double liaison	double liaison	H	oxalate	232-234
10	6	3	H	OCH ₃	double liaison	double liaison	CH ₃	HCl	196
11	6	4	H	H	double liaison	double liaison	H	oxalate	260
12	6	4	H	OCH ₃	double liaison	double liaison	H	HCl	268
13	6	4	H	Cl	double liaison	double liaison	H	oxalate	259-261
14	6	4	H	OCH ₃	double liaison	double liaison	CH ₃	oxalate	245

Tableau (suite)

Composé	position sur noyau quinoléine	position sur noyau pyridyle	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Sel ou base	F(°C)
15	7	2	H	H	double liaison	double liaison	H	maléate	231-233
16	7	3	H	H	double liaison	double liaison	H	HCl	> 260
17	6	3	CH ₃	H	double liaison	double liaison	H	Base	114-120
18	6	2	H	OCH ₃	H	H	H	base	118
19	6	3	H	OCH ₃	H	H	H	base	173
20	6	4	H	OCH ₃	H	H	H	base	168
21	6	2	H	H	H	H	H	base	212
22	6	3	H	H	H	H	H	base	189
23	6	4	H	H	H	H	H	base	267-268

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques dans le domaine cardiovasculaire. On a en particulier étudié l'effet inotrope des composés sur l'oreillette gauche de cobaye.

5

Les cobayes albinos Hartley (Souche K) sont prétraitées avec de la réserpine (5 mg/kg, i.p.) 24 h avant l'expérimentation. L'effet inotrope positif est mesuré sur l'oreillette gauche selon Horii et al. (Arzneim. Forsch. 24, 10 1275 ; 1974). La préparation est stimulée électriquement à une fréquence de 205 Hz, à un voltage égal au voltage seuil augmenté de 50 % (durée 5 msec). L'oreillette, tendue à 0,5 g, est suspendue dans une solution de Krebs-Henseleit, aérée d'un mélange : 95 % O₂ et 5 % CO₂ et portée à une 15 température de 32°C. La composition de la solution physiologique est en mM : NaCl 120 ; KCl 4,80 ; MgSO₄ 7H₂O 1,20 ; CaCl₂ 2H₂O 2,53 ; KH₂PO₄ 1,20 ; NaHCO₃ 25 ; glucose 10. Le bain contient de la phentolamine 3,15.10⁻⁴ mM. Avant d'élaborer la courbe dose-action de chaque composé de 20 l'invention, une courbe dose-action d'isoprénaline est réalisée pour tester la sensibilité de la préparation.

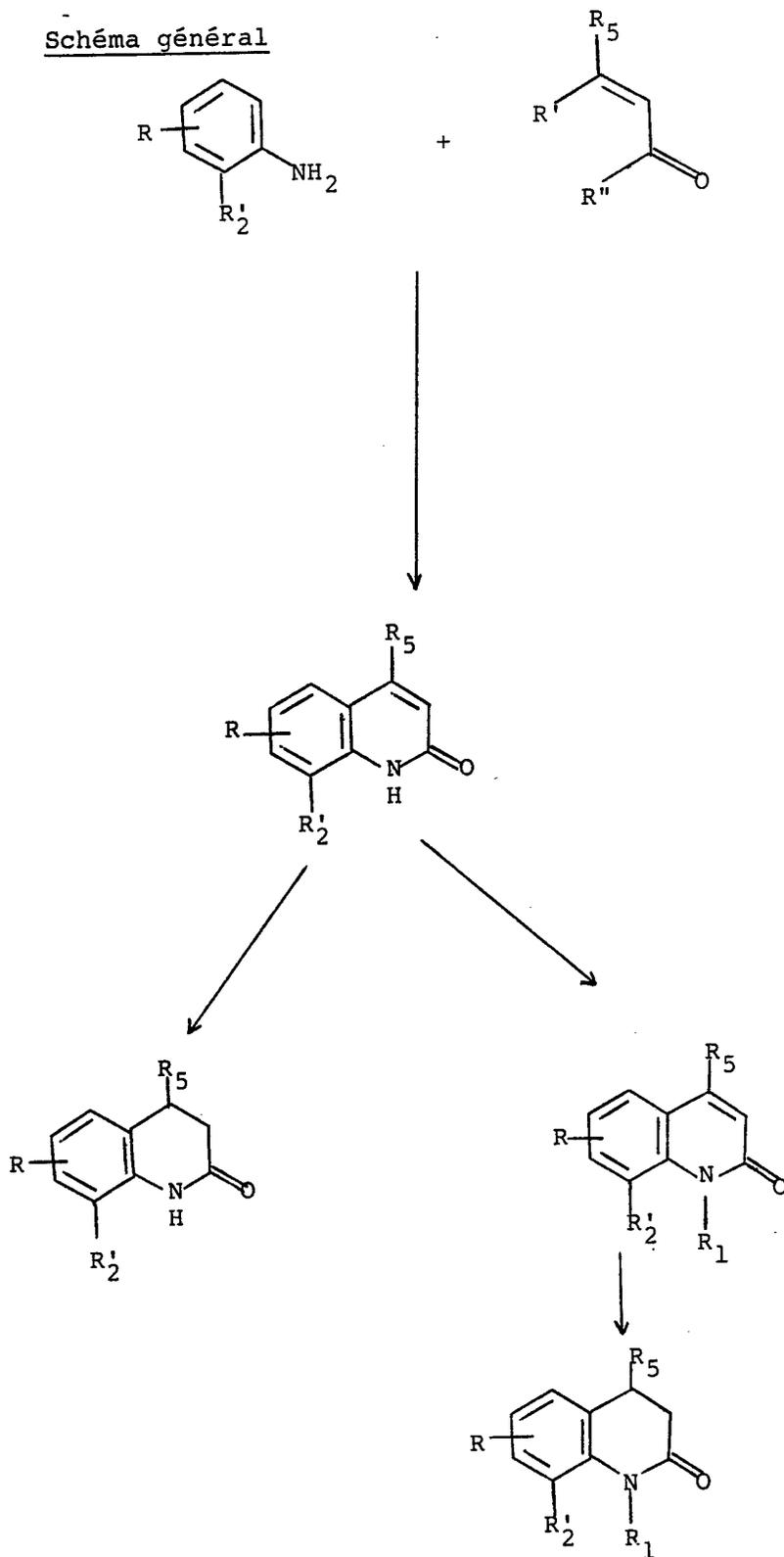
Les DE₅₀ sont déterminées selon Ariens et Van Rossum Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 99, 32 ; 1957). Les DE₅₀ des 25 composés de l'invention vont de 1,3.10⁻⁶ à 3,5.10⁻⁵.

Les composés de l'invention sont des stimulants cardiaques qui peuvent être utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque en augmentant la contractilité 30 myocardique.

L'invention comprend, par conséquent, toutes compositions pharmaceutiques renfermant les composés (I) comme principes actifs, en association avec tous excipients appropriés à 35 leur administration, en particulier par voie orale (comprimés, dragées, gélules, capsules, cachets, solution ou suspensions buvables) ou parentérale.

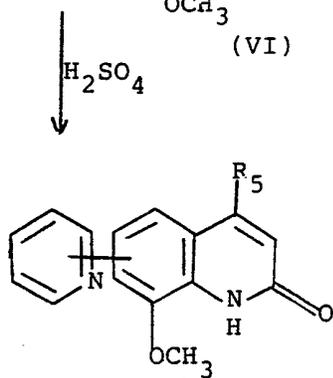
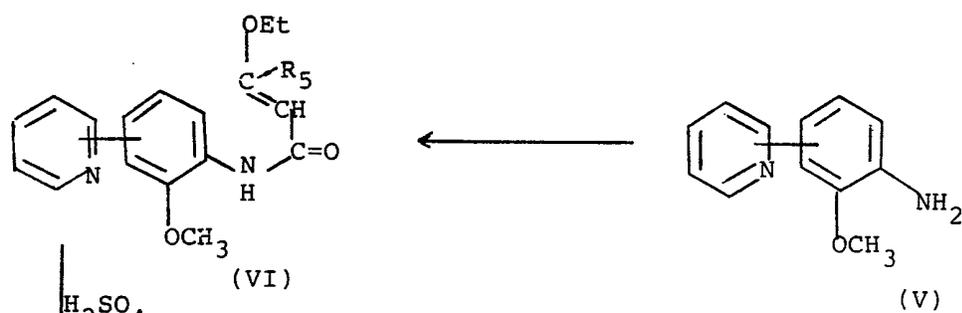
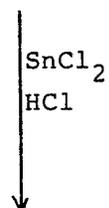
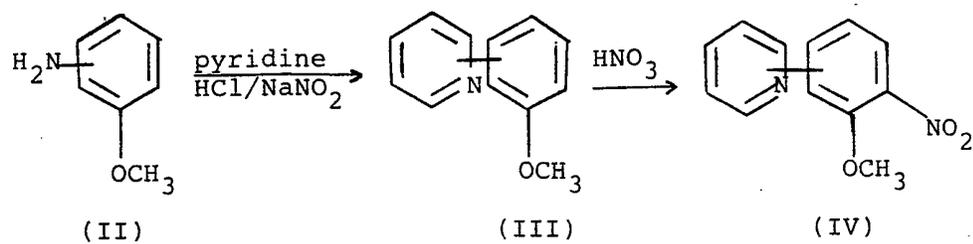
La posologie quotidienne peut aller de 50 à 1000 mg.

Annexe 1

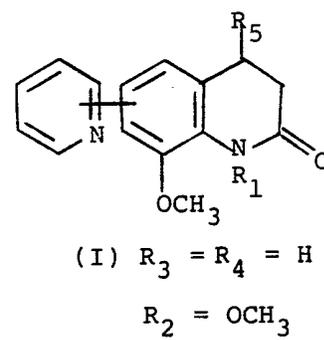
Schéma général

Annexe 2

Schéma 2

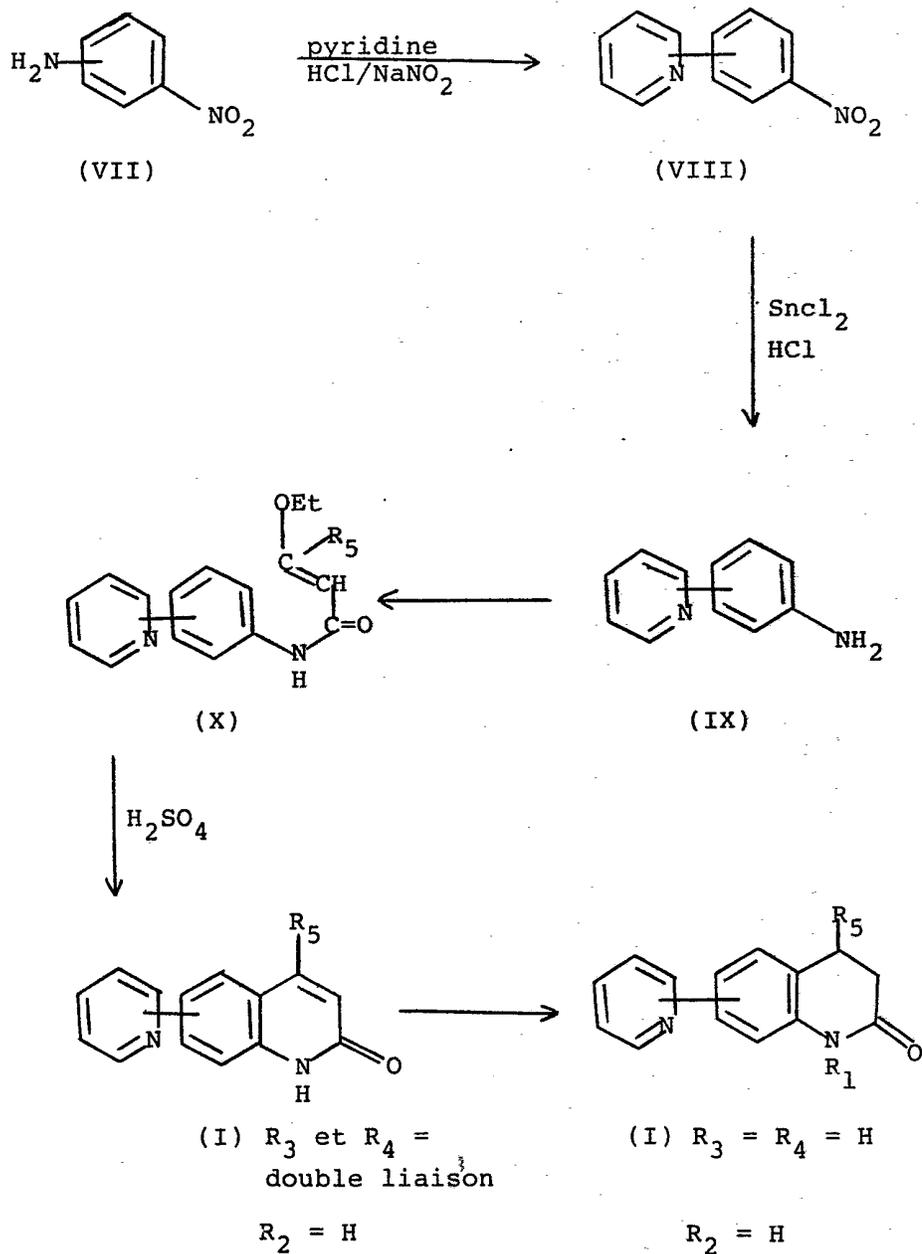


(I) R_3 et R_4 = double liaison
 R_2 = OCH_3

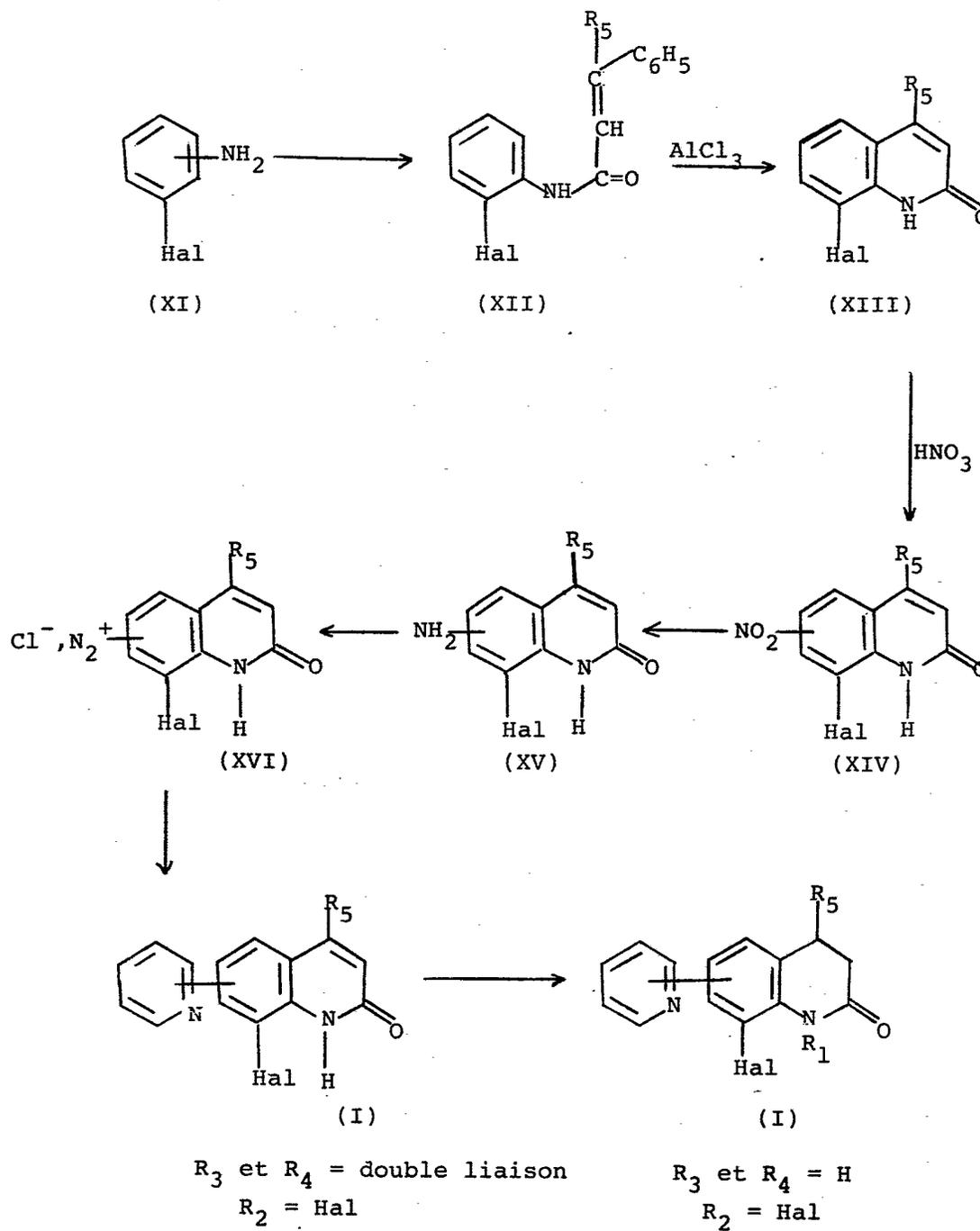


(I) R_3 = R_4 = H
 R_2 = OCH_3

Annexe 3

Schéma 3

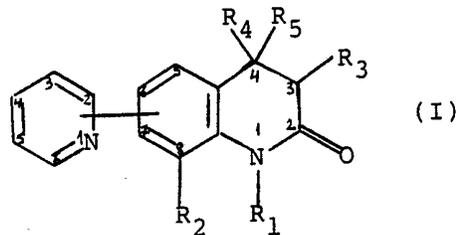
Annexe 4

Schéma 4

Revendications

1. Dérivés de 2(1H)-quinolinone répondant à la formule (I)

5



10

dans laquelle

. le radical pyridyle est en position 6 ou 7 et se lie par l'une quelconque des positions 2, 3 ou 4 ;

15 . R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical (C_{1-4}) alkyle,

. R_2 représente un atome d'hydrogène, le radical hydroxy ou méthoxy ou un atome d'halogène.

20 . R_3 et R_4 représentent soit ensemble une double liaison soit chacun un atome d'hydrogène, et

. R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical (C_{1-4}) alkyle.

ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables

25

2. Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels

R_1 est H ou CH_3 ,

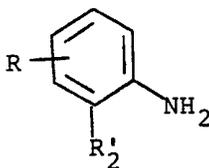
R_2 est H, OH, OCH_3 ou Cl,

30 R_3 et R_4 représentent soit ensemble une double liaison soit chacun un atome d'hydrogène, et

R_5 est H ou CH_3 .

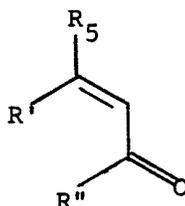
35 . 3. Procédé de préparation des dérivés selon la revendication 1 ou 2, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule

5



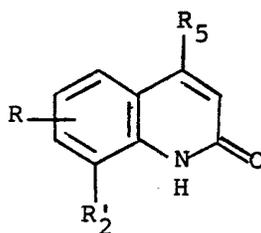
dans laquelle R est H ou le radical pyridyle et R'₂ est H,
10 OCH₃ ou un atome d'halogène, avec un composé de formule

15



dans laquelle R' est C₆H₅, OEt ou OH et R'' est Cl ou OEt et
20 R₅ est H ou un radical (C₁₋₄)alkyle, pour obtenir le composé
de formule

25



30

que l'on

- soit hydrogène

- soit alkyle d'abord par un composé R₁X (X=halogène) puis hydrogène

35 pour obtenir les composés (I) dans lesquels R₂ est H, OCH₃ ou un atome d'halogène,

et, si on le désire, on déméthyle les composés (I) dans lesquels R₂ est OCH₃ pour obtenir les composés (I) dans lesquels R₂ est OH ;

le radical pyridyle pouvant être introduit par réaction de la pyridine avec un composé diazoïque avant ou après la cyclisation conduisant à la quinolinone, réaction qui conduit à un mélange d'isomères séparables par chromatographie.

4. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé tel que spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 et 2.

10

5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé tel que spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 et 2 en association avec tout excipient approprié.

15

20

25

30

35