



(22) Date de dépôt/Filing Date: 1999/10/20

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2000/04/23

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2003/12/02

(30) Priorité/Priority: 1998/10/23 (98.13306) FR

(51) Cl.Int.⁶/Int.Cl.⁶ C07D 215/20, A61K 31/535,
A61K 31/495, A61K 31/47, C07D 221/20, C07D 401/06,
C07D 409/00, C07D 405/00, C07D 401/00

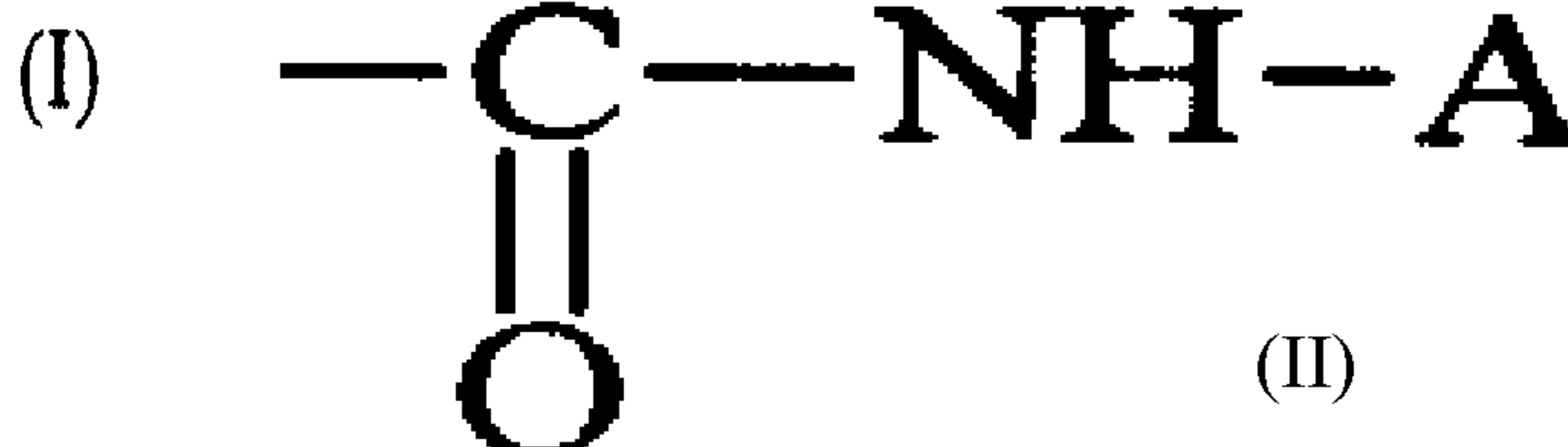
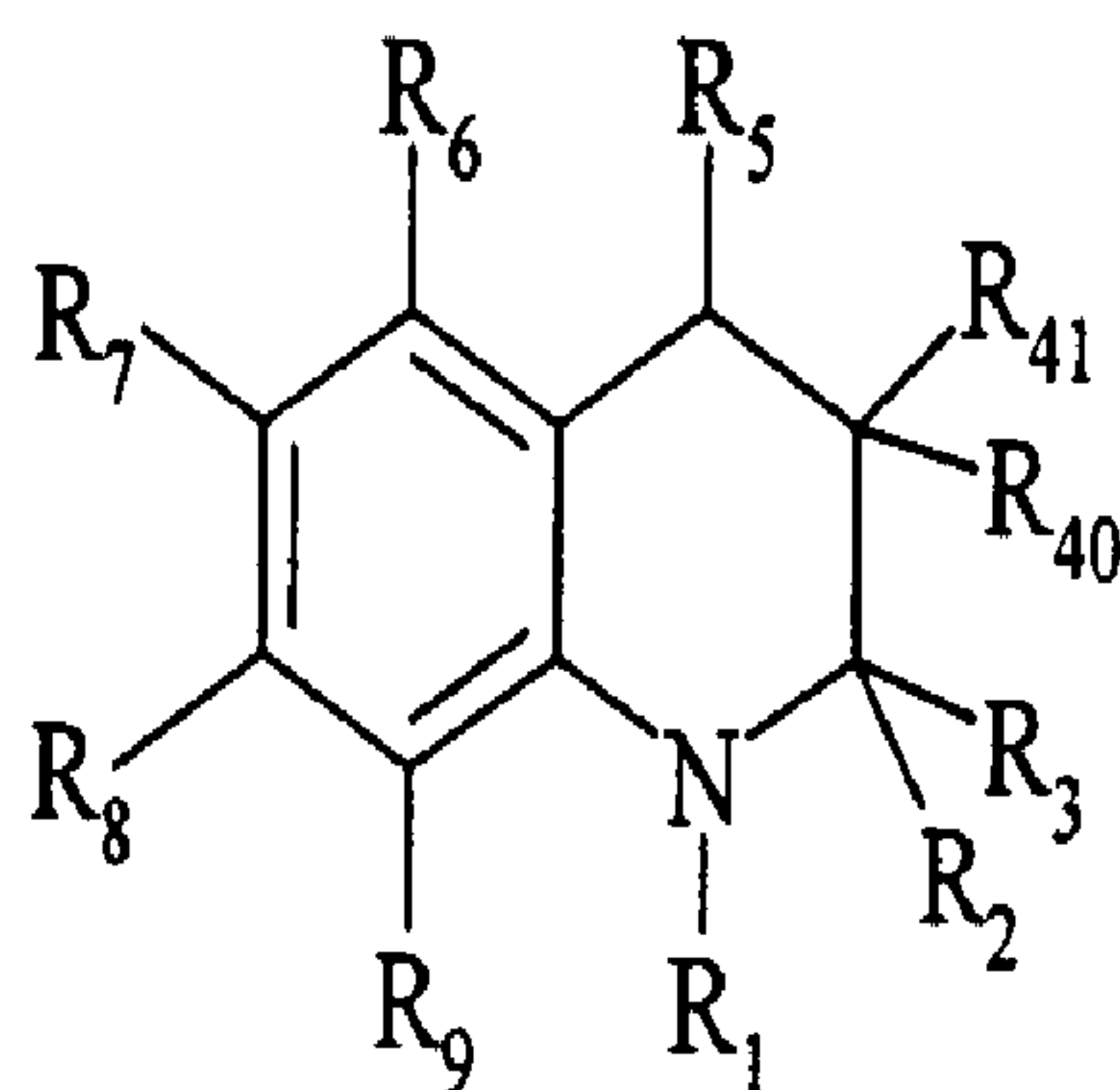
(72) Inventeurs/Inventors:
CASARA, PATRICK, FR;
DOREY, GILBERT, FR;
LESTAGE, PIERRE, FR;
LOCKHART, BRIAN, FR

(73) Propriétaire/Owner:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT

(54) Titre : NOUVEAUX COMPOSES DIHYDRO ET TETRAHYDROQUINOLEINIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(54) Title: NOVEL DIHYDROQUINOLINE AND TETRAHYDROQUINOLINE COMPOUNDS, PROCESS FOR PREPARING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM



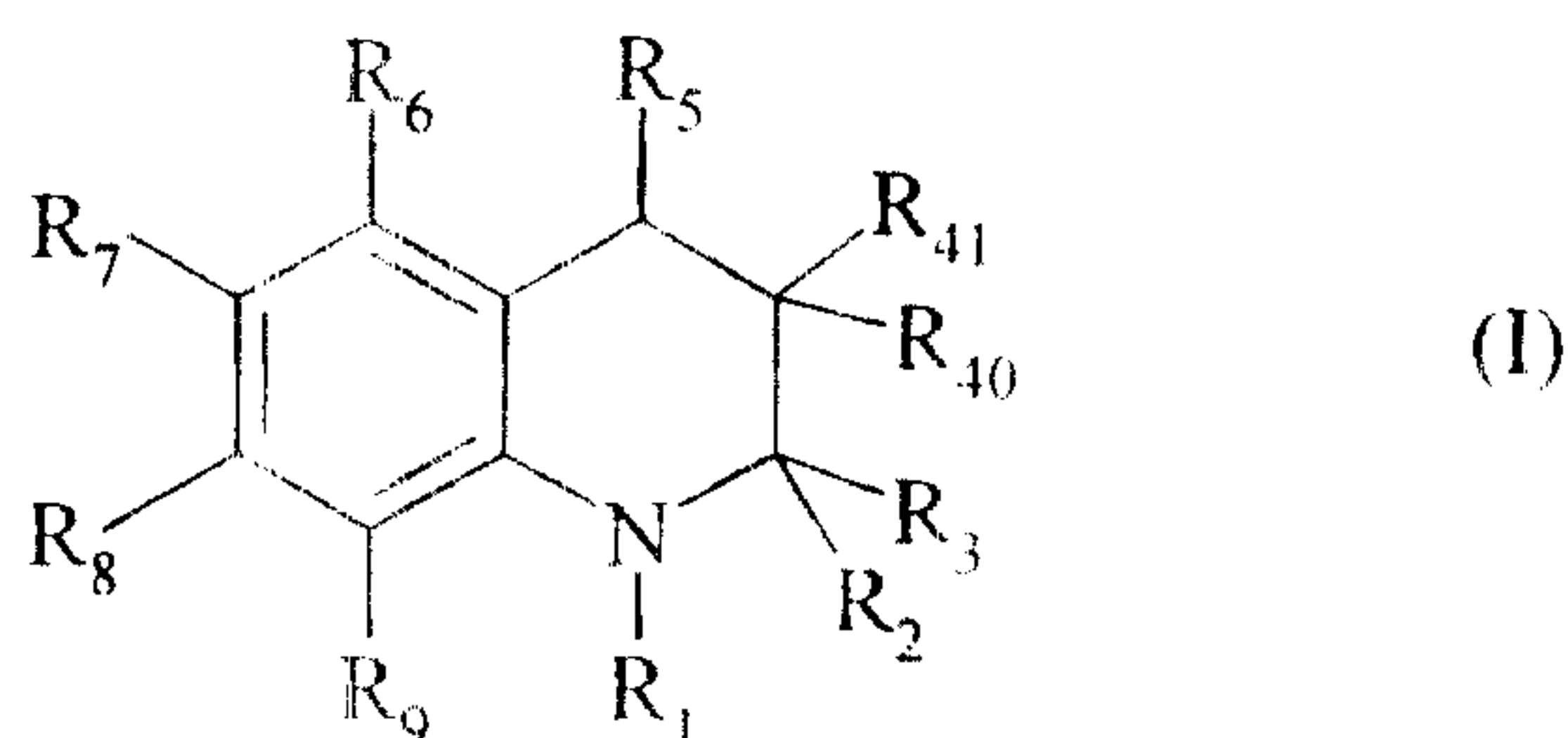
(57) Abrégé/Abstract:

Composés de formule générale (I): (see formula I) dans laquelle: · R₁ représente un hydrogène ou (voir formule II), dans lequel A est tel que défini dans la description. · R₂ et R₃ représentent indépendamment un alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, aminoalkyle éventuellement substitué, ou bien. R₂ et R₃ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycloalkyle ou un hétérocycloalkyle monocyclique substitué ou non. · R₄₀ représente un hydrogène, ou un groupement choisi parmi alkyle éventuellement substitué, alkényle éventuellement substitué, alkynyle éventuellement substitué, ou un groupement Q ou -V-Q dans lesquels V représente un alkylène, alkénylène, ou alkynylène, et Q représente un cycloalkyle éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle éventuellement substitué, ou hétéroaryle éventuellement substitué. · R₄₁ et R₅ forment ensemble une liaison. ou représentent chacun un hydrogène, · R₆, R₇, R₈ et R₉ représentent indépendamment un hydrogène, un halogène, un alkyle, cycloalkyle (C₃-C₈), ou -OW dans lequel W est tel que défini dans la description.



ABREGE

Composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

- R_1 représente un hydrogène ou $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{A}$, dans lequel A est tel que défini dans la description.
- R_2 et R_3 représentent indépendamment un alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, aminoalkyle éventuellement substitué, ou bien,
 R_2 et R_3 forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycloalkyle ou un hétérocycloalkyle monocyclique substitué ou non.
- R_{40} représente un hydrogène, ou un groupement choisi parmi alkyle éventuellement substitué, alkényle éventuellement substitué, alkynyle éventuellement substitué, ou un groupement Q ou -V-Q dans lesquels V représente un alkylène, alkénylène, ou alkynylène, et Q représente un cycloalkyle éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle éventuellement substitué, ou hétéroaryle éventuellement substitué,
- R_{41} et R_5 forment ensemble une liaison, ou représentent chacun un hydrogène,
- R_6 , R_7 , R_8 et R_9 représentent indépendamment un hydrogène, un halogène, un alkyle, cycloalkyle ($\text{C}_3\text{-C}_8$), ou -OW dans lequel W est tel que défini dans la description.

La présente invention concerne de nouveaux composés dihydro et tétrahydroquinoléiniques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

La préparation de dérivés de structure 1,2-dihydroquinoléine a été décrite dans les brevets
5 DD 227434 et DE 4115535. D'autres composés possédant ce même noyau diversement substitué ont été utilisés dans la préparation de viandes fumées (GB 1537334) ou comme marqueurs photochimiques (WO 8905994). Les propriétés antioxydantes de dérivés tétrahydroquinoléiniques ont été utilisées dans le domaine des lubrifiants (EP 072349). Ce type de composés a également été décrit en tant qu'inhibiteurs de l'absorption lipidique
10 (EP 028765).

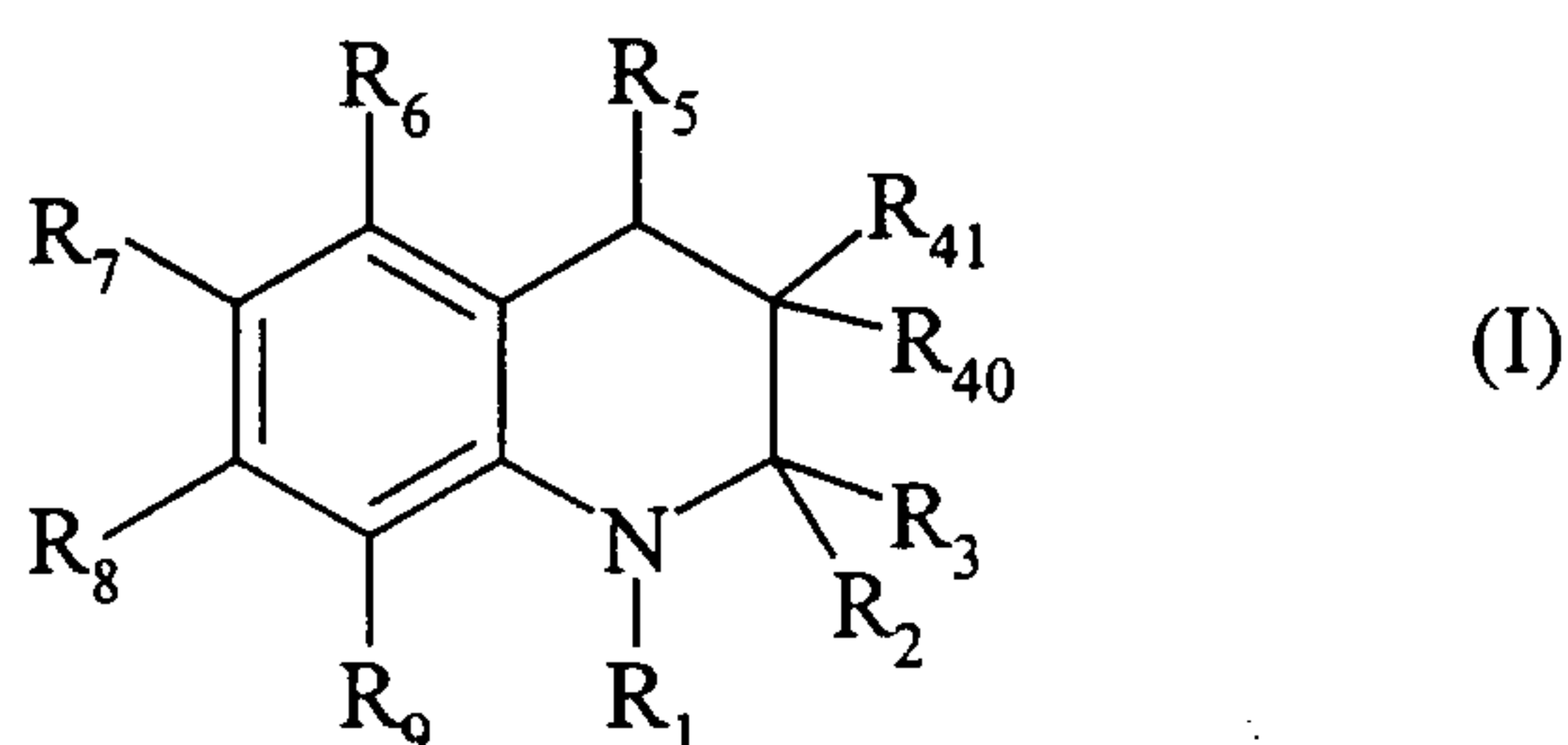
Selon la théorie radicalaire du vieillissement de Hartman (J. Gérontol., 1956, 11, 298) les agressions oxydantes successives créent des conditions de stress oxydant qui traduisent un déséquilibre dans l'organisme entre les systèmes producteurs d'espèces radicalaires et les systèmes protecteurs vis à vis de ces espèces (R.E. PACIFICI, K.J.A. DAVIES,
15 Gerontology, 1991, 37, 166). Différents mécanismes de défense peuvent agir en synergie et permettent de contrôler l'action des radicaux libres. Ces mécanismes peuvent être enzymatiques, comme c'est le cas pour des systèmes faisant intervenir la superoxyde dismutase, la catalase, et la glutathion peroxydase, ou non enzymatique dans le cas de l'intervention des vitamines E et C. Toutefois avec l'âge ces protections naturelles
20 deviennent de moins en moins efficaces, en particulier à cause de l'inactivation oxydative de nombreuses enzymes (A. CASTRES de PAULET, Ann. Biol. Clin., 1990, 48, 323).

Les conditions de stress oxydant ont pu être associées à des affections liées à la sénescence que sont l'athérosclérose, la cataracte, le diabète non insulino-dépendant ou le cancer (M. HAYN et al., Life Science, 1996, 59, 537). Le système nerveux central est
25 particulièrement sensible au stress oxydant en raison de sa haute consommation d'oxygène, du niveau relativement faible de ses défenses antioxydantes, et de la forte teneur en fer de certaines aires cérébrales (S.A. BENKOVIC et al., J. Comp. Neurol. 1993, 338, 92 ; D. HARTMAN, Drugs Aging, 1993, 3, 60). Les agressions oxydantes successives constituent donc un des facteurs étiologiques principaux du vieillissement cérébral et des

maladies associées que sont la maladie d'Alzheimer, et les maladies neurodégénératives chroniques, les neurodégénérescences des ganglions de la base (maladie de Parkinson, Hungtington, ...), (B. HALLIWELL, J. Neurochem., 1992, 59, 1609).

Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Leur caractère antioxydant, piègeur d'espèces oxygénées réactives, en particulier au niveau du système nerveux central, permet d'envisager leur utilisation pour s'opposer aux effets des stress oxydants, en particulier au niveau cérébral. La plupart d'entre eux présentent de plus l'avantage de ne pas provoquer d'effet hypothermisant aux doses utilisées pour obtenir une action neuroprotectrice. Ils seront donc utiles dans le traitement d'affections liées à la sénescence, comme l'athérosclérose ou la cataracte, dans le traitement du cancer, dans le traitement des troubles cognitifs, et dans le traitement des maladies neurodégénératives aiguës telles que l'ischémie cérébrale et l'épilepsie et dans le traitement des maladies neurodégénératives chroniques telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Pick ou les neurodégénérescences des ganglions de la base (maladie de Parkinson, Hungtington).

La présente invention concerne particulièrement les composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{—NH—A}$, dans lequel A

représente un atome d'hydrogène ou un groupement $\text{—BNZ}_1\text{Z}_2$ avec B représentant un groupement alkylène ($\text{C}_1\text{—C}_6$) linéaire ou ramifié, et Z_1 et Z_2 représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, cycloalkyle ($\text{C}_3\text{—C}_8$),

aryle éventuellement substitué, ou formant ensemble avec l'azote qui les porte un groupement hétérocycloalkyle ou hétéroaryle éventuellement substitué,

- 5 • R_2 et R_3 représentent indépendamment un groupement alkyle, cycloalkyle (C_3-C_8), hétérocycloalkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, aminoalkyle (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements choisis parmi alkyle, cycloalkyle, aryle, et arylalkyle), ou bien,

10 R_2 et R_3 forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un groupement cycloalkyle (C_3-C_8) ou un groupement hétérocycloalkyle monocyclique non substitué ou substitué par un groupement alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle ou arylalkyle,
- 15 • R_{40} représente un atome d'hydrogène, ou un groupement choisi parmi alkyle éventuellement substitué, alkényle éventuellement substitué, alkynyle éventuellement substitué, ou un groupement Q ou -V-Q dans lesquels V représente un groupement alkylène, alkénylène, ou alkynylène, et Q représente un groupement cycloalkyle (C_3-C_8) éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle éventuellement substitué, ou hétéroaryle éventuellement substitué,
- 20 • R_{41} et R_5 forment ensemble une liaison, ou représentent chacun un atome d'hydrogène,

25 • R_6 , R_7 , R_8 et R_9 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, cycloalkyle (C_3-C_8), ou un groupement -OW dans lequel W représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, acyle, cycloalkyle (C_3-C_8), hétérocycloalkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué (sachant que R_6 , R_7 , R_8 et R_9 ne peuvent tous représenter simultanément un atome d'hydrogène et qu'au moins un d'entre eux représente un groupement -OW tel que défini précédemment),

à la condition que :

- lorsque R_2 et R_3 représentent un groupement alkyle :
 - si R_6 à R_9 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, ou un groupement $-OW$ dans lequel W représente un groupement alkyle, tandis que R_{41} et R_5 forment ensemble une liaison, alors R_{40} est différent d'un atome d'hydrogène et d'un groupement alkyle,
 - si un seul groupement $-OW$ est présent sur la molécule et représente un groupement hydroxy, alors R_{40} est différent d'un atome d'hydrogène,
 - si un seul groupement $-OW$ est présent sur la molécule et représente un groupement méthoxy, alors R_{40} est différent d'un groupement hydroxyalkyle,
 - le composé de formule (I) étant différent de la 7-méthoxy-2,2-diphényl-1,2-dihydroquinoléine,

étant entendu que :

- le terme alkyle désigne une chaîne de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée,
- le terme acyle désigne un groupement alkyle-carbonyle, alkyle ayant la même signification que précédemment,
- le terme alkényle désigne une chaîne de 2 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 double(s) liaison(s),
- le terme alkynyle désigne une chaîne de 2 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 triple(s) liaison(s),
- le terme alkylène désigne un groupement bivalent linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkénylène désigne un groupement bivalent linéaire ou ramifié contenant de 2 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,
- le terme alkynylène désigne un groupement bivalent linéaire ou ramifié contenant de 2 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 triples liaisons,
- le terme aryle représente un groupement phényle, naphtyle ou biphényle,
- le terme hétérocycloalkyle désigne un groupement mono ou bicyclique de 4 à 11 chaînons contenant de 1 à 6 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et

soufre, ce groupement pouvant comporter une ou plusieurs insaturations sans pour autant présenter un caractère aromatique,

- le terme hétéroaryle désigne un groupement mono ou bicyclique, aromatique ou partiellement aromatique, de 4 à 11 chaînons contenant de 1 à 6 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,
- le terme substitué affecté aux expressions aryle, et arylalkyle, signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou groupements alkyle, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par 1 ou 2 groupements alkyle), cyano, carboxy, alkoxycarbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aminocarbonyle (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par 1 ou 2 groupements alkyle), nitro, ou hydroxy,
- le terme substitué affecté aux expressions alkyle, alkényle, alkynyle, et cycloalkyle, signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), carboxy, nitro, cyano, alkoxycarbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aminocarbonyle (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle),
- le terme substitué affecté aux expressions hétérocycloalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou groupements alkyle, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par 1 ou 2 groupements alkyle), cyano, carboxy, alkoxycarbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aminocarbonyle (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par 1 ou 2 groupements alkyle), nitro, hydroxy, ou oxo,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique,

lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthanesulfonique, camphorique, oxalique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

- 5 La présente invention concerne avantageusement les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un atome d'hydrogène.

De façon préférentielle, dans les composés de formule (I), R_6 , R_7 , R_8 et R_9 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, ou un groupement -OW dans lequel W représente un groupement alkyle, acyle ou phényle. Plus particulièrement
10 W représente un groupement alkyle.

Des composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels R_2 et R_3 représentent chacun un groupement alkyle, par exemple méthyle.

D'autres composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels R_2 et R_3 forment ensemble un groupement cycloalkyle ou hétérocycloalkyle éventuellement substitué, et
15 plus particulièrement un groupement cycloalkyle, par exemple cyclohexyle.

Dans les composés de formule (I) R_{40} représente préférentiellement un atome d'hydrogène ou un groupement V-Q, V étant plus particulièrement un groupement alkylène, et Q plus particulièrement un groupement hétérocycloalkyle.

Le groupement aryle préféré de l'invention est le groupement phényle.

- 20 Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un atome d'hydrogène, R_2 et R_3 représentent un groupement alkyle ou forment ensemble un groupement cycloalkyle, R_{40} représente un atome d'hydrogène ou un groupement -V-Q dans lequel V représente un groupement alkylène et Q représente un groupement hétérocycloalkyle, et R_6 , R_7 , R_8 , R_9 représentent indépendamment un atome

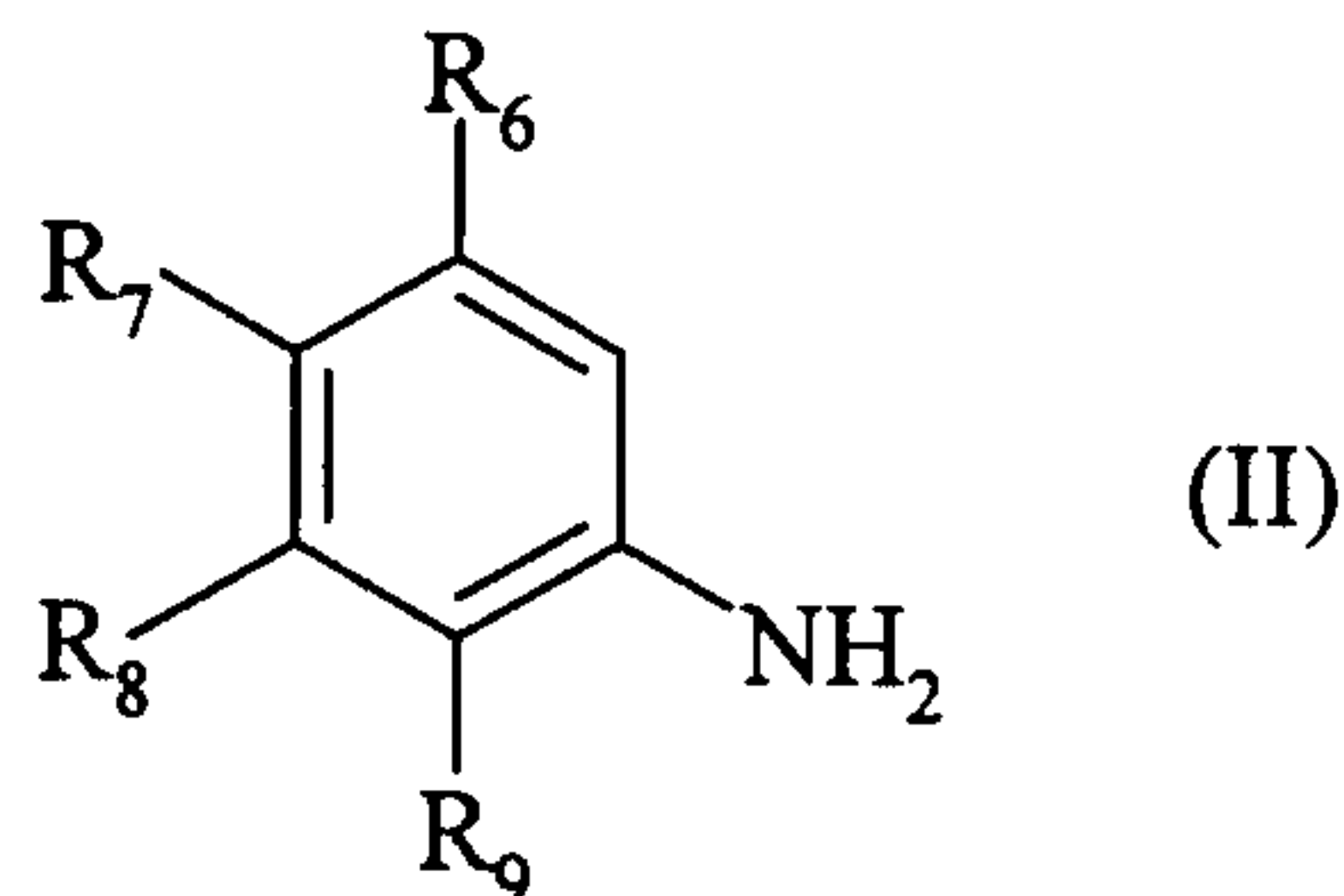
d'hydrogène, un groupement alkyle, ou un groupement -OW dans lequel W représente un groupement alkyle, acyle ou phényle, sachant que R₆, R₇, R₈ et R₉ ne peuvent tous représenter un atome d'hydrogène et qu'au moins un d'entre eux représente un groupement -OW tel que défini précédemment, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable

- 5 Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer :
- 6-Ethoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane,
 - 6-Ethoxy-5,7,8-triméthyl-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane,
 - 8-Ethoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane,
 - 5,7-Diisopropyl-6-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane,
 - 10 - 5,7-Diméthyl-6-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane,
 - 6-Ethoxy-2,2,5,7,8-pentaméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine,
 - 5,7-Diisopropyl-2,2-diméthyl-6-éthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-quinoléine,
 - 6-Ethoxy-2,2,5,7-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine,
 - 6-Ethoxy-5,7,8-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-2-spirocyclohexane,
 - 15 - 6-Ethoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spiro-4'-pipéridine,
 - 6-Ethoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spiro-4'-(1'-cyclopropylméthyl-pipéridine)
 - 2,2-Diméthyl-6-éthoxy-3-(2-morpholinoéthyl)-1,2-dihydroquinoléine, dichlorhydrate
 - 6-tert-butoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane,
 - 6-méthoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane,
 - 20 - 6-phénoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane,
 - 6-Ethoxy-5,7-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-2-spirocyclohexane,
 - 6-Ethoxy-2,2-diméthyl-3[2-(2,6-dioxopipérazin-4-yl)éthyl]-1,2-dihydroquinoléine,
 - 6-Ethoxy-2,2-diméthyl-3[2-(1-pipéridinyl)éthyl]-1,2-dihydroquinoléine,
 - 2[2-(6-Ethoxy-2,2-diméthyl-1,2-dihydro-3-yl)éthyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione,
 - 25 - 3[2-(6-Ethoxy-2,2-diméthyl-1,2-dihydro-3-quinolényle)éthyl]-4(3H)-quinazolinone,
 - 6-tert-butylcarbonyloxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane,

et tout particulièrement les :

- 6-Ethoxy-2,2,5,7,8-pentaméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine,
- 6-Ethoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

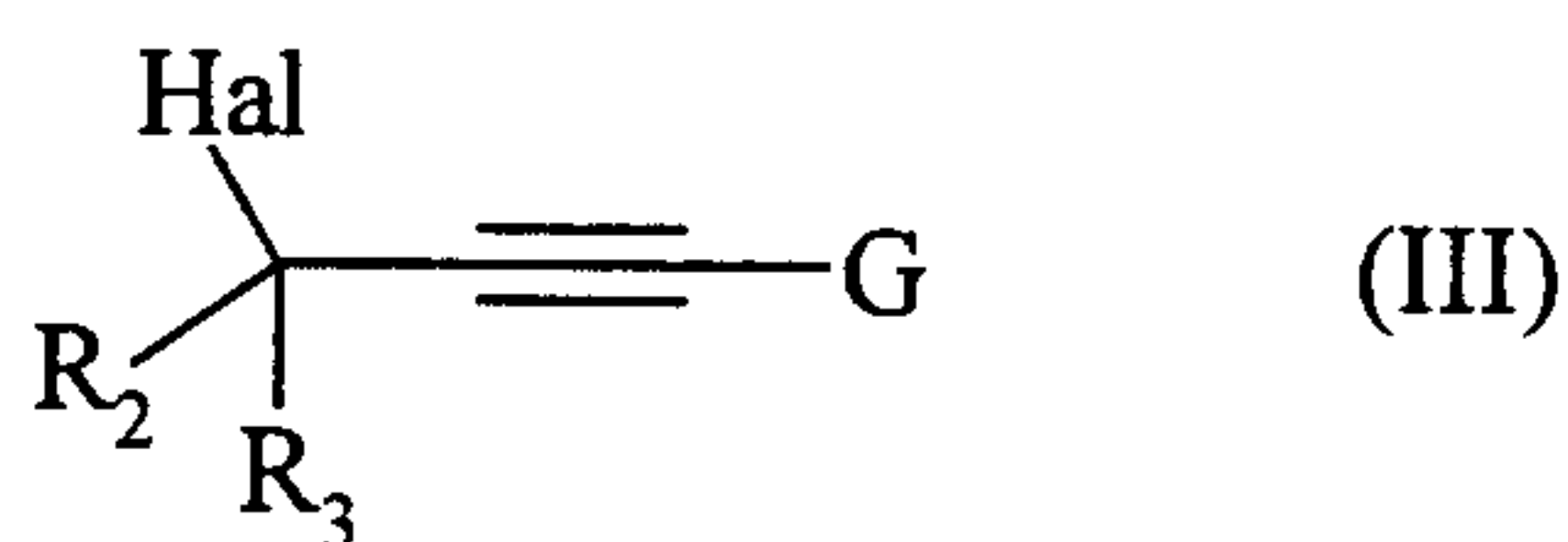
La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ une aniline diversement substituée de formule (II) :



5 dans laquelle R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , sont tels que définis dans la formule (I),

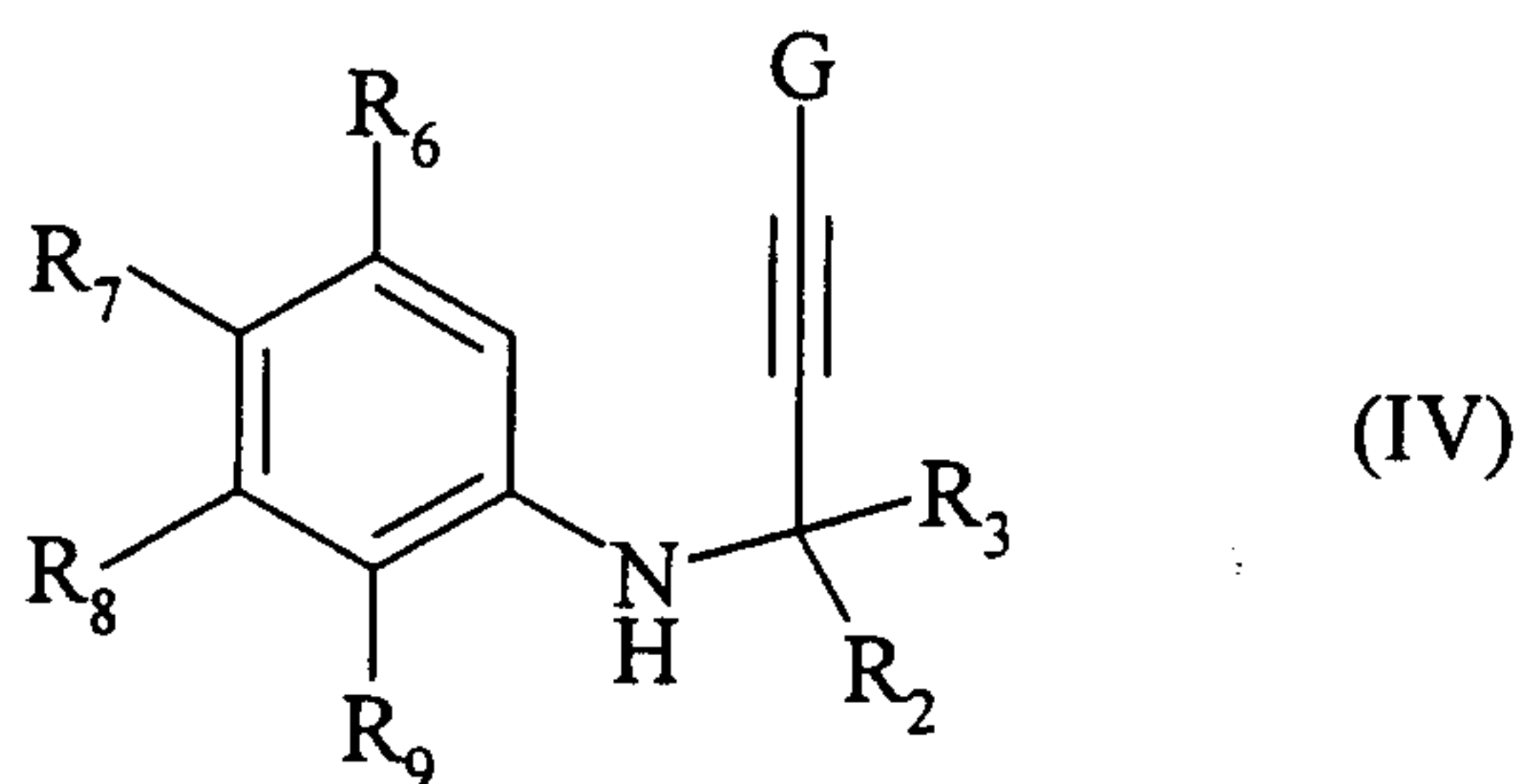
qui est soumis :

- soit à l'action, en milieu basique et éventuellement en présence d'un catalyseur, d'un acétylénure halogéné de formule (III) :



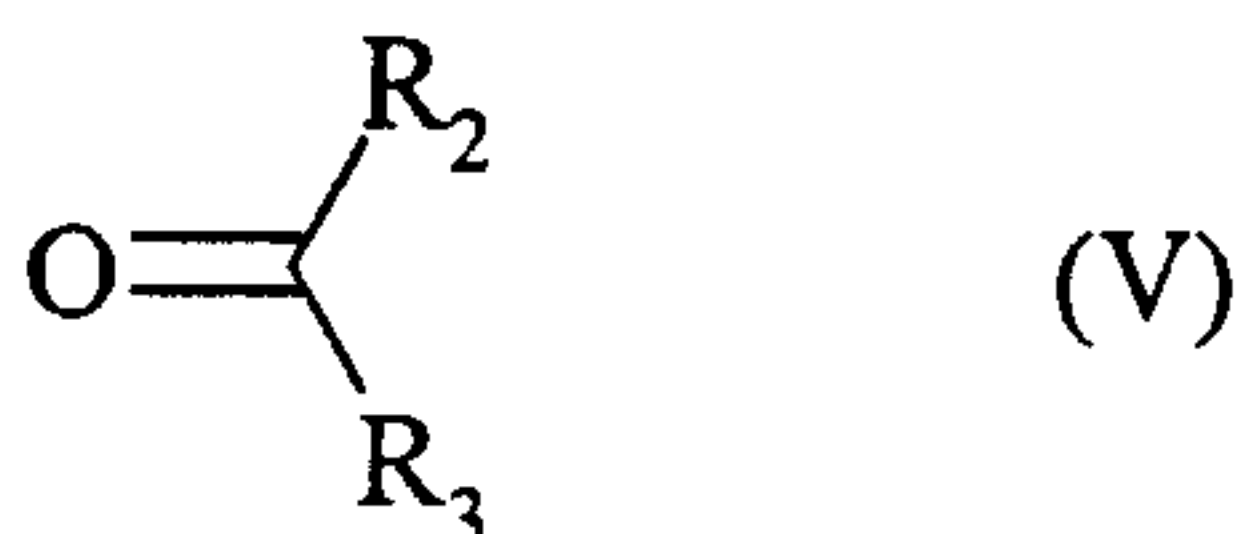
10 dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I), G représente un atome d'hydrogène ou un groupement trialkylsilyl, et Hal représente un atome d'halogène,

pour conduire à un composé de formule (IV) :



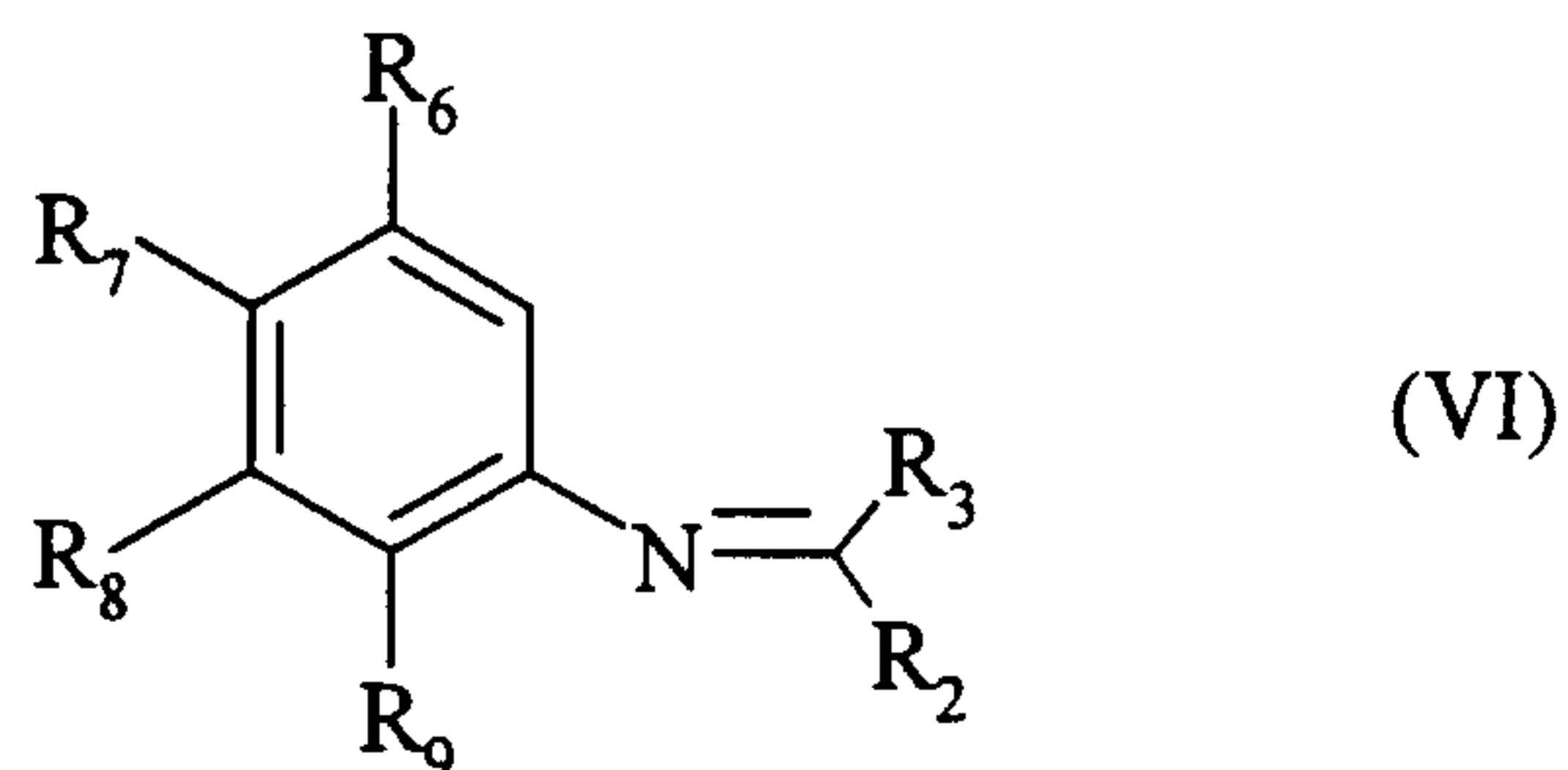
dans laquelle R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 et G sont tels que définis précédemment,

15 • soit à l'action d'un dérivé carbonyle de formule (V) :



dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire à un composé de formule (VI) :

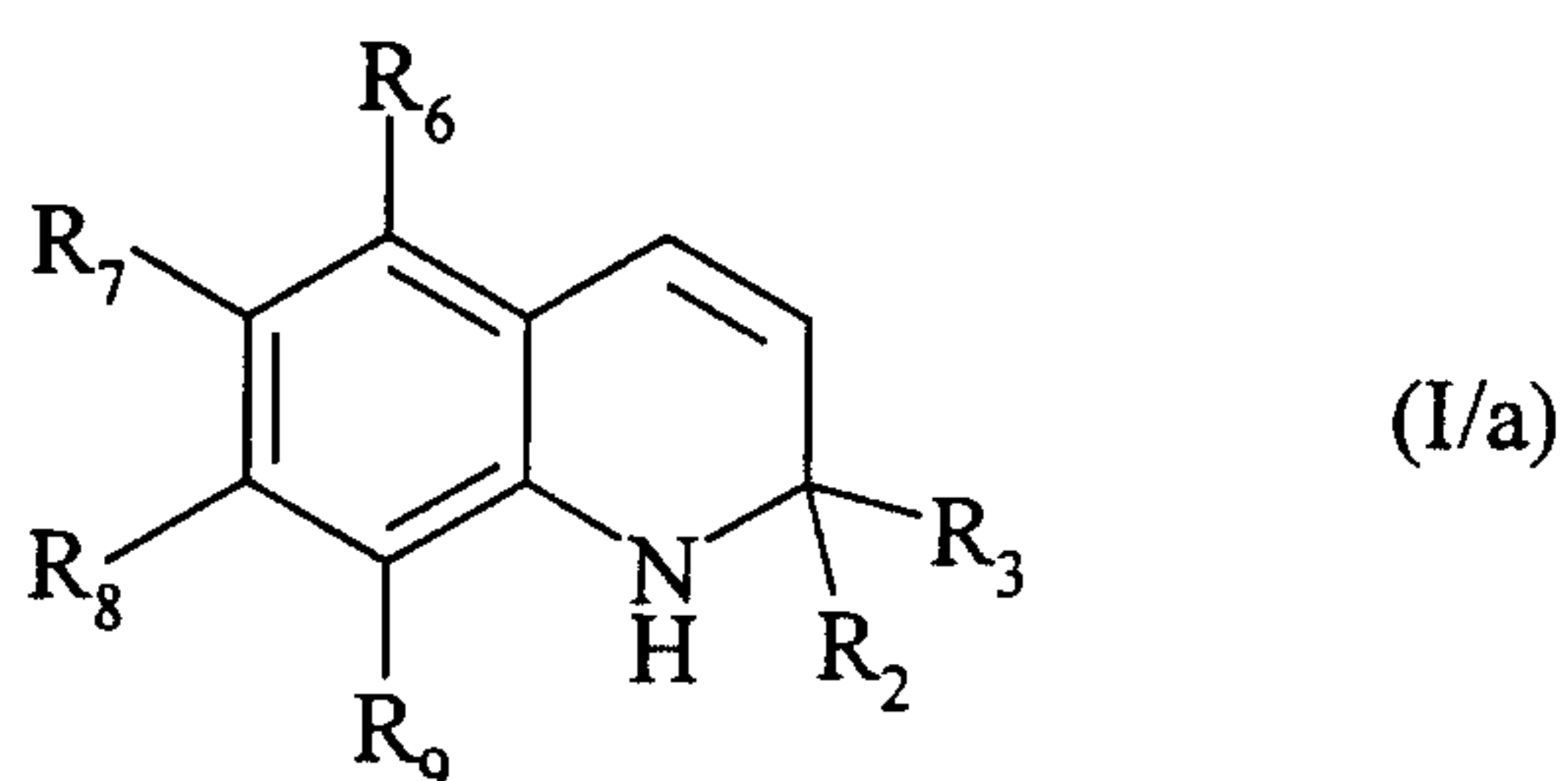


dans laquelle R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 et R_9 sont tels que définis précédemment,

composé (VI) qui est soumis, en milieu basique, à l'action d'un acétylénure de
5 formule (III) telle que définie précédemment,

pour conduire à un composé de formule (IV) telle que précédemment définie,

composé de formule (IV), qui après coupure éventuelle du groupement trialkylsilyle, est cyclisé par chauffage en présence d'un catalyseur approprié, pour conduire à un composé de formule (I/a) :

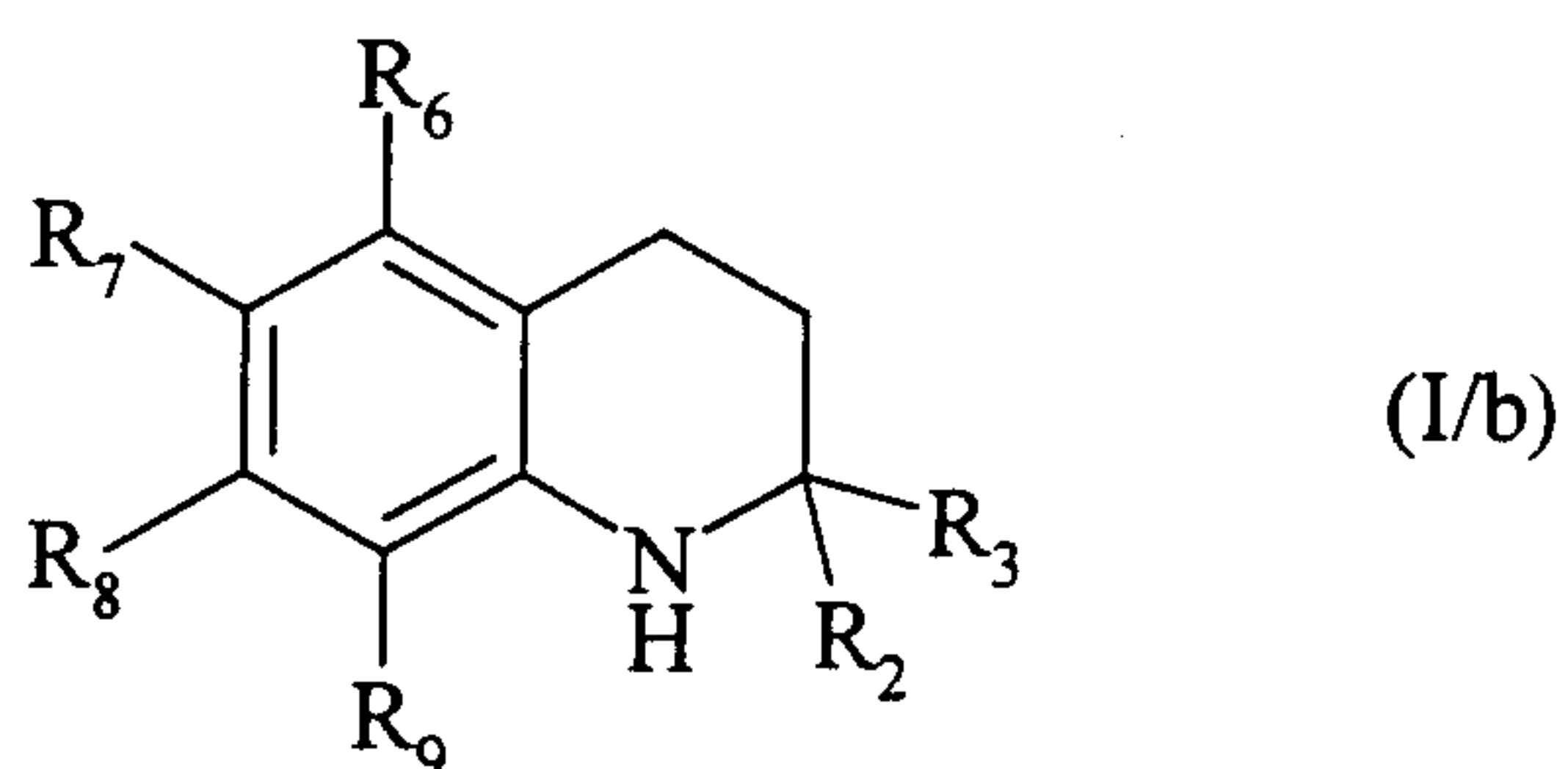


10

cas particulier des composés de formule (I) pour lequel R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 et R_9 , sont tels que définis précédemment,

qui peut être :

↪ soit soumis à une réaction de réduction pour conduire à un composé de formule (I/b) :



15

- 10 -

cas particulier des composés de formule (I) pour lequel R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 et R_9 , sont tels que définis précédemment,

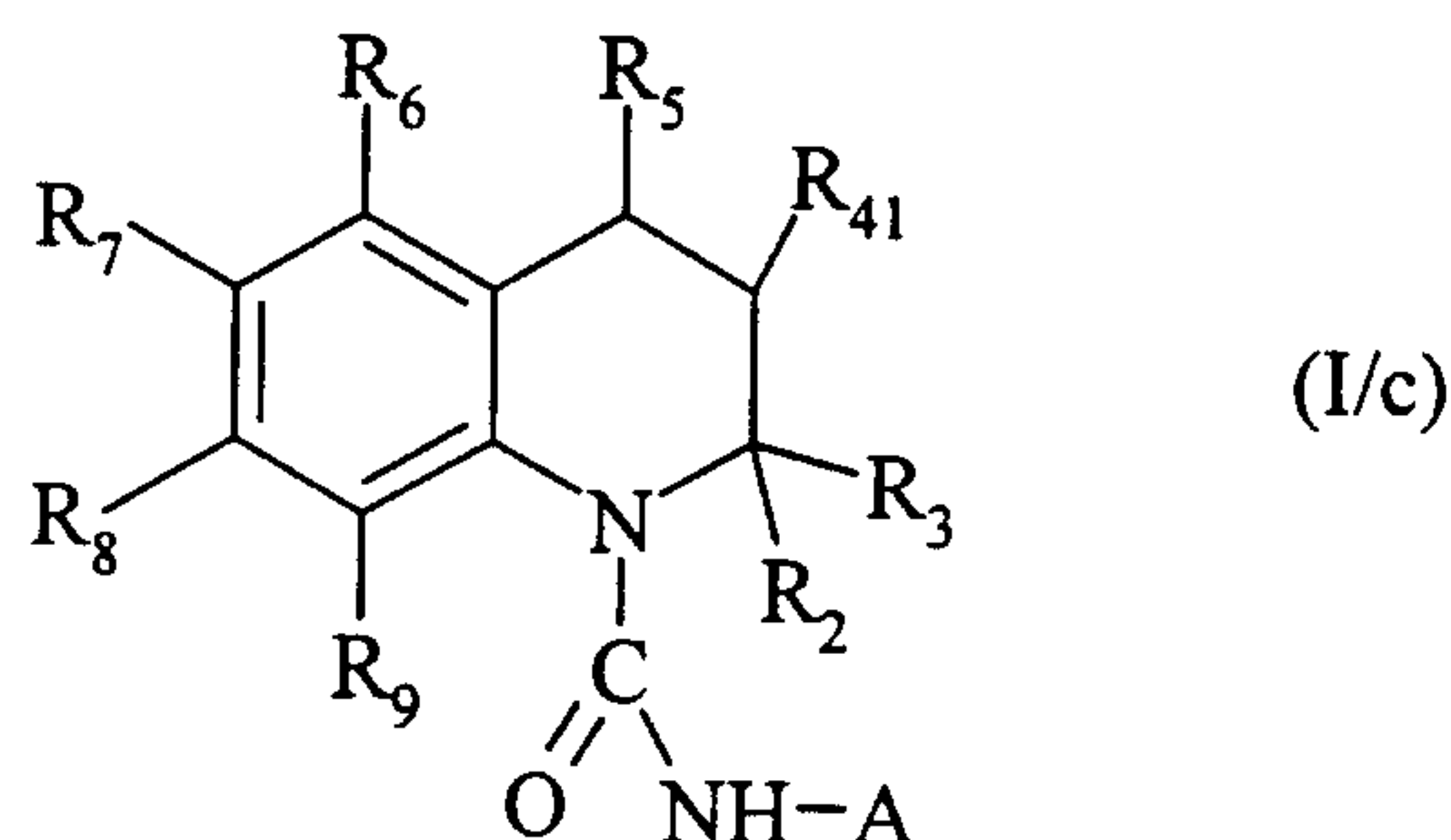
composé de formule (I/a) et (I/b) qui, après chloroformylation de l'azote cyclique, sont soumis à l'action d'une amine de formule (VII) :



5

dans laquelle A est tel que défini dans la formule (I),

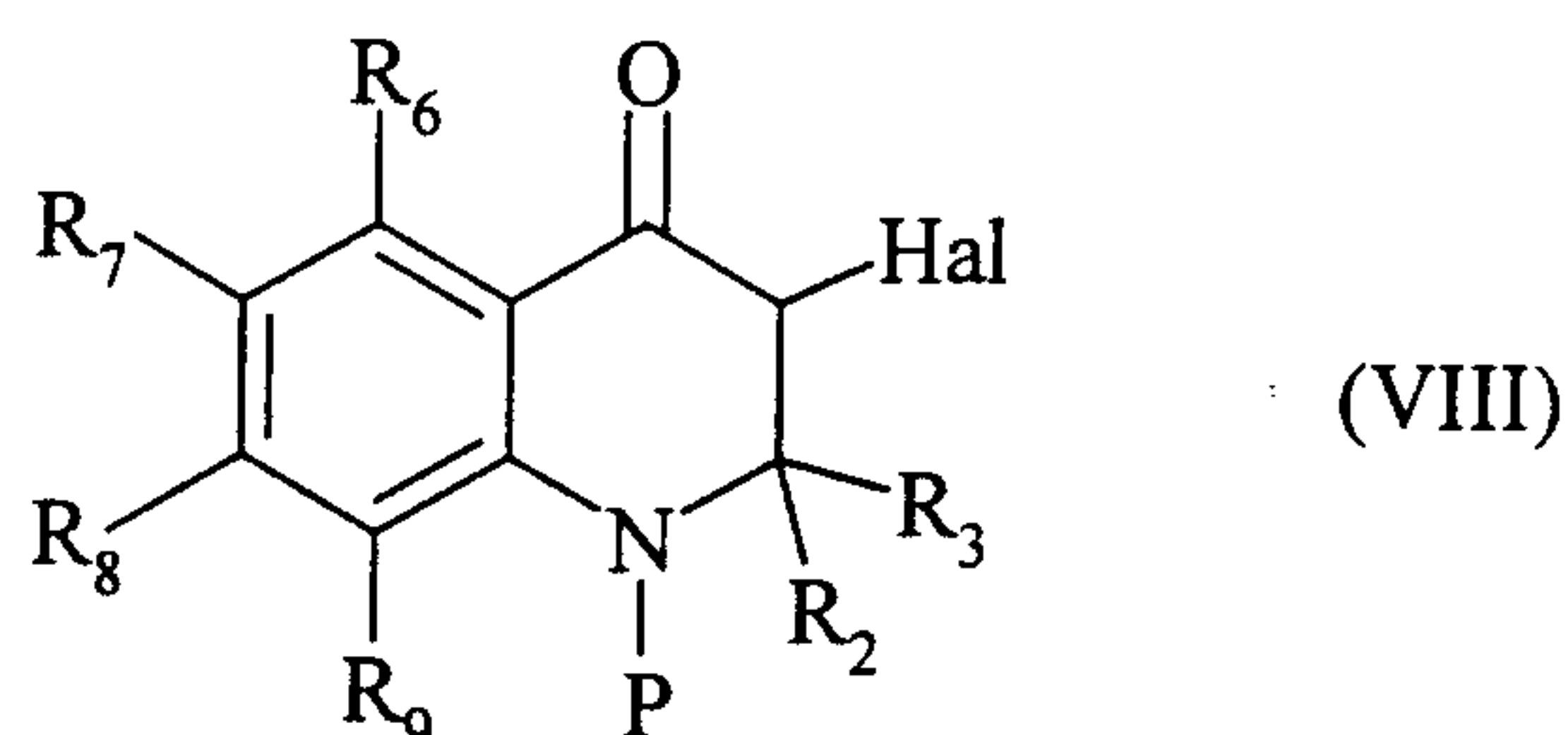
pour conduire à un composé de formule (I/c) :



dans laquelle R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 et A sont tels que définis précédemment, et R_{41} et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),

10

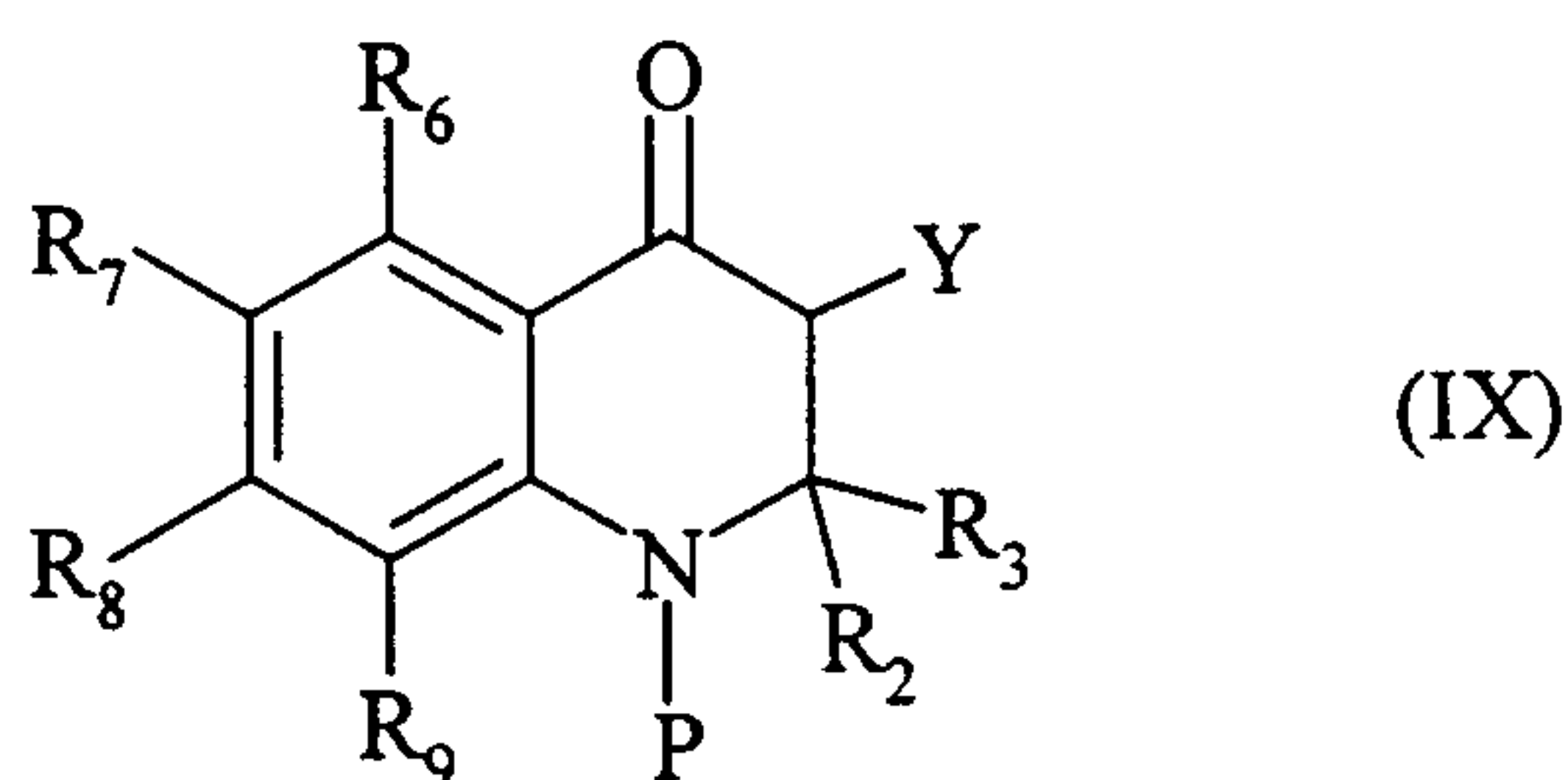
soit, après protection de l'atome d'azote cyclique, soumis successivement à une réaction d'hydroxyhalogénéation et à une réaction d'oxydation en position benzylique, pour conduire à un composé de formule (VIII) :



15

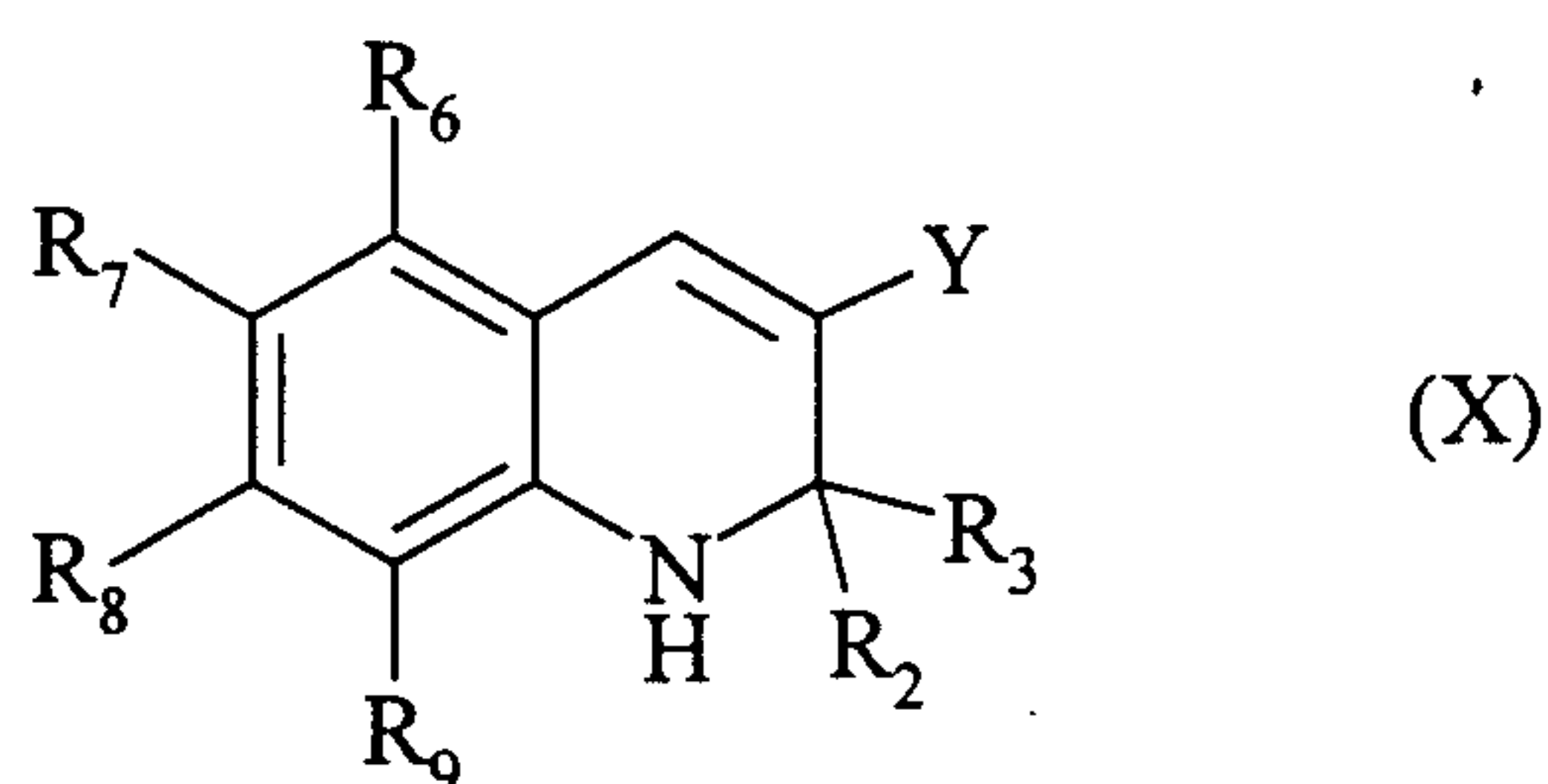
dans laquelle R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 sont tels que définis précédemment, Hal représente un atome d'halogène, et P est un groupement protecteur de l'azote cyclique (par exemple un groupement acétyle, trifluoroacétyle, tertbutoxycarbonyl ou benzyloxycarbonyl),

qui est soumis à une réaction de substitution nucléophile pour conduire à un composé de formule (IX) :



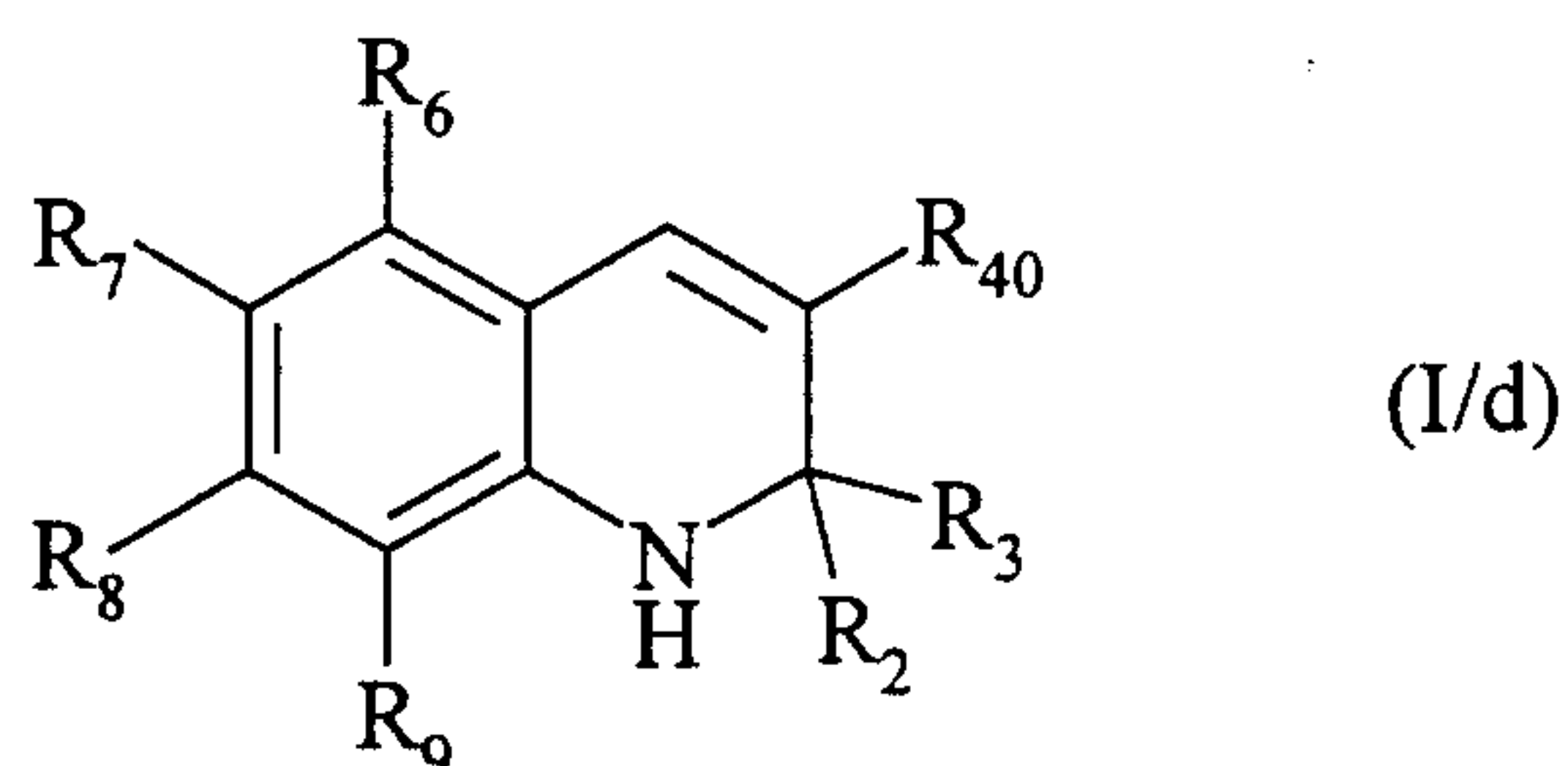
5 dans laquelle R₂, R₃, R₆, R₇, R₈, R₉ et P sont tels que définis précédemment, et Y représente soit un groupement R₄₀ différent d'un atome d'hydrogène tel que défini dans la formule (I), soit un précurseur de ce groupement,

qui, après déprotection de l'azote cyclique, subit une réaction de réduction de la fonction carbonyle, suivie d'une élimination, pour conduire à un composé de formule (X) :



10 dans laquelle R₂, R₃, R₆, R₇, R₈, R₉ et Y sont tels que définis précédemment,

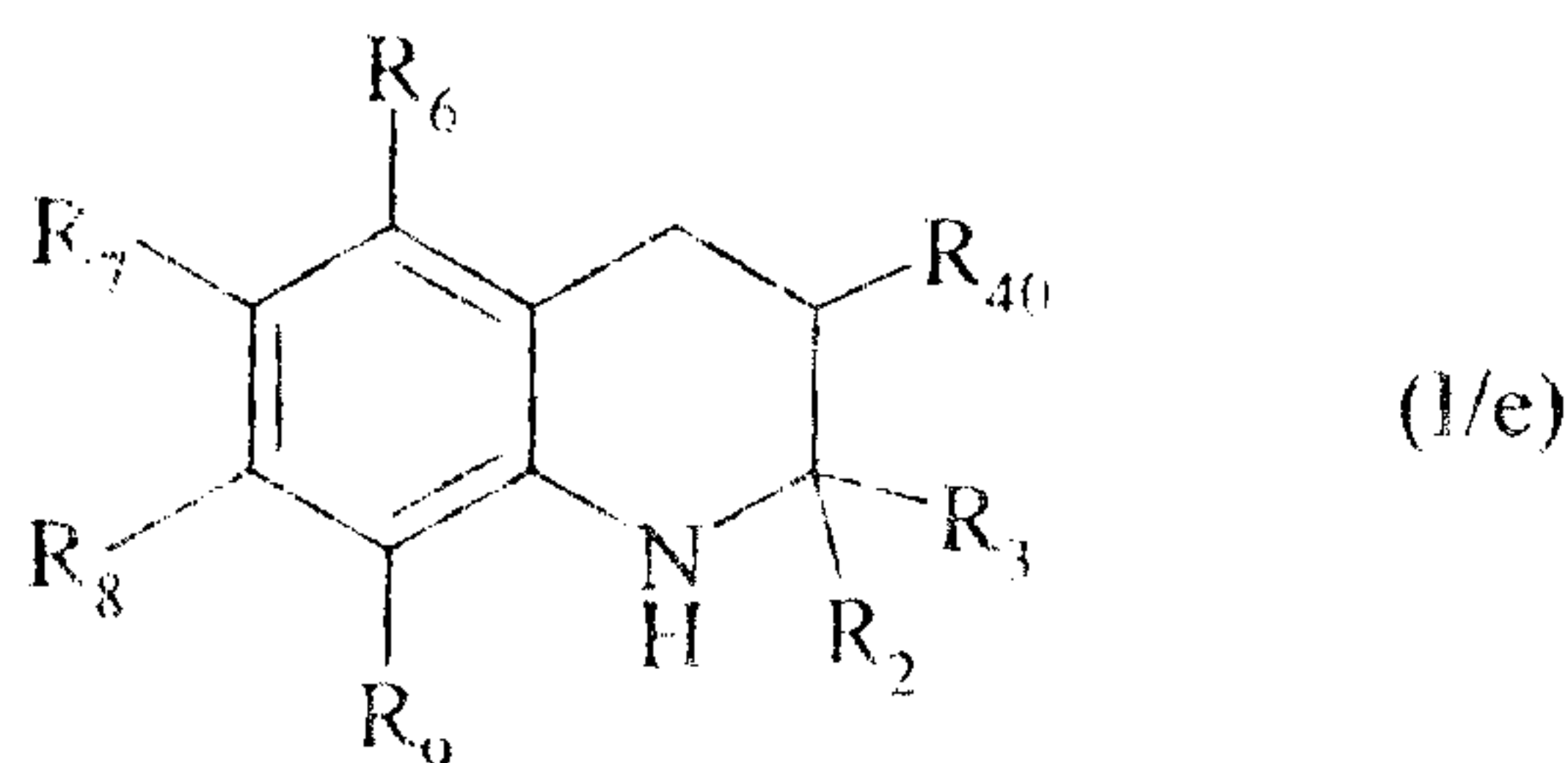
composé de formule (X) qui peut, lorsque Y est un précurseur d'un groupement R₄₀ tel que défini précédemment, subir une suite de réactions classiques dans le but de conduire à un composé de formule (I/d) :



15 cas particulier des composés de formule (I) pour lequel R₂, R₃, R₆, R₇, R₈, R₉ et R₄₀ sont tels que définis précédemment,

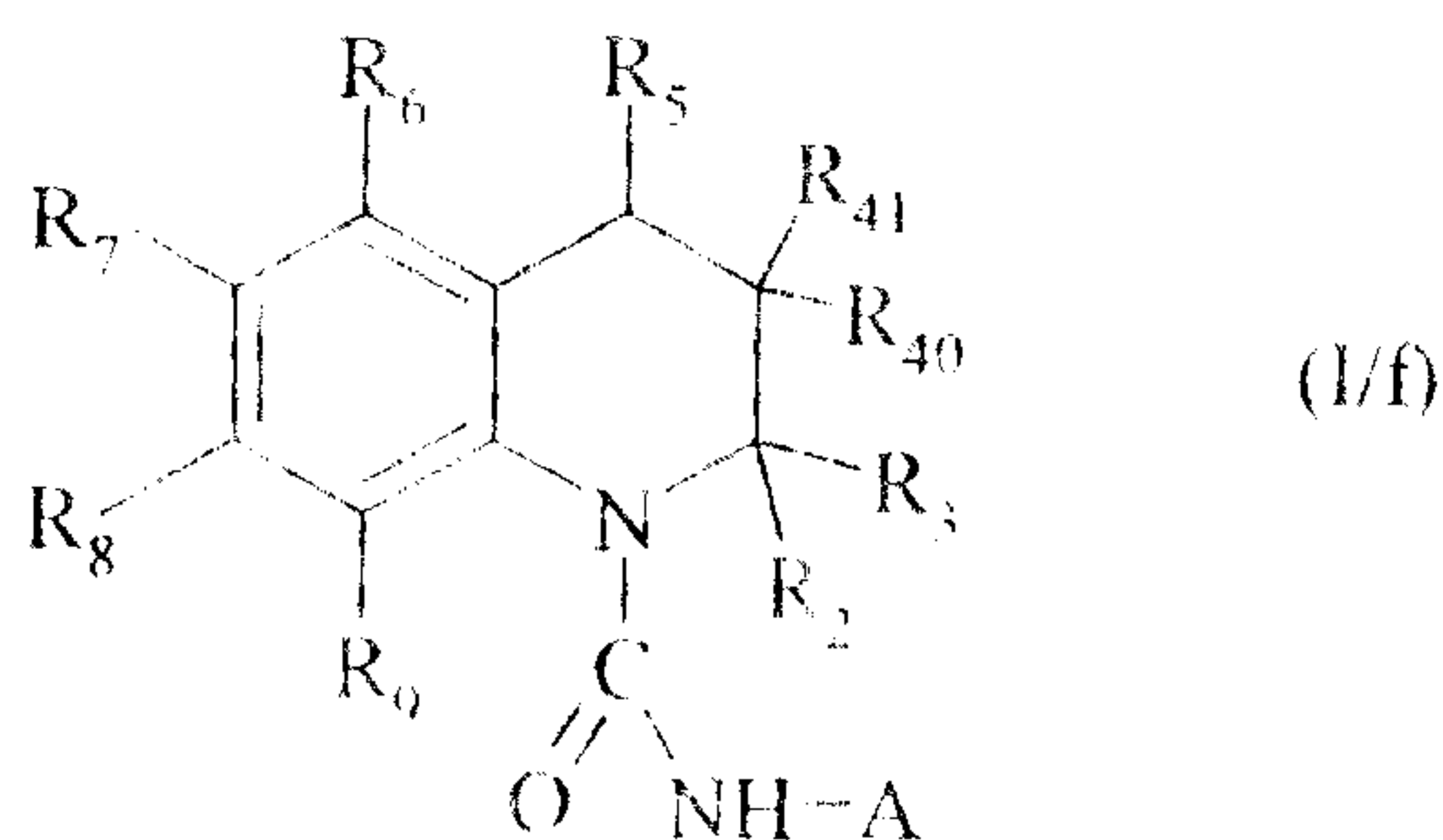
qui peut être réduit pour conduire à un composé de formule (I/e) :

- 12 -



cas particulier des composés de formule (I) pour lequel R_2 , R_3 , R_{40} , R_6 , R_7 , R_8 et R_9 sont tels que définis précédemment,

composés (I/d) et (I/e) qui après chloroformylation de l'azote cyclique, sont soumis à l'action d'une amine de formule (VII) telle que définie précédemment, pour conduire à un composé de formule (I/f) :



dans laquelle R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 et A sont tels que définis précédemment, R_{40} , différent d'un atome d'hydrogène, a la même signification que dans la formule (I), et R_{41} et R_5 sont tels que définis dans la formule (I).

composés (I/a) à (I/f), formant la totalité des composés de formule (I) et :

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques et pharmaceutiquement acceptables

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, etc...

- 5 La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

- 10 Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Préparation A : 4-Ethoxy-3,5,6-triméthylaniline

Stade 1 : 2-Ethoxy-1,3,4-triméthylbenzène

- 15 A une solution de 367 mmol (50 g) de 2,3,6-triméthylphénol dans 1500 ml d'acétonitrile sont ajoutées successivement 734 mmol (101,5 g) de carbonate de potassium et 917 mmol (143,1 g) d'iodure d'éthyle. L'ensemble est chauffé à reflux pendant 48 h. Le mélange réactionnel est alors refroidi puis filtré et le filtrat concentré. Le résidu obtenu est mis en solution dans l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau puis par une solution aqueuse de chlorure de sodium à 10 %. Après séchage de la phase organique puis concentration, on obtient un résidu huileux qui est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange éther de pétrole : acétate d'éthyle; 95 : 5, pour conduire au produit attendu.
- 20

Stade 2 : 4-Ethoxy-3,5,6-triméthyl-iodobenzène

A une solution de 171 mmol (28,03 g) de composé décrit au stade précédent, dans 650 ml

d'acétonitrile sont ajoutées 222 mmol (50 g) de N-iodosuccinimide et l'ensemble est chauffé à reflux pendant 24 h. Le solvant est alors évaporé sous vide et le résidu est repris dans l'éther. La solution est lavée avec une solution saturée en NaHCO₃ puis par une solution aqueuse de chlorure de sodium à 10 %. La phase organique est séchée et concentrée. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange éther de pétrole : acétate d'éthyle; 95 : 5, pour conduire au produit attendu.

Stade 3 : 4-Ethoxy-3,5,6-triméthylaniline

Dans un ballon de 1 l sont placées, sous atmosphère inerte, 0,46 mmol (0,426 g) de Pd₂(dba)₃ et 1,39 mmol (0,947 g) de BINAP. Dans un second ballon sont mises en solution dans 250 ml de THF anhydre, 46,5 mmol (13,5 g) du composé décrit au stade précédent, 65,1 mmol (6,26 g) de tert-butylate de sodium, 65,1 mmol (17,21 g) de 18-C-6 et 65,8 mmol (10,12 g) de benzophenone imine. La solution du second ballon est introduite à l'aide d'une canne de transfert dans le ballon contenant le système catalytique. L'ensemble est chauffé à 60°C pendant 3 h puis le mélange réactionnel est dilué à l'éther. Le précipité formé est filtré sur verre fritté puis le filtrat évaporé. Le résidu obtenu est remis en solution dans 300 ml de THF. On y ajoute 30 ml d'une solution d'acide chlorhydrique (2N) et on place la solution sous agitation à température ambiante pendant 1 h. L'ensemble est alors dilué dans un excès d'acide chlorhydrique (1N) et un mélange heptane : acétate d'éthyle ; 2 : 1. La phase aqueuse est séparée puis neutralisée à l'aide d'une solution 1M de soude. Après extraction au dichlorométhane, séchage de la phase organique et évaporation du solvant, le produit attendu est obtenu.

Préparation B : 3,5-Diisopropyl-4-éthoxyaniline

Stade 1 : 2,6-Diisopropyl-4-nitrophénol

A une solution de 53,9 mmol (9,62 g) de 2,6-diisopropylphénol dans 350 ml d'acide acétique refroidie à 0°C sont additionnées goutte-à-goutte 78,3 mmol (4,93 g) d'acide nitrique fumant. Le mélange réactionnel est placé sous agitation à 0°C pendant 1 h 30 min

puis celui-ci est versé dans un mélange d'acétate d'éthyle et de glace. La phase organique est isolée puis lavée à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant on récupère un résidu huileux que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange éther de pétrole : acétate d'éthyle ; 9 : 1.

5 *Stade 2 : 2,6-Diisopropyl-1-éthoxy-4-nitrobenzène*

Le produit attendu et obtenu selon le procédé décrit au stade 1 de la préparation A, à partir du composé décrit au stade précédent.

Stade 3 : 3,5-Diisopropyl-4-éthoxyaniline

10 Une solution de 19,9 mmol (5,0 g) du composé décrit au stade précédent dans 135 ml d'éthanol absolu en présence de 1,5 g de Palladium sur charbon (10 %) est placée sous 1 atm d'hydrogène à température ambiante pendant 4 heures. Après cette période, le mélange réactionnel est filtré puis le filtrat concentré pour conduire au composé attendu.

Préparation C : 3,5-Diméthyl-4-éthoxyaniline

Stade 1 : 3,5-Diméthyl-4-éthoxy-nitrobenzène

15 A une solution de 149,5 mmol (25 g) de 2,6-diméthyl-4-nitrophénol dans 1300 ml d'acétonitrile sont ajoutées successivement 300 mmol (326 g) de carbonate de césium et 374 mmol (58,5 g) d'iodure d'éthyle. L'ensemble est chauffé à reflux sous atmosphère inerte pendant 15 h. Le mélange réactionnel est alors refroidi puis filtré et le filtrat évaporé. Le résidu est mis en solution dans l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau puis par une solution
20 aqueuse de chlorure de sodium à 10 %. Après séchage de la phase organique puis concentration, on obtient le produit attendu.

Stade 2 : 3,5-Diméthyl-4-éthoxyaniline

Une solution de 149,5 mmol (29,19 g) du composé décrit au stade précédent dans 1000 ml

d'éthanol absolu en présence de 9,4 g de Palladium sur charbon (10 %) est placée sous 1 atm d'hydrogène à température ambiante pendant 4 heures. Après cette période, le mélange réactionnel est filtré puis le filtrat concentré pour conduire au composé attendu.

Préparation D : 4-tert-butoxy-aniline

5 Stade 1 : *1-tert-butoxy-4-nitrobenzène*

A une solution de 10,78 mmol (1,5 g) de 4-nitrophénol dans 10 ml de toluène sont additionnées, à température ambiante, 43,79 mmol de N-N-diméthylformamide di-tert-butylacétal. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous forte agitation pendant 5 h. Le mélange réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle puis lavé à l'eau, par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis à l'aide d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 10 %. Après séchage de la phase organique puis concentration on obtient le produit attendu.

Stade 2 : *4-tert-butoxy aniline*

15 Une solution de 4,61 mmol (0,90 g) du composé décrit au stade précédent dans 15 ml d'éthanol absolu contenant 24,65 mmol (2,12 g) de cyclohexène et 0,29 g de Palladium sur charbon (10 %) est chauffée à reflux sous forte agitation pendant 2 h. Après cette période, le mélange réactionnel est filtré puis le filtrat concentré pour conduire au composé attendu.

Préparation E : 4-tert-butylcarbonyloxy-aniline

Stade 1 : *1-tert-butylcarbonyloxy-4-nitrobenzène*

20 A une solution de 107,8 mmol (15 g) de 4-nitrophénol dans 250 ml de pyridine sont additionnées, à 0°C, 161,1 mmol (19,48 g) de chlorure de pyvaloyle. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 72 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est évaporé sous vide et le résidu huileux est dilué à l'acétate d'éthyle puis lavé à l'aide d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (0,1 N) puis par une solution aqueuse de chlorure de

sodium à 10 %. Après séchage de la phase organique puis concentration on obtient le produit attendu.

Stade 2 : *4-tert-butylcarbonyloxy-aniline*

Une solution de 95,41 mmol (21,30 g) du composé décrit au stade précédent, dans 1200 ml
5 d'un mélange 4/1 de méthanol et d'acide acétique contenant 573 mmol (32,00 g) de fer, est
chauffée à 65°C pendant 20 h. Après cette période, le mélange réactionnel est filtré puis le
filtrat concentré pour donner un résidu huileux que l'on dilue à l'acétate d'éthyle et que
l'on lave par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10 % puis par une solution
10 aqueuse de chlorure de sodium à 10 %. Après séchage de la phase organique puis
concentration on obtient le produit attendu.

EXEMPLE 1 : 6-Ethoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate

Etape 1 : *N-(4-Ethoxyphényl)-N-[1-(1-éthynyl)cyclohexyl]amine*

A une solution de 18,2 mmol (2,5 g) de p-phénétidine dans un mélange éther : eau (4 : 1 ;
30 ml) contenant 24,5 mmol (3,42 ml) de triéthylamine, refroidie à 10°C, sont ajoutées
15 successivement 0,25 mmol (0,025 g) de CuCl, 0,39 mmol (0,025 g) de Cu et goutte-à-
goutte 28,0 mmol (4,0 g) de 1-éthynyl-1-chlorocyclohexane préparé suivant la méthode
décrite dans J. Am. Chem. Soc. , 83, 725, 1961, à partir du 1-éthynylcyclohexanol. Après
4 h d'agitation (en laissant la température évoluer vers la température ambiante) le
mélange réactionnel est dilué à l'éther puis lavé avec une solution 1N d'acide sulfurique.
20 La phase étherée est écartée et la phase aqueuse est neutralisée (à 0°C) à l'aide de pastilles
de potasse, puis réextraite à l'éther. La phase organique est séchée puis concentrée pour
conduire au produit attendu.

Etape 2 : *6-Ethoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate*

A une solution de 14,79 mmol (2,89 g) du composé décrit à l'étape précédente dans 20 ml
25 de toluène sont ajoutées 3,0 mmol (0,30 g) de CuCl et l'ensemble est chauffé à reflux

pendant 40 min. Le solvant est alors évaporé et le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant le dichlorométhane comme éluant, pour conduire au produit attendu.

Ce dernier est précipité sous forme de chlorhydrate dans un mélange éther
5 chlorhydrique/isopropanol pour conduire au chlorhydrate correspondant.

Point de fusion : 183°- 186°C (décomposition, iPr₂O/CH₂Cl₂).

Microanalyse élémentaire (formule brute : C₁₆ H₂₁ N O . HCl)

	C	H	N	Cl
% trouvé	68,50	7,87	5,08	12,67
% calculé	68,68	7,92	5,01	12,61

EXEMPLE 2 : 6-Ethoxy-5,7,8-triméthyl-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate

10 Etape 1 : N-(4-Ethoxy-2,3,5-triméthylphényl)-N-[1-(1-éthynyl)cyclohexyl]amine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 1 de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans la Préparation A.

Etape 2 : 6-Ethoxy-5,7,8-triméthyl-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 2 de l'exemple 1, à partir du composé décrit au stade précédent.

Le chlorhydrate correspondant est obtenu par précipitation dans un mélange éther/dichlorométhane auquel on ajoute de l'éther chlorhydrique.

Point de fusion : 158°-161°C (Et₂O/CH₂Cl₂)

20 Microanalyse élémentaire (formule brute : C₁₉ H₂₇ N O . HCl)

	C	H	N	Cl
% trouvé	71,13	8,68	4,30	11,24
% calculé	70,90	8,77	4,35	11,01

EXEMPLE 3 : 8-Ethoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate

Etape 1 : *N*-(2-Ethoxyphényl)-*N*-[1-(1-éthynyl)cyclohexyl]amine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 1 de l'exemple 1, en remplaçant la p-phénétidine par l'o-phénétidine.

5 Etape 2 : *8-Ethoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 2 de l'exemple 1, à partir du composé décrit à l'étape précédente. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par précipitation dans un mélange éther/dichlorométhane auquel on ajoute de l'éther chlorhydrique.

10 Point de fusion : 154°-155°C (Et₂O/CH₂Cl₂)

Microanalyse élémentaire (formule brute : C₁₆ H₂₁ N O . HCl)

	C	H	N	Cl
% trouvé	68,62	7,65	4,84	12,59
% calculé	68,68	7,92	5,01	12,67

EXEMPLE 4 : 5,7-Diisopropyl-6-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate

Etape 1 : *N*-(3,5-Diisopropyl-4-éthoxyphényl)-*N*-[1-(1-éthynyl)cyclohexyl]amine

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 1 de l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la Préparation B.

Etape 2 : *5,7-Diisopropyl-6-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate*

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 2 de l'exemple 1, à partir du composé décrit au stade précédent.

Point de fusion : 166°-169°C (avec décomposition ; Et₂O)

Microanalyse élémentaire (formule brute : C₂₂ H₃₃ N O . HCl)

	C	H	N	Cl
% trouvé	72,87	9,28	3,87	9,76
% calculé	72,60	9,42	3,85	9,74

EXEMPLE 5 : 5,7-Diméthyl-6-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate

5 Etape 1 : *N*-(3,5-Diméthyl-4-éthoxyphényle)-*N*-[1-(1-éthynyle)cyclohexyle]amine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 1 de l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la Préparation C.

Etape 2 : *5,7-Diméthyl-6-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate*

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 2 de l'exemple 1, à partir du composé décrit au stade précédent.

Point de fusion : 175°-180°C (Et₂O)

Microanalyse élémentaire (formule brute : C₁₈ H₂₅ N O . HCl)

	C	H	N	Cl
% trouvé	70,47	8,55	4,57	11,56
% calculé	70,23	8,51	4,55	11,52

EXEMPLE 6 : 6-Ethoxy-2,2,5,7,8-pentaméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine, chlorhydrate

15

Etape 1 : *N*-(1,1-Diméthyl-2-propynyle)-*N*-(4-éthoxy-2,3,5-triméthylphényle)amine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 1 de l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la Préparation A, et en remplaçant le

1-éthynyl-1-chlorocyclohexane par le 2-chloro-2-méthyl-3-butyne (préparé suivant la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc., 83, 725, 1961, à partir du 2-méthyl-3-butyne-2-ol).

Etape 2 : 6-Ethoxy-2,2,5,7,8-pentaméthyl-1,2-dihydroquinoléine

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 2 de l'exemple 1, à partir du composé décrit au stade précédent.

Etape 3 : 6-Ethoxy-2,2,5,7,8-pentaméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine, chlorhydrate

- 10 A une solution de 5,99 mmol (1,47 g) du composé décrit à l'étape précédente dans 55 ml d'éthanol sont ajoutés 0,9 g de Palladium sur charbon (10 %). La réaction est agitée sous 1 atm d'hydrogène à température ambiante pendant deux heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré, et le filtrat concentré. Le produit attendu est obtenu sous forme de chlorhydrate par précipitation dans l'éther chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire (formule brute : C₁₆ H₂₅ N O . HCl)

	C	H	N	Cl
% trouvé	67,64	9,16	5,01	12,40
% calculé	67,71	9,23	4,93	12,49

- 15 **EXEMPLE 7 :** 5,7-Diisopropyl-2,2-diméthyl-6-éthoxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine, chlorhydrate

Etape 1 : N-(1,1-diméthyl-2-propynyl)-N-(3,5-diisopropyl-4-éthoxyphényl)amine

- 20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 1 de l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation B, et en remplaçant le 1-éthynyl-1-chlorocyclohexane par le 2-chloro-2-méthyl-3-butyne (préparé suivant la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc., 83, 725, 1961, à partir du 2-méthyl-3-butyne-2-ol).

Etape 2 : 5,7-Diisopropyl-2,2-diméthyl-6-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 2 de l'exemple 1, à partir du composé décrit à l'étape précédente.

5 *Etape 3 :* 5,7-Diisopropyl-2,2-diméthyl-6-éthoxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine,
chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 3 de l'exemple 6, à partir du composé décrit au stade précédent.

Point de fusion : 227°-230°C (Et₂O).

Microanalyse élémentaire (formule brute : C₁₉ H₃₁ N O . HCl)

	C	H	N	Cl
% trouvé	70,00	9,68	4,24	10,82
% calculé	70,02	9,90	4,30	10,88

10 **EXEMPLE 8 :** 6-Ethoxy-2,2,5,7-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine,
chlorhydrate

Etape 1 : N-(1,1-Diméthyl-2-propynyl)-N-(3,5-diméthyl-4-éthoxyphényl)amine

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 1 de l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ, le composé décrit dans la préparation C et en remplaçant le 1-éthynyl-1-chlorocyclohexane par le 2-chloro-2-méthyl-3-butyne (préparé suivant la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc., 83, 725, 1961, à partir du 2-méthyl-3-butyne-2-ol).

Etape 2 : 6-Ethoxy-2,2,5,7-tétraméthyl-1,2-dihydroquinoléine

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 2 de l'exemple 1, à partir du composé décrit au stade précédent.

Etape 3 : 6-Ethoxy-2,2,5,7-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 3 de l'exemple 6, à partir du composé décrit au stade précédent.

Point de fusion : 198°-200°C (Et₂O)

5 *Microanalyse élémentaire* (formule brute : C₁₉ H₃₁ N O . HCl)

	C	H	N	Cl
% trouvé	66,71	8,93	5,15	13,11
% calculé	66,77	8,97	5,19	13,35

EXEMPLE 9 : 6-Ethoxy-5,7,8-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 3 de l'exemple 6, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans l'exemple 2.

10 *Point de fusion :* 192°-198°C (avec décomposition ; EtOH).

Microanalyse élémentaire (formule brute : C₁₉ H₂₉ N O, HCl).

	C	H	N	Cl
% trouvé	70,46	9,23	4,35	10,98
% calculé	70,46	9,34	4,32	10,95

EXEMPLE 10 : 6-Ethoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spiro-4'-pipéridine, chlorhydrate*Etape 1 :* 4-[(4-Ethoxyphényl)imino]-1-pipéridinecarboxylate de tertbutyle

15 A une solution de 202,6 mmol (27,8 g) de para-phénétidine et de 169 mmol (33,7 g) de N-tert-butoxycarbonyl-4-pipéridone dans 60 ml d'éther sont ajoutés 45 g de tamis moléculaire (5 Å). L'ensemble est laissé sous agitation à température ambiante pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est alors filtré puis le filtrat concentré pour conduire au produit attendu.

20 *Etape 2 :* 4-(4-Ethoxyaniline)-4-(2-triméthylsilyl-1-éthynyl)-1-pipéridine carboxylate de tert butyle

A une solution de 77,8 mmol (7,64 g) de triméthylsilylacétylène dans 160 ml de THF refroidie à -78°C, sont ajoutées goutte-à-goutte 66,7 mmol (42 ml) d'une solution 1,6 M de *n*butyllithium en 1 h. L'ensemble est laissé sous agitation à -78°C pendant 1 h puis à température ambiante pendant 1 h supplémentaire. On additionne alors goutte-à-goutte le
5 triméthylsilylacétylure de lithium ainsi formé à 155,5 mmol (49,5 g) du composé décrit à l'étape précédente en solution dans 500 ml de THF. Le mélange réactionnel est placé sous agitation à -78°C pendant 1 h puis 15 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors versé dans un mélange d'acétate d'éthyle et de glace. La phase organique est isolée, lavée au chlorure d'ammonium (10 %), séchée puis concentrée. Le résidu huileux obtenu
10 est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange éther de pétrole : acétate d'éthyle (4 : 1) pour conduire au composé attendu.

Etape 3 : 4-(4-Ethoxyanilino)-4-(1-éthynyl)-1-pipéridine carboxylate de tert butyle

A une solution de 21,38 mmol (8,91 g) du composé décrit à l'étape précédente dans 270 ml de THF refroidie à 0°C sont ajoutées goutte-à-goutte (23,7 mmol) 24 ml d'une solution 1M
15 de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF. Après 1 h d'agitation à 0°C, le mélange est dilué à l'éther puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée puis concentrée et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange éther de pétrole : acétate d'éthyle (4 : 1) pour conduire au produit attendu.

Etape 4 : 6-Ethoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spiro-4'-(1'-tertbutyloxycarbonyl-
20 pipéridine)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 2 de l'exemple 1, à partir du composé décrit à l'étape précédente.

Etape 5 : 6-Ethoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spiro-4'-pipéridine, chlorhydrate

A une solution de 5,99 mmol (2,06 g) du composé décrit à l'étape précédente dans 100 ml
25 d'EtOH absolu sont ajoutés à température ambiante, 30 ml d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique. Après 1 h 30 min d'agitation les solvants sont évaporés et le résidu

est repris dans un mélange acétate d'éthyle/eau. La solution biphasique est ramenée à pH=11 à l'aide d'une solution 2M de soude. La phase organique est isolée puis séchée et concentrée pour conduire au produit attendu.

Le chlorhydrate correspondant est obtenu par précipitation dans un mélange éther /
5 dichlorométhane auquel on ajoute de l'éther chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire (formule brute : C₁₅ H₂₀ N₂ O . HCl)

	C	H	N	Cl
% trouvé	63,47	7,58	9,66	13,58
% calculé	64,16	7,54	9,98	12,63

**EXEMPLE 11 : 6-Ethoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spiro-4'-(1'-cyclopropylméthyl-
pipéridine)chlorhydrate**

A une solution de 2 mmol (0,5 g) du composé décrit dans l'exemple 10, dans 30 ml
10 d'acétonitrile, sont ajoutées 2,45 mmol (0,23 ml) de bromométhylcyclopropane, en
présence de 4 mmol (0,56 g) de carbonate de potassium. Le mélange est agité à
température ambiante pendant 15 heures avant d'être filtré. Le filtrat est concentré et le
résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un
mélange dichlorométhane : éthanol, 9 : 1, pour conduire au produit attendu. Le
15 chlorhydrate correspondant est obtenu par précipitation dans un mélange éther
chlorhydrique / dichlorométhane.

Point de fusion : 170°C (avec décomposition ; Et₂O).

Microanalyse élémentaire (formule brute : C₁₅ H₂₀ N₂ O . 1,6 HCl)

	C	H	N	Cl
% trouvé	64,36	7,50	7,86	16,20
% calculé	63,96	7,81	7,85	15,90

**EXEMPLE 12 : 2,2-Diméthyl-6-éthoxy-3-(2-morpholinoéthyl)-1,2-
20 dihydroquinoléine, dichlorhydrate**

Etape 1 : 1-Acétyle-2,2-diméthyl-6-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine

Une solution de 30,2 mmol (6,15 g) de 2,2-diméthyl-6-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine (préparée selon le procédé décrit dans les étapes 1 et 2 de l'exemple 1 à partir du 2-chloro-2-méthyl-3-butyne) dans 45 ml d'anhydride acétique est chauffée à 100°C sous atmosphère inerte pendant 3 heures. Après refroidissement, le milieu est concentré et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane : acétate d'éthyle, 95 : 5, pour conduire au composé attendu.

Etape 2 : 1-Acétyl-3-bromo-2,2-diméthyl-6-éthoxy-4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine

A une solution de 24,7 mmol (6,06 g) du composé décrit à l'étape précédente dans 154 ml d'un mélange diméthylsulfoxyde : eau, 10 : 1, refroidie à 0°C, sont ajoutées par portions 28,37 mmol (5,05 g) de N-bromosuccinimide. Le mélange réactionnel est alors dilué à l'acétate d'éthyle, puis lavé 3 fois avec 100 ml d'eau et 1 fois avec 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée et concentrée pour conduire au composé attendu.

Etape 3 : 1-Acétyl-3-bromo-2,2-diméthyl-6-éthoxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-4-one

A une solution de 24,51 mmol (8,39 g) du composé décrit à l'étape précédente dans 225 ml de dichlorométhane, sont ajoutés 30 g de tamis moléculaire 4 Å activé. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et on y introduit par portions 31,10 mmol (23 g) de dichromate de pyridinium. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 10 minutes, puis pendant 2 heures à température ambiante. Le mélange est filtré et le précipité est rincé au dichlorométhane et à l'acétone. Le filtrat est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange éther de pétrole : acétate d'éthyle, 70 : 30, pour conduire au composé attendu.

Etape 4 : 1-Acétyl-2,2-diméthyl-6-éthoxy-3-[(éthoxycarbonyl-tert-butoxycarbonyl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-4-one

A une suspension de 29,75 mmol (1,19 g) d'hydruure de sodium à 60% dans l'huile, dans 85 ml de THF refroidie à 0°C, sont ajoutées goutte à goutte 32,35 mmol (6,09 g) de malonate de tert butyléthyle en solution dans 30 ml de THF. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, on introduit goutte à goutte 21,57 mmol (7,34 g) du composé décrit à l'étape précédente en solution dans 35 ml de THF. Le mélange réactionnel est agité 10 minutes à 0°C puis 3 heures à température ambiante. La réaction est neutralisée par 100 ml d'eau et le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée, concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange éther de pétrole : acétate d'éthyle , 80 : 20, pour conduire au composé attendu.

Etape 5 : *1-Acétyl-2,2-diméthyl-6-éthoxy-3-(éthoxycarbonylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-4-one*

A une solution de 5,9 mmol (2,64 g) du composé décrit à l'étape précédente dans 90 ml de dichlorométhane refroidie à 0°C, sont ajoutées 118,1 mmol (9,1 ml) d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures. Le milieu est ensuite dilué à l'acétate d'éthyle, puis lavé par une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique est écartée et la phase aqueuse est ramenée à pH=1 à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique concentrée, puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée et concentrée. Le résidu est repris dans 110 ml de dioxane, et le mélange est chauffé à reflux pendant 9 heures. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange éther de pétrole : acétate d'éthyle, 70 : 30, pour conduire au composé attendu.

Etape 6 : *2,2-Diméthyl-6-éthoxy-4-hydroxy-3-(2-hydroxyéthyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine*

A une solution de 10,05 mmol (0,96 g) du composé décrit dans l'étape précédente dans 60 ml de toluène sont ajoutés 1,50 ml d'eau et 5,05 mmol (0,96 g) d'acide p-toluènesulfonique. L'ensemble est chauffé à reflux pendant 2 heures puis les solvants sont évaporés . Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par une solution saturée

de NaHCO₃. La phase organique est séchée et concentrée. Le produit obtenu est mis en solution dans 15 ml de THF et additionné à 27,9 mmol (1,06 g) d'hydrure double d'aluminium et de lithium en suspension dans 100 ml de THF. Après une heure d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est refroidi à l'aide d'un bain de glace et on
5 ajoute 1 ml d'eau et 1 ml d'une solution de soude à 15%. Le mélange est ensuite filtré et le filtrat concentré pour conduire au composé attendu.

Etape 7 : 2,2-Diméthyl-6-éthoxy-3-(2-hydroxyéthyl)-1,2-dihydroquinoléine

Une solution de 1,73 mmol (0,46 g) du composé décrit à l'étape précédente dans 1 ml de diméthylsulfoxyde est chauffée à 170°C pendant 1 heure 30 minutes. Le mélange est
10 refroidi puis dilué à l'acétate d'éthyle. Après lavage à l'eau, la phase organique est séchée, concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange éther de pétrole : acétate d'éthyle, 70 : 30, pour conduire au composé attendu.

Etape 8 : 3-(2-Bromoéthyl)-2,2-diméthyl-6-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine

A une solution de 3,68 mmol (0,91 g) du composé décrit à l'étape précédente dans 20 ml de dichlorométhane, sont ajoutées 5,73 mmol (1,9 g) de tétrabromure de carbone. L'ensemble
15 est refroidi à 0°C et on ajoute 5,71 mmol (1,75 g) de triphénylphosphine en solution dans 15 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 15 minutes et à température ambiante pendant 2 heures. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant le dichlorométhane comme éluant
20 pour conduire au composé attendu.

Etape 9 : 2,2-Diméthyl-6-éthoxy-3-(2-morpholinoéthyl)-1,2-dihydroquinoléine,
dichlorhydrate

A une solution de 0,69 mmol (0,21 g) du composé décrit à l'étape précédente dans 1 ml d'acétonitrile, sont ajoutées 2,15 mmol (0,19 g) de morpholine. Le mélange réactionnel est
25 agité à température ambiante pendant 15 heures. Le milieu est ensuite dilué à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. La phase organique est séchée, concentrée et purifiée par

chromatographie sur gel de silice en utilisant comme élant un mélange dichlorométhane :
éthanol, 95 : 5, pour conduire au composé attendu. Ce dernier est mis en solution dans
l'acétate d'éthyle et on ajoute lentement une solution 3M d'acide chlorhydrique dans
l'acétate d'éthyle. Après 15 minutes d'agitation, le solvant est évaporé et le résidu est repris
5 dans l'isopropanol, lavé et filtré pour conduire au dichlorhydrate attendu.

Microanalyse élémentaire (formule brute : $C_{19}H_{28}N_2O_2 \cdot 2HCl$)

	C	H	N	Cl
% trouvé	58,51	7,80	7,04	18,23
% calculé	58,61	7,77	7,19	18,21

**EXEMPLE 13 : 6-tert-butoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane,
chlorhydrate**

Etape 1 : *N*-(4-tert-butoxyphényl)-*N*-[1-(1-éthynyl)cyclohexyl]amine

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 1 de l'exemple 1, à partir du
composé décrit dans la préparation D.

Etape 2 : *6-tert-butoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclo-hexane, chlorhydrate*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 2 de l'exemple 1, à partir du
composé décrit au stade précédent. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par
15 précipitation dans l'acétate d'éthyle après addition d'acétate d'éthyle chlorhydrique (3M).

Point de fusion : 132°C (AcOEt).

Microanalyse élémentaire (formule brute : $C_{18}H_{25}NO \cdot HCl$)

	C	H	N	Cl
% trouvé	70,03	8,57	4,43	11,34
% calculé	70,23	8,51	4,55	11,52

**EXEMPLE 14 : 6-Méthoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane,
chlorhydrate**

20 Etape 1 : *N*-(2-Méthoxyphényl)-*N*-[1-(1-éthynyl)cyclohexyl]amine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 1 de l'exemple 1, en remplaçant la p-phénétidine par la p-anisidine.

Etape 2 : 6-Méthoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 2 de l'exemple 1, à partir du composé décrit à l'étape précédente. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par précipitation dans l'acétate d'éthyle après ajout d'acétate d'éthyle chlorhydrique (3M).

Point de fusion : 191°C (AcOEt).

Microanalyse élémentaire (formule brute : C₁₅ H₁₉ NO. HCl)

	C	H	N	Cl
% trouvé	67,31	7,59	5,11	13,42
% calculé	67,79	7,58	5,27	13,34

EXEMPLE 15 : 6-Phénoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate

Etape 1 *N-(2-Phénoxyphényl)-N-[1-(1-éthynyl)cyclohexyl]amine*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 1 de l'exemple 1, en remplaçant la p-phénétidine par la 4-phénoxy aniline.

Etape 2 : 6-Phénoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 2 de l'exemple 1, à partir du composé décrit à l'étape précédente. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par précipitation dans l'acétate d'éthyle après ajout d'acétate d'éthyle chlorhydrique (3M).

Point de fusion : 176°C (AcOEt).

Microanalyse élémentaire (formule brute : C₂₀ H₂₁ NO. HCl)

	C	H	N	Cl
% trouvé	73,36	6,84	4,43	10,75
% calculé	73,27	6,76	4,27	10,81

EXEMPLE 16 : 6-Ethoxy-5,7-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 6, étape 3, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans l'exemple 5.

5 Microanalyse élémentaire (formule brute : C₁₈ H₂₇ NO HCl)

	C	H	N	Cl
% trouvé	69,27	9,11	4,52	11,44
% calculé	69,57	9,21	4,48	11,72

EXEMPLE 17 : 6-Ethoxy-2,2-diméthyl-3[2-(2,6-dioxopipérazin-4-yl)éthyl]-1,2-dihydroquinoléine, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 12, en remplaçant à l'étape 9, la morpholine par la 2,6-dioxopipérazine.

10 Microanalyse élémentaire

	C	H	N	Cl
% trouvé	54,81	6,54	10,09	17,03
% calculé	55,26	6,49	10,07	16,46

EXEMPLE 18 : 6-Ethoxy-2,2-diméthyl-3[2-(1-pipéridinyl)éthyl]-1,2-dihydroquinoléine, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 12, en remplaçant à l'étape 9, la morpholine par la pipérazine.

15 **EXEMPLE 19 : 2[2-(6-Ethoxy-2,2-diméthyl-1,2-dihydro-3-yl)éthyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 12, en remplaçant à l'étape 9, la morpholine par le phtalimide.

EXEMPLE 20 : 3[2-(6-Ethoxy-2,2-diméthyl-1,2-dihydro-3-quinolényl)éthyl]-4(3H)-quinazolinone, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 12, en remplaçant à l'étape 9, la morpholine par la 4(3H)-quinazolinone.

5 **EXEMPLE 21 : 6-tert-butylcarbonyloxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate**

Etape 1 *N-(2-tert-butylcarbonyloxy)-N-[1-(1-éthynyl)cyclohexyl]amine*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 1 de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans la préparation E.

10 Etape 2 : *6-tert-butylcarbonyloxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane, chlorhydrate*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'étape 2 de l'exemple 1, à partir du composé décrit au stade précédent. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par précipitation dans l'acétate d'éthyle après ajout d'éther chlorhydrique (1,3M).

15 Point de fusion : 180°C (Et₂O/AcOEt).

Microanalyse élémentaire (formule brute : C₁₉ H₂₅ NO₂ HCl)

	C	H	N	Cl
% trouvé	68,13	7,90	4,07	10,38
% calculé	67,94	7,80	4,17	10,56

ETUDE PHARMACOLOGIQUE**EXEMPLE A : Test de cytotoxicité à l'acide L-homocystéique sur cellules murines hippocampiques HT22**

Des cellules hippocampiques murines HT22 en culture (100 µl/puit DMEM/F-12/25 %
5 FCS) sont préincubées pendant 1 heure en présence de 2 concentrations (0.1 et 0.5 µM) du
composé à étudier. Les cultures cellulaires sont ensuite exposées pendant 48 heures à
2 mM d'acide L-homocystéique en présence ou en absence de composé à tester. La
cytotoxicité est évaluée par la méthode de réduction du 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-
diphényl-tétrazolium bromide (MTT) (Mosmann T., *Immunol. Methods.* **65** : 55-63
10 (1983)). Les résultats sont exprimés en % de protection par rapport à la cytotoxicité
mesurée dans les cultures cellulaires en absence de composé à tester.

Il apparaît que la plupart des composés de l'invention présentent un pourcentage de
protection de 100 % à 0,5 µM.

EXEMPLE B : Test de létalité au t-butylhydroperoxyde chez la souris NMRI

15 L'administration intracérébroventriculaire (icv) de t-butylhydroperoxyde (1 µl d'une
solution à 70 %) provoque une létalité chez la souris adulte mâle NMRI (30-35 g). La
létalité est mesurée 2 heures après l'administration de t-butylhydroperoxyde et est exprimée
en % de protection par rapport à la létalité chez les animaux ayant reçus le véhicule des
composés étudiés. Ceux-ci sont administrés à la dose de 150 mg/kg i.p. par voie
20 intrapéritonéale 30 minutes avant l'administration de t-butylhydroperoxyde.

Il apparaît que pour la plupart des composés de l'invention le pourcentage de protection
mesuré est compris entre 70 et 100 %.

EXEMPLE C : Evaluation des effets sur la température corporelle chez la souris NMRI

La température corporelle est mesurée, à l'aide d'une sonde rectale (Physitemp, Bat-12), chez des souris adultes mâles NMRI (25-30 g), 30, 60, 90 et 120 minutes après l'administration par voie intrapéritonéale des composés étudiés à la dose de 150 mg/kg. Les résultats sont exprimés en différence de température maximale moyenne (°C) déterminée chez les animaux traités par rapport à des animaux témoins ayant reçu uniquement le véhicule (20 ml/kg).

Les résultats montrent que les composés de l'invention n'induisent pas ou peu d'effet hypothermisant à dose neuroprotectrice.

EXEMPLE D : Antagonisme des dysfonctionnements dopaminergiques nigro-striés induits par administration de methamphetamine chez la souris C57BL/6.

Des souris mâles (C57BL/6 20-25g) reçoivent quatre injections de d-methamphetamine (5 mg/kg base, i.p.) à 2h d'intervalle (Sonsalla et Heikkila, Prog. Neuro-Psychopharmacolo. & Biol. Psychiat., 12, 345-354, 1988) et l'antioxydant testé est administré (i.p.) 30 min avant la première et la troisième injection de d-methamphetamine (Yamamoto et Zhu, J. Pharmacol. Exp. Ther. 287, 107-114, 1988). La température rectale est suivie pendant toute la durée de l'expérience. Les animaux sont sacrifiés par décapitation 72h après la dernière injection de d-methamphetamine. Les cerveaux sont rapidement extraits et les striata sont prélevés, congelés dans l'azote liquide et pesés. Les striata sont homogénéisés par sonication dans 20 volumes d'HClO₄ 0.1 N, et l'homogénat centrifugé à 15000 g pendant 20 min à 4°C. Les surnageants sont récupérés pour le dosage des taux tissulaires striataux de dopamine réalisé par HPLC couplée à la détection coulométrique (Bonhomme et al., Brain Res., 675, 215-233, 1995). Les résultats sont exprimés en µg de dopamine/g de tissu. Il apparaît que les composés de l'invention s'opposent au déficit dopaminergique induit par l'administration de methamphetamine. C'est notamment le cas du composé de l'exemple 1 administré à la dose de 2 x 150 mg/kg i.p.

EXEMPLE E : Neuroprotection vis-à-vis d'une ischémie cérébrale globale et transitoire chez le rat Wistar

Ce modèle animal (Pulsinelli et Brierley, Stroke 10, 267-272, 1979), est couramment utilisé pour la détection d'agents anti-ischémiques centraux (Buchan et al., Neurosci. Lett., 5 132(2), 255-258, 1991).

Sous anesthésie au pentobarbital, les artères vertébrales de rats mâles Wistar (280-320 g, Charles River) sont définitivement occluses par électrocoagulation et des lacets carotidiens sont placés autour de chaque carotide commune. 24h plus tard, une ischémie est réalisée pendant 10 min en clampant les carotides à l'aide des lacets carotidiens. Cet épisode 10 ischémique provoque une mort neuronale retardée au niveau des cellules pyramidales de l'hippocampe. Cette mort neuronale est mesurée par comptage neuronal sur des coupes de cerveau (7µm, coloration : hématoxyline-éosine) de rats sacrifiés 7 jours après l'épisode ischémique. Les résultats sont exprimés en pourcentage de neurones hippocampiques viables par rapport à la population neuronale hippocampique totale. Il apparaît que les 15 composés de l'invention diminuent de façon significative la mort neuronale hippocampique consécutive à l'ischémie. C'est notamment le cas du composé de l'exemple 1 qui, administré 30 min avant le début de l'ischémie induit une diminution d'un facteur 2,7.

EXEMPLE F : Neurodégénérescence hippocampique retardée induite par administration d'acide kaïnique chez le rat Wistar

20 Ce modèle est fréquemment utilisé en tant que modèle d'épilepsie temporelle chez l'homme (Ben-Ari, Neurosci., 14, 375-403, 1985).

Des rats Wistar mâles (180-220 g, CERJ) reçoivent une administration, par voie sous-cutanée, d'acide kaïnique (12 mg/kg). Les animaux sont sacrifiés par décapitation 7 jours plus tard. Les cerveaux sont prélevés puis coupés en congélation en sections frontales de 25 7 µm qui sont colorées (hématoxyline-éosine). La mort neuronale hippocampique est objectivée par comptage neuronal au niveau de la couche CA₃ hippocampique. Les résultats sont exprimés en pourcentage de neurones viables dans la couche CA₃ par rapport à la population neuronale totale.

Il apparaît que les composés de l'invention diminuent de façon significative la mort neuronale dans la couche CA₃ de l'hippocampe. En particulier, le composé de l'exemple 1, administré à la dose de 150 mg/kg i.p., 30 min avant l'administration d'acide kaïnique induit une diminution d'un facteur 3 de la mort neuronale.

5 **EXEMPLE G : Composition pharmaceutique**

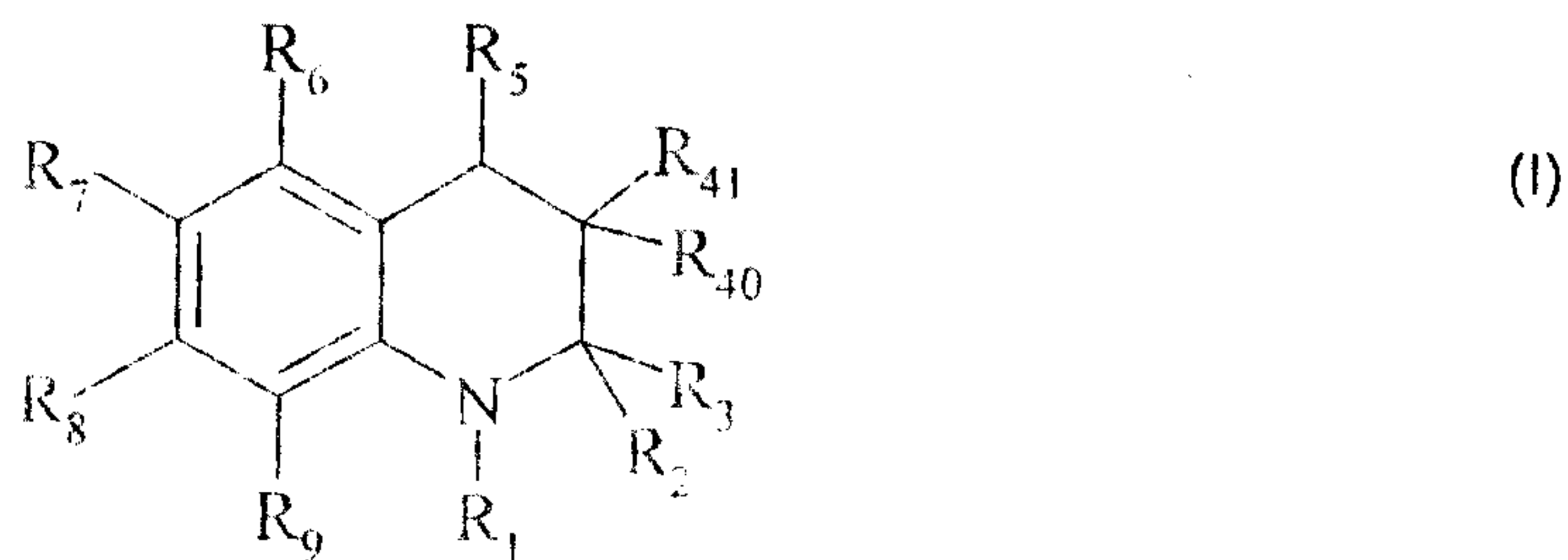
Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

	Composé de l'exemple 1	10 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g
	Amidon de blé	10 g
10	Lactose.....	100 g
	Stéarate de magnésium	3 g
	Talc	3 g

- 37 -

Les réalisations de l'invention, au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué, sont définies comme suit:

1. Composés de formule générale (I):



dans laquelle:

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement -C-NH-A dans lequel A représente un atome d'hydrogène ou

un groupement -BNZ-Z_2 , B représentant un groupement alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, et Z_1 et Z_2 représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, cycloalkyle ($\text{C}_3\text{-C}_8$), aryle éventuellement substitué, ou formant ensemble avec l'azote qui les porte un groupement hétérocycloalkyle ou hétéroaryle éventuellement substitué;

- R_2 et R_3 représentent indépendamment un groupement alkyle, cycloalkyle ($\text{C}_3\text{-C}_8$), hétérocycloalkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, ou aminoalkyle éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements choisis parmi alkyle, cycloalkyle, aryle et arylalkyle, ou bien

R_2 et R_3 forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un groupement cycloalkyle ($\text{C}_3\text{-C}_8$) ou un groupement hétérocycloalkyle monocyclique non substitué ou substitué par un groupement alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle ou arylalkyle;

- R_{40} représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle éventuellement substitué, alkényle éventuellement substitué, alkynyle éventuellement substitué, ou un groupement Q ou -V-Q dans lesquels V représente un groupement alkylène, alkénylène ou alkynylène, et Q représente un groupement cycloalkyle ($\text{C}_3\text{-C}_8$) éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué;

- R_{41} et R_5 forment ensemble une liaison ou représentent chacun un atome d'hydrogène;

- R_6 , R_7 , R_8 et R_9 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement alkyle, cycloalkyle ($\text{C}_3\text{-C}_8$), ou un groupement -OW dans lequel W représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, acyle, cycloalkyle ($\text{C}_3\text{-C}_8$), hétérocycloalkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, arylalkyle

- 38 -

éventuellement substitué ou hétéroarylkyle éventuellement substitué, sous réserve que R₆, R₇, R₈ et R₉ ne peuvent tous représenter simultanément un atome d'hydrogène et qu'au moins un d'entre eux représente un groupement -OW dans lequel W a la signification précitée;

à la condition que:

- lorsque R₂ et R₃ représentent un groupement alkyle:
- si R₆ à R₉ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou un groupement -OW dans lequel W représente un groupement alkyle, tandis que R₄₁ et R₅ forment ensemble une liaison, alors R₄₀ est différent d'un atome d'hydrogène et d'un groupement alkyle,
- si un seul groupement -OW est présent sur la molécule et représente un groupement hydroxy, alors R₄₀ est différent d'un atome d'hydrogène,
- si un seul groupement -OW est présent sur la molécule et représente un groupement méthoxy, alors R₄₀ est différent d'un groupement hydroxyalkyle,
- le composé de formule (I) est différent de la 7-méthoxy-2,2-diphényl-1,2-dihydroquinoléine,

étant entendu que:

- le terme alkyle désigne une chaîne de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée,
- le terme acyle désigne un groupement alkyle-carbonyle, alkyle ayant la même signification que précédemment,
- le terme alkényle désigne une chaîne de 2 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 doubles liaisons,
- le terme alkynyle désigne une chaîne de 2 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 triples liaisons,
- le terme alkylène désigne un groupement bivalent linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkénylène désigne un groupement bivalent linéaire ou ramifié contenant de 2 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,
- le terme alkynylène désigne un groupement bivalent linéaire ou ramifié contenant de 2 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 triples liaisons,
- le terme aryle représente un groupement phényle, naphtyle ou biphényle,
- le terme hétérocycloalkyle désigne un groupement mono ou bicyclique de 4 à 11 chaînons contenant de 1 à 6 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre, ce groupement pouvant comporter au moins une insaturation sans pour autant présenter un caractère aromatique,
- le terme hétéroaryle désigne un groupement mono ou bicyclique, aromatique ou partiellement aromatique, de 4 à 11 chaînons contenant de 1 à 6 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,

- 39 -

- le terme substitué affecté aux expressions aryle et arylalkyle signifie que les groupements concernés sont substitués par au moins un atome d'halogène ou groupement alkyle, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cyano, nitro, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino éventuellement substitué par 1 ou 2 groupements alkyle, ou aminocarbonyl éventuellement substitué sur l'atome d'azote par 1 ou 2 groupements alkyle,
 - le terme substitué affecté aux expressions alkyle, alkényle, alkynyle et cycloalkyle, signifie que ces groupements sont substitués par au moins un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, carboxy, nitro, cyano, alkoxycarbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino éventuellement substitué par 1 ou 2 groupements alkyle, ou aminocarbonyl éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle,
 - le terme substitué affecté aux expressions hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle, hétéroaryle et hétéroarylalkyle signifie que les groupements concernés sont substitués par au moins un atome d'halogène ou groupement alkyle, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cyano, nitro, hydroxy, oxo, carboxy, alkoxycarbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino éventuellement substitué par 1 ou 2 groupements alkyle, ou aminocarbonyl éventuellement substitué sur l'atome d'azote par 1 ou 2 groupements alkyle,
- leurs énantiomères diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₁ représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₆, R₇, R₈ et R₉ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou un groupement -OW dans lequel W représente un groupement alkyle, acyle ou phényle, leurs énantiomères diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₂ et R₃ représentent chacun un groupement alkyle, leur énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₂ et R₃ forment ensemble un groupement cycloalkyle ou hétérocycloalkyle éventuellement substitué,

- 40 -

leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

6. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_{40} représente un atome d'hydrogène ou un groupement V-Q, V étant un groupement alkylène et Q un groupement hétérocycloalkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 représente un atome d'hydrogène, R_2 et R_3 représentent un groupement alkyle ou forment ensemble un groupement cycloalkyle, R_{40} représente un atome d'hydrogène ou un groupement -V-Q dans lequel V représente un groupement alkylène et Q représente un groupement hétérocycloalkyle, et R_6 , R_7 , R_8 et R_9 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou un groupement -OW dans lequel W représente un groupement alkyle, acyle ou phényle, sous réserve que R_6 , R_7 , R_8 et R_9 ne peuvent tous représenter un atome d'hydrogène et qu'au moins un d'entre eux représente un groupement -OW dans lequel W a la signification précitée, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8. Composés de formule (I) selon la revendication 7, caractérisés en ce que R_2 et R_3 forment ensemble un groupement cycloalkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

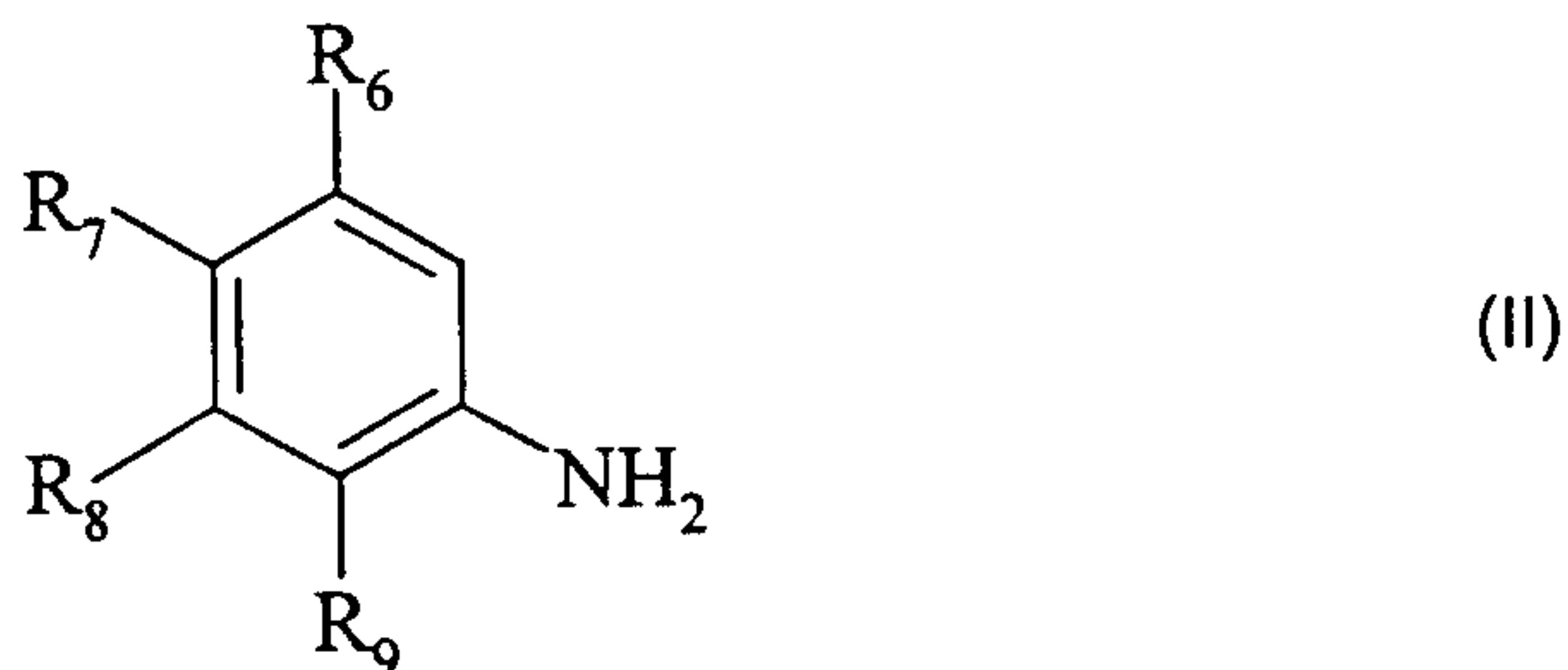
9. Composés de formule (I) selon la revendication 7, caractérisés en ce que R_2 et R_3 représentent un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10. Le 6-éthoxy-2,2,5,7,8-pentaméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

11. Le 6-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine-2-spirocyclohexane ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

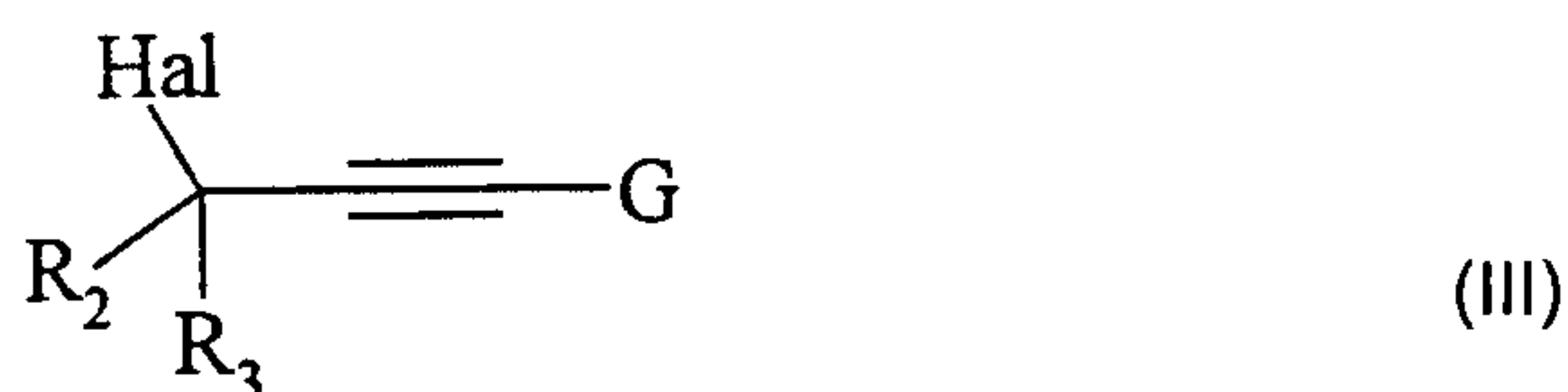
12. Procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet une aniline substituée de formule (II):

- 41 -

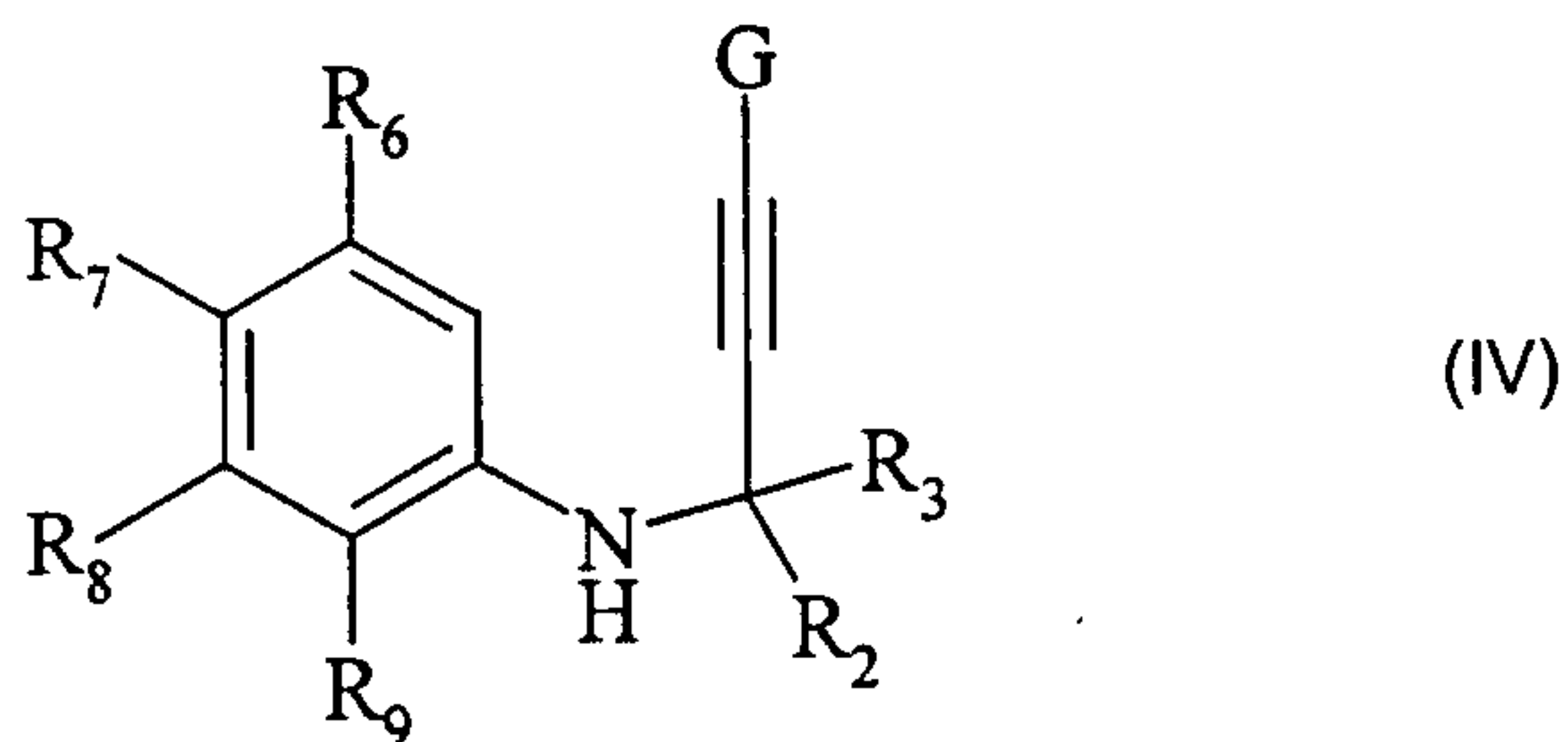


dans laquelle R_6 , R_7 , R_8 et R_9 sont tels que définis dans la revendication 1,

- soit à l'action, en milieu basique et éventuellement en présence d'un catalyseur, d'un acétylénure halogéné de formule (III):



dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis dans la revendication 1, G représente un atome d'hydrogène ou un groupement trialkylsilyle et Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir un composé de formule (IV):



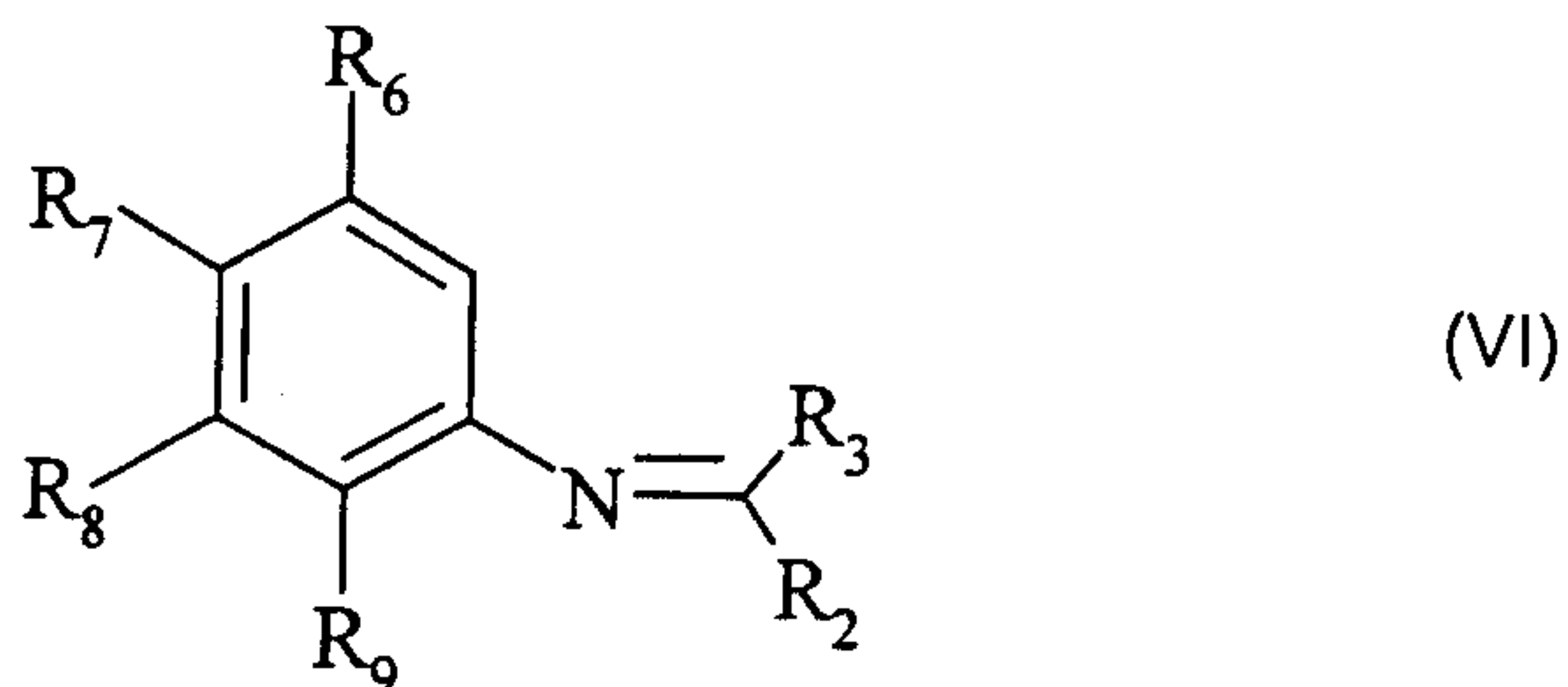
dans laquelle R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 et G ont les significations précitées;

- soit à l'action d'un dérivé carbonyle de formule (V):

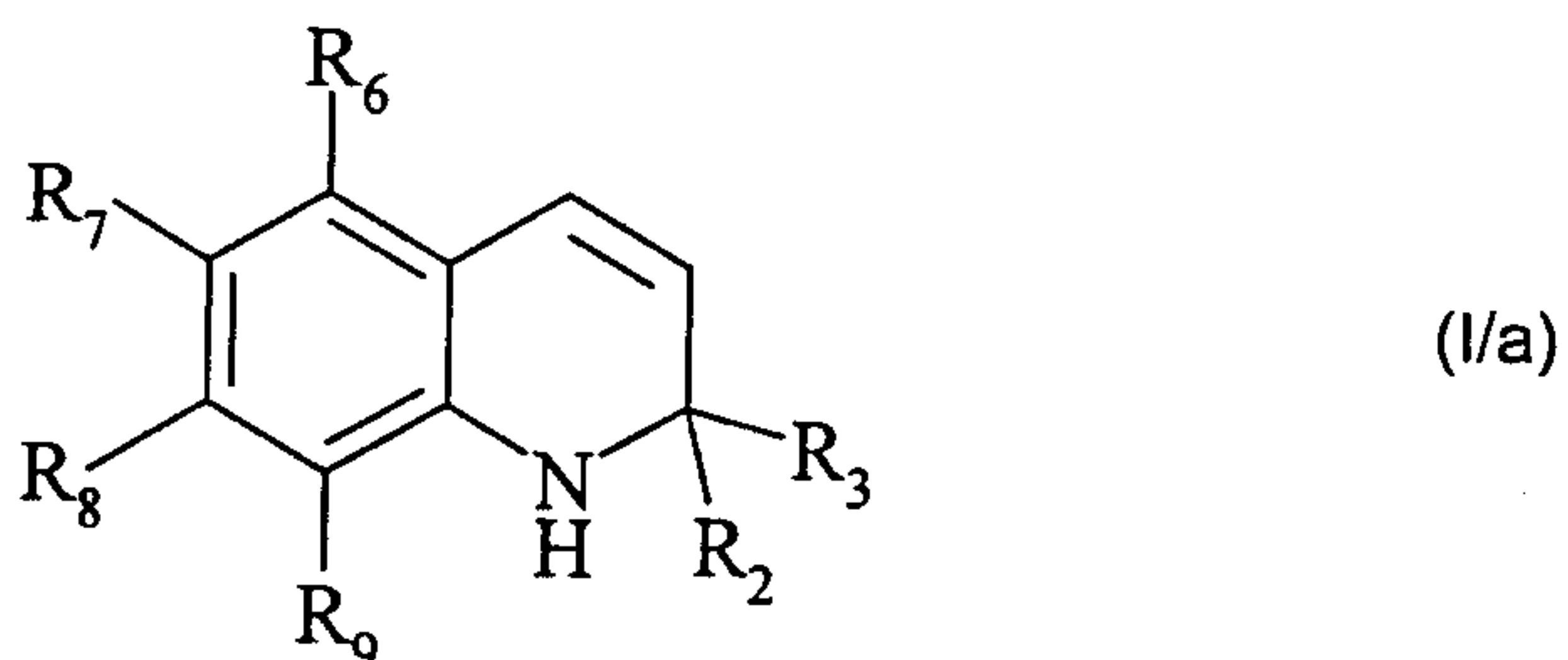


dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (VI):

- 42 -

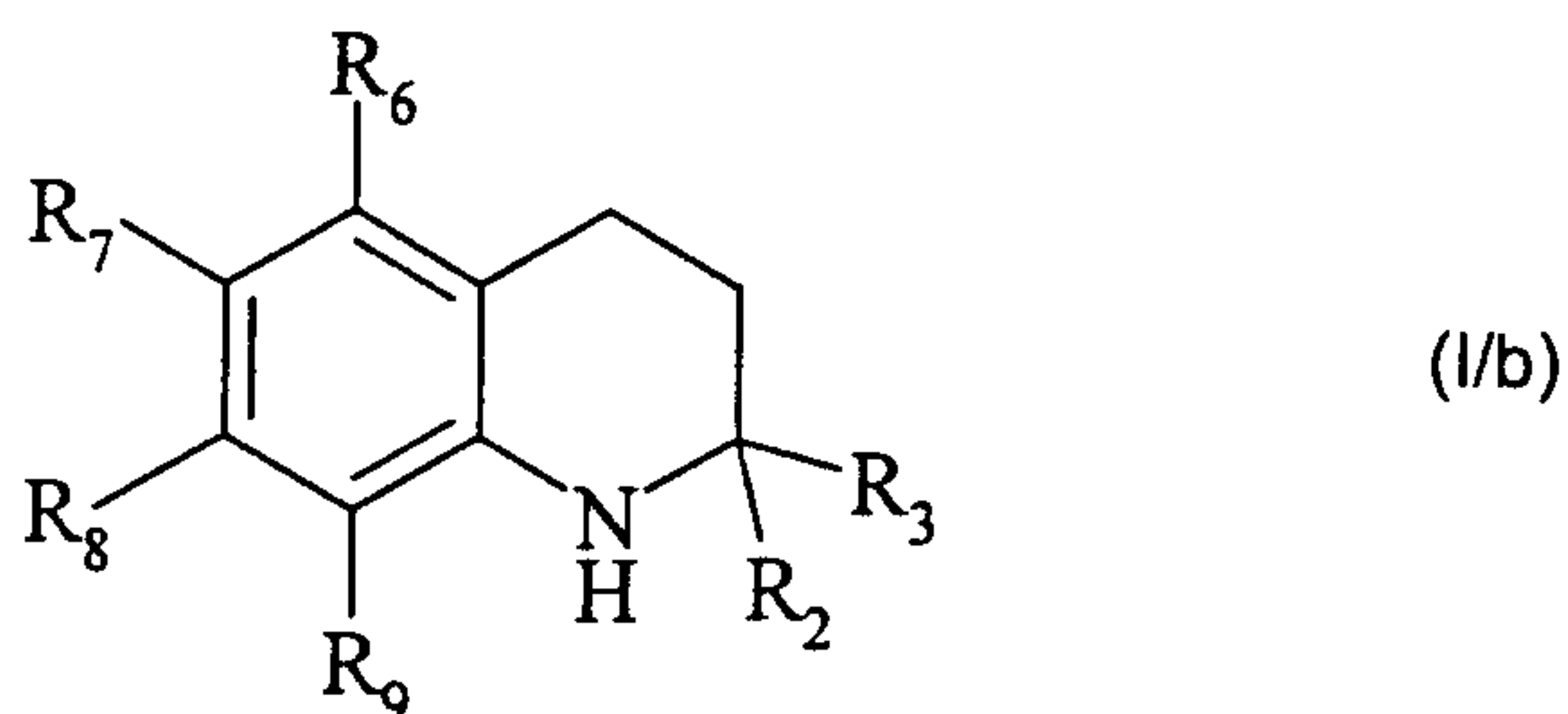


dans laquelle R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 et R_9 ont les significations précitées, qui est soumis, en milieu basique, à l'action d'un acétylénure de formule (III) telle que définie précédemment, pour obtenir un composé de formule (IV) telle que précédemment définie, qui après coupure éventuelle du groupement trialkylsilyle, est cyclisé par chauffage en présence d'un catalyseur approprié, pour obtenir un composé de formule (I/a):



correspondant à un composé de formule (I) dans laquelle R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 et R_9 ont les significations précitées,
qui le cas échéant est:

- soit soumis à une réaction de réduction pour obtenir un composé de formule (I/b):

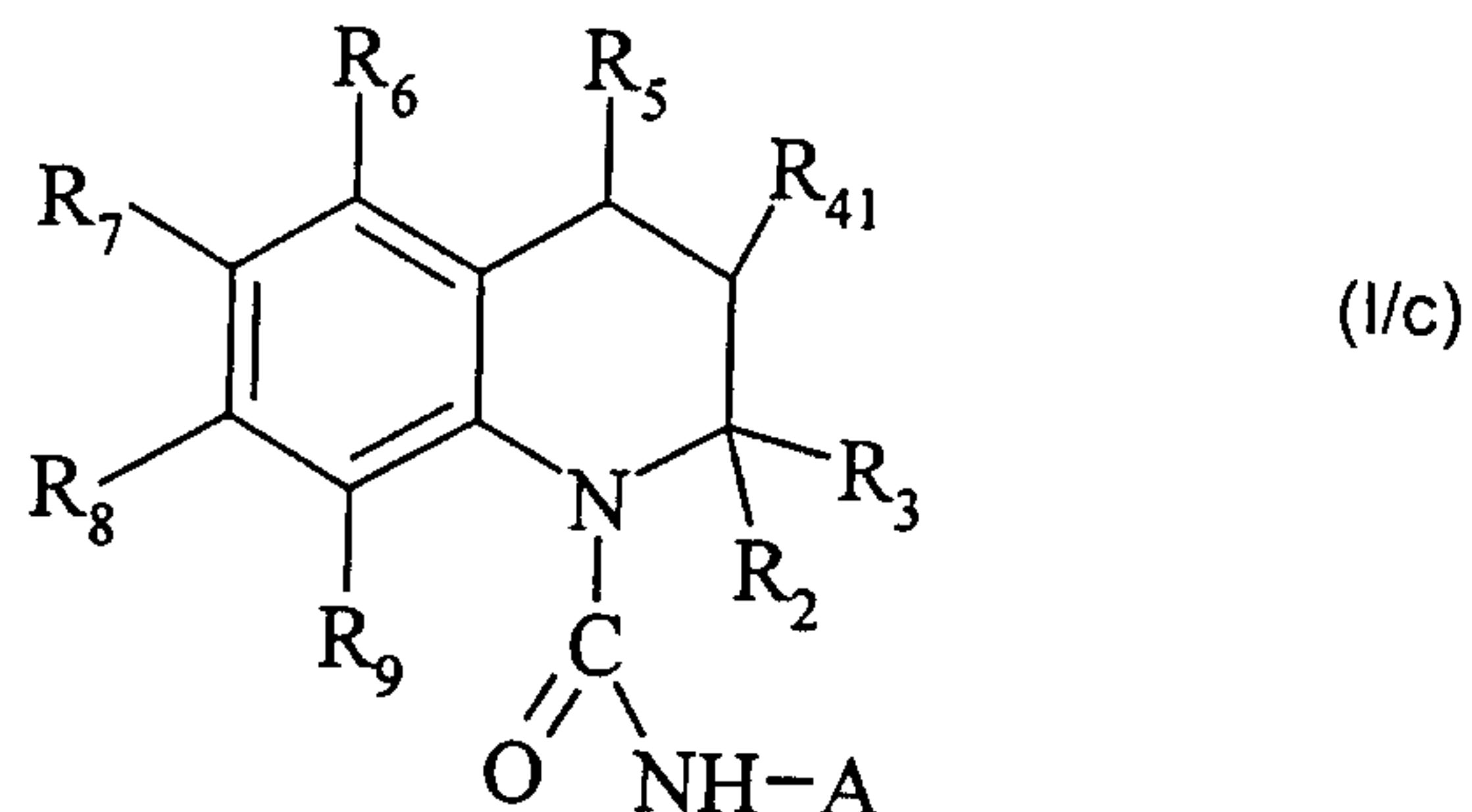


correspondant à un composé de formule (I) dans laquelle R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 et R_9 ont les significations précitées, le composé de formule (I/a) ou (I/b) après chloroformylation de l'azote cyclique étant soumis à l'action d'une amine de formule (VII):



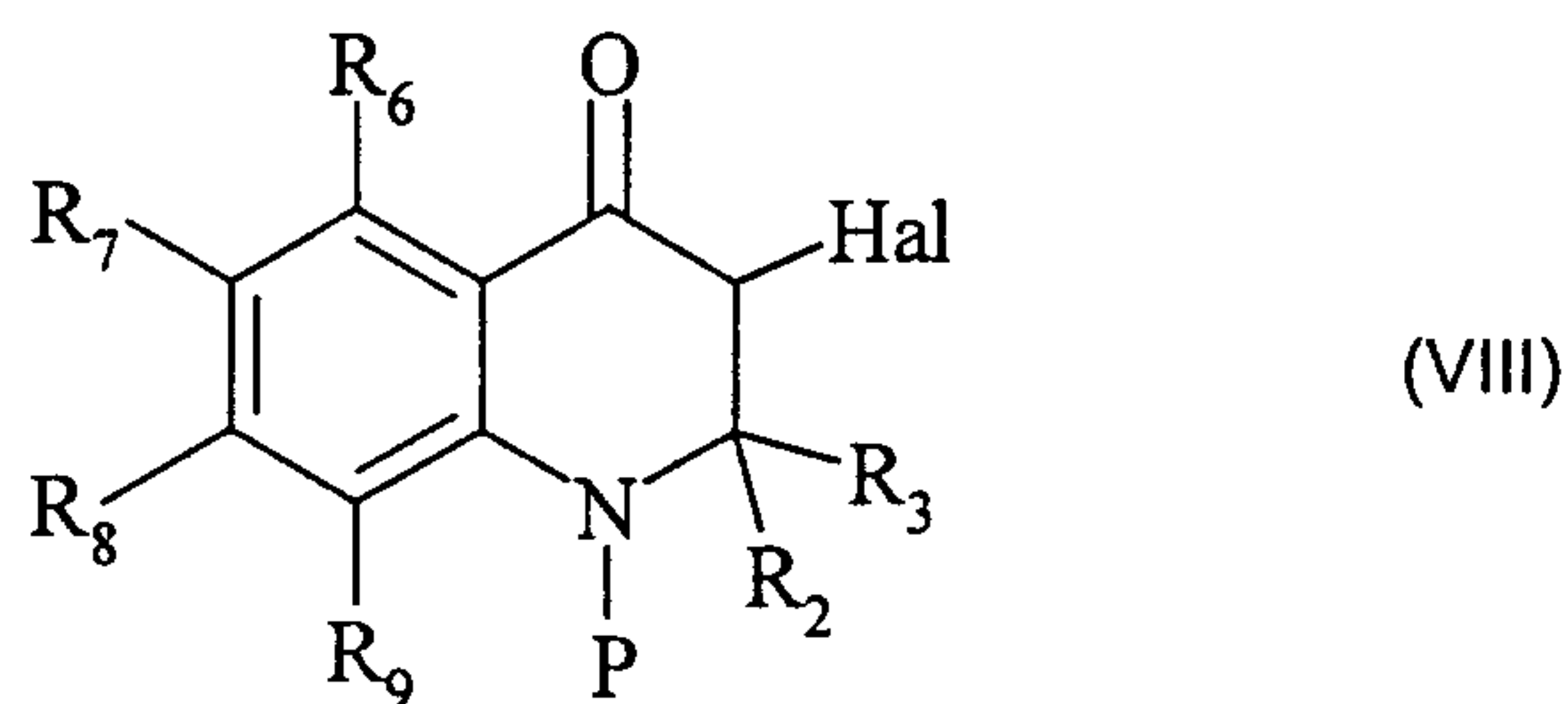
dans laquelle A est tel que défini dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (I/c):

- 43 -

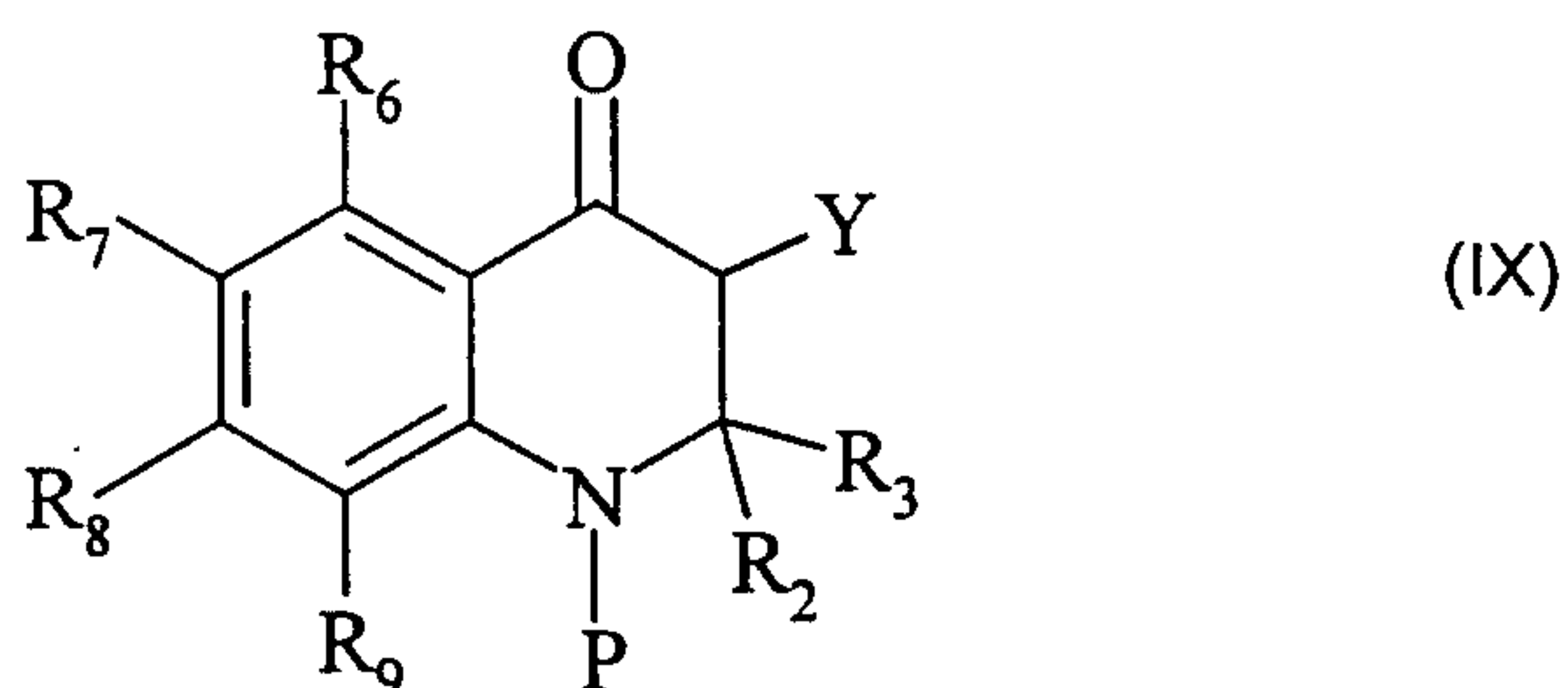


dans laquelle R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 et A ont les significations précitées et R_{41} et R_5 sont tels que définis dans la revendication 1;

- soit, après protection de l'atome d'azote cyclique, soumis successivement à une réaction d'hydroxyhalogénéation et à une réaction d'oxydation en position benzylique, pour obtenir un composé de formule (VIII):

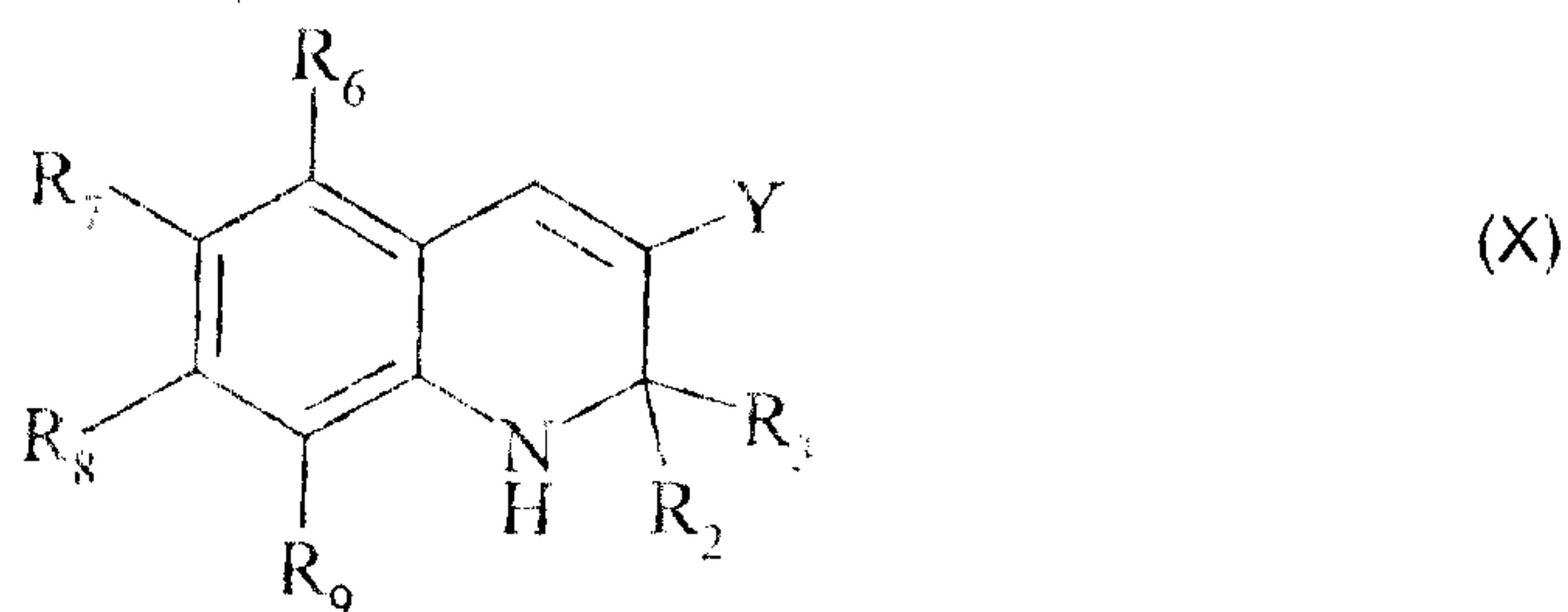


dans laquelle R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 et R_9 ont les significations précitées, Hal représente un atome d'halogène et P est un groupement protecteur de l'azote cyclique, qui est soumis à une réaction de substitution nucléophile pour obtenir un composé de formule (IX):

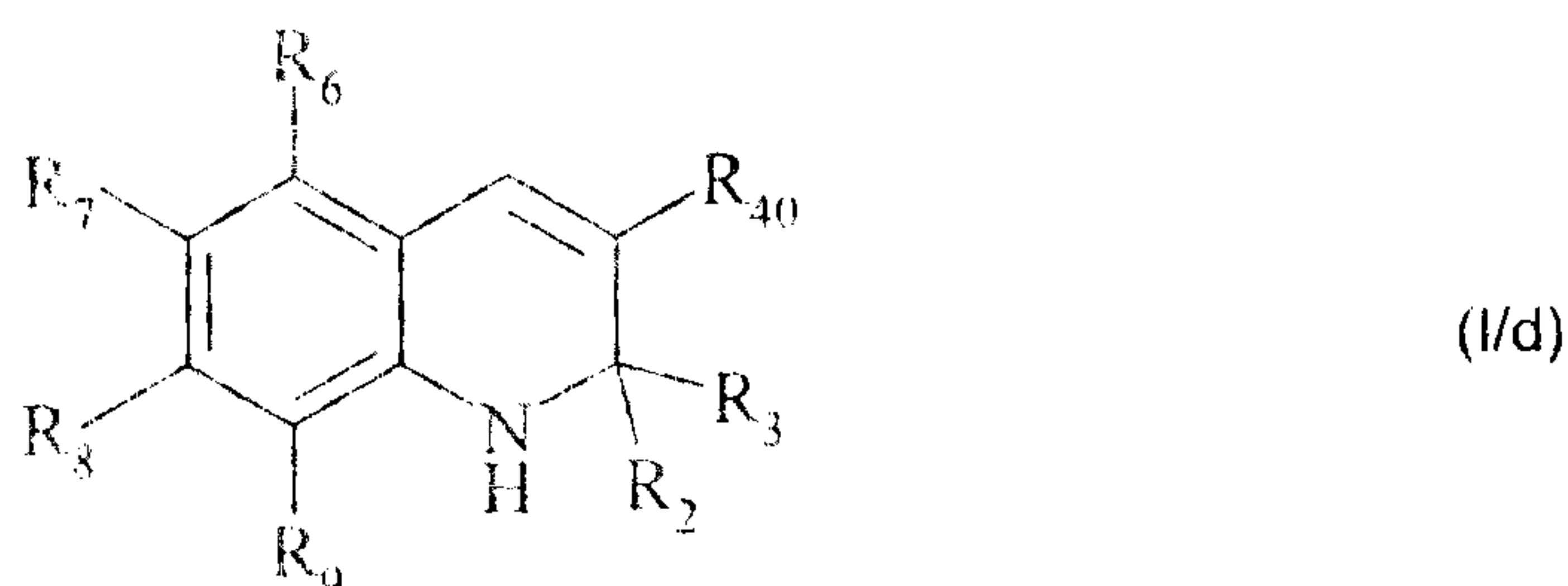


dans laquelle R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 et P ont les significations précitées, et Y représente soit un groupement R_{40} différent d'un atome d'hydrogène tel que défini dans la revendication 1, soit un précurseur de ce groupement, qui, après de protection de l'azote cyclique, subit une réaction de réduction de la fonction carbonyle, suivie d'une élimination, pour conduire à un composé de formule (X):

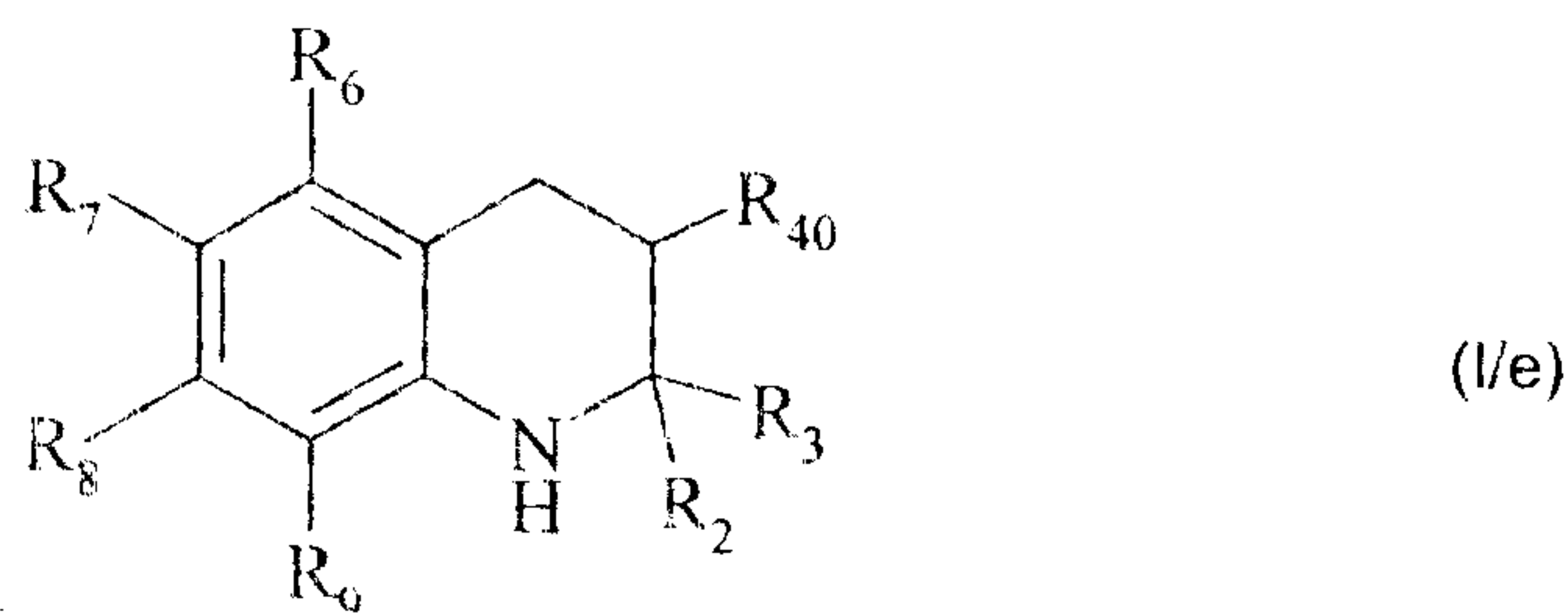
- 44 -



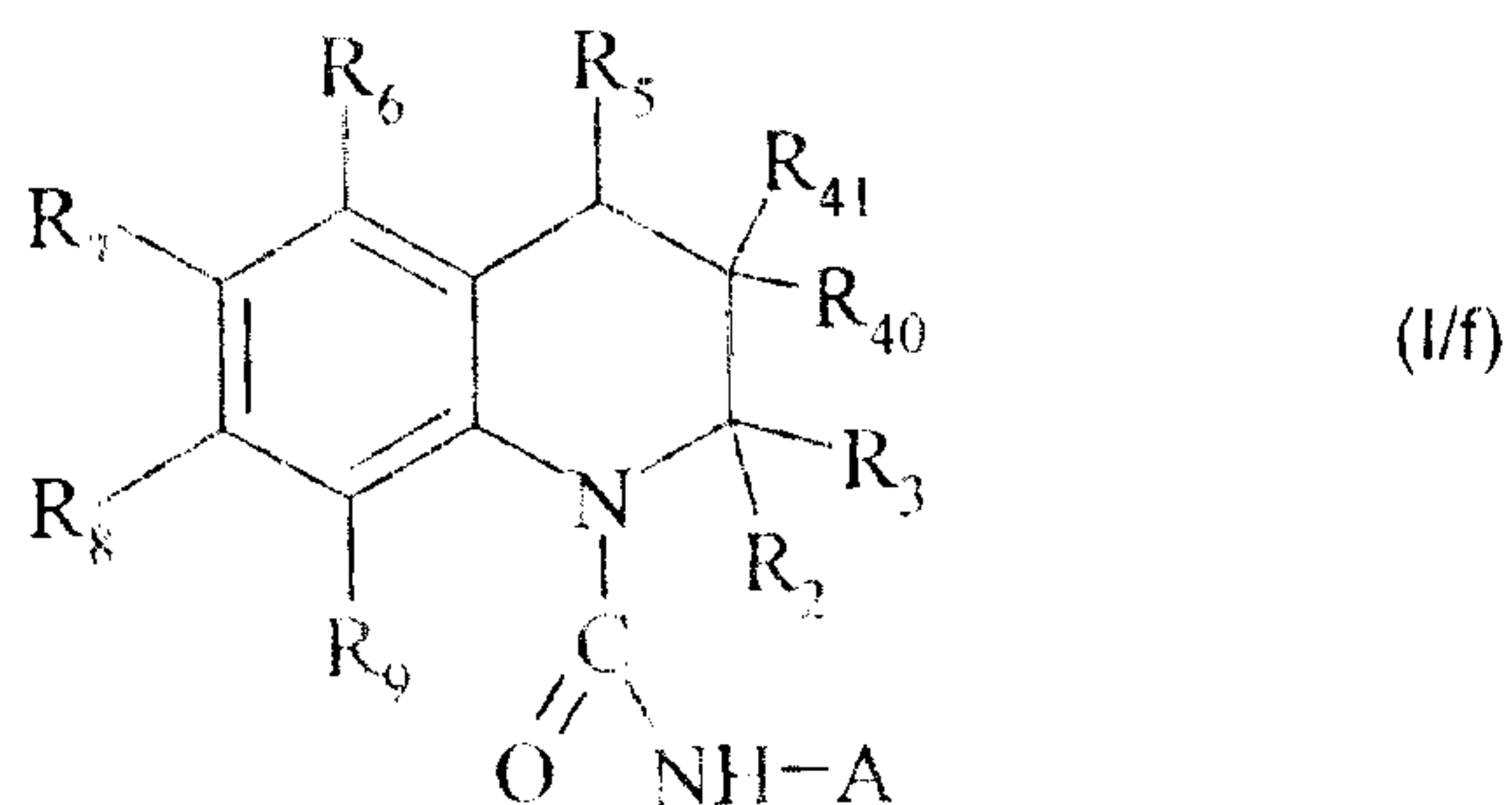
dans laquelle R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 et Y ont les significations précitées, composé de formule (X) qui, lorsque Y est un précurseur d'un groupement R_{40} tel que défini précédemment, subit une suite de réactions classiques de façon à conduire à un composé de formule (I/d):



correspondant à un composé de formule (I) dans laquelle R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 et R_{40} ont les significations précitées, qui le cas échéant est réduit pour obtenir un composé de formule (I/e):



correspondant à un composé de formule (I) dans laquelle R_2 , R_3 , R_{40} , R_6 , R_7 , R_8 et R_9 ont les significations précitées, le composé (I/d) ou (I/e) après chloroformylation de l'azote cyclique étant soumis à l'action d'une amine de formule (VII) telle que définie précédemment, pour obtenir un composé de formule (I/f):



- 45 -

dans laquelle R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 et A ont les significations précitées, R_{40} , différent d'un atome d'hydrogène, a la même signification que dans la revendication 1 et R_{41} et R_5 sont tels que définis dans la revendication 1, les composés de formule (I/a) à (I/f) formant la totalité des composés de formule (I) et dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que dans le composé de formule (VIII), P est un groupement acétyle, trifluoroacétyle, terbutoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle.

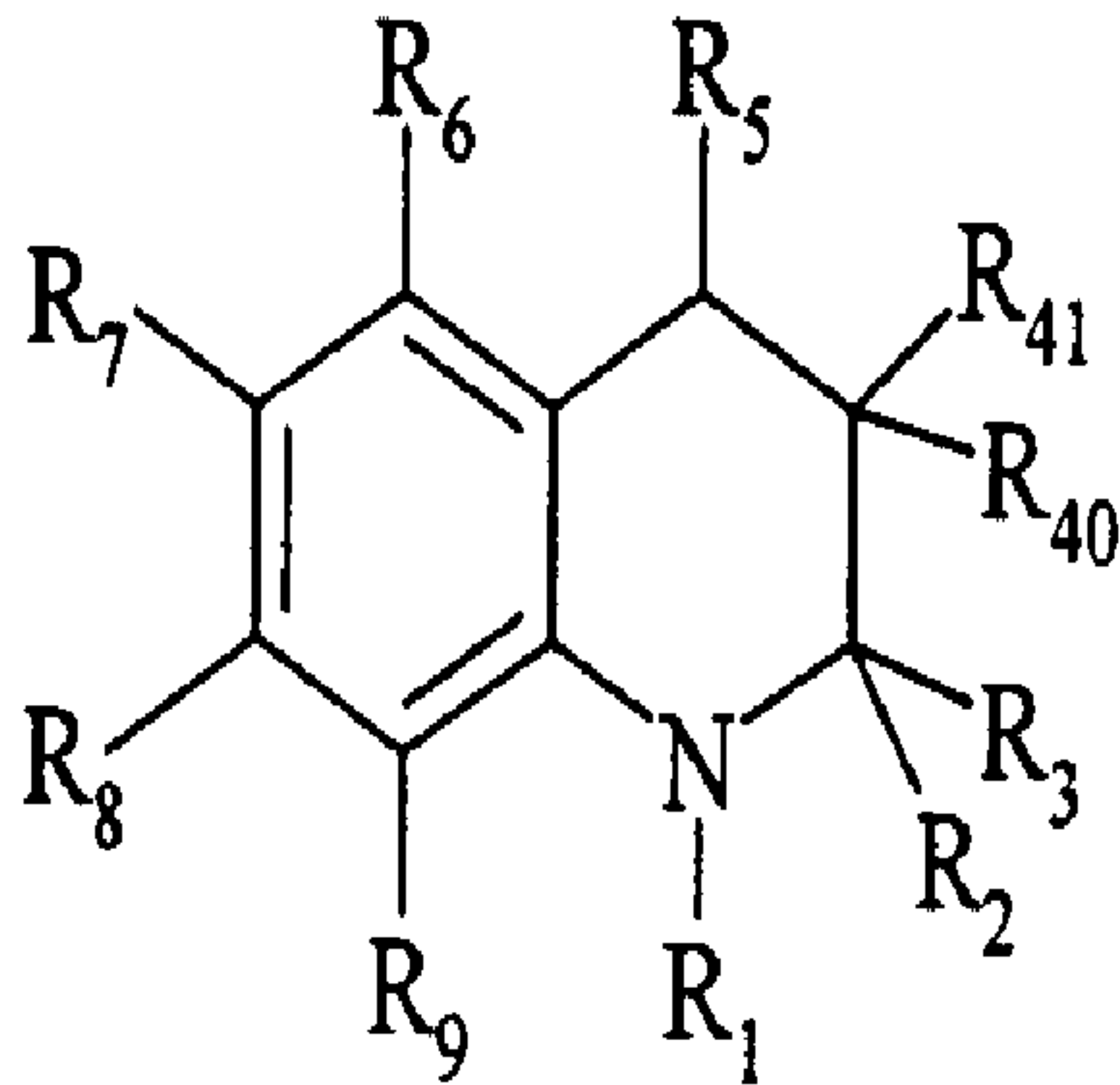
14. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, en association avec au moins un excipient ou véhicule inerte, non toxique et pharmaceutiquement acceptable.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement d'affections liées à la sénescence, au traitement des troubles cognitifs, au traitement des maladies neurodégénératives aiguës ou au traitement des maladies neurodégénératives chroniques.

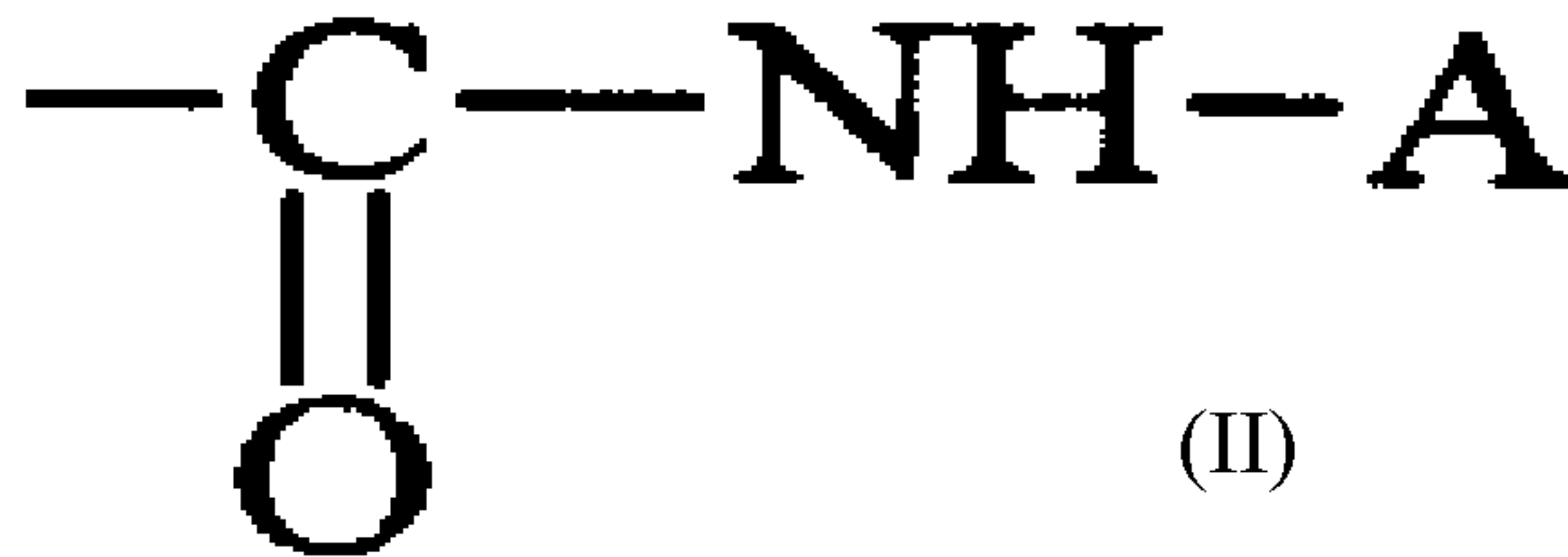
16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement de l'athérosclérose ou de la cataracte.

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement de l'ischémie cérébrale ou de l'épilepsie.

18. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Pick ou des neurodégénérescences des ganglions de la base.



(I)



(II)