

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 10 mai 1985.

③③ Priorité : GB, 11 mai 1984, n° 84 12094.

⑦① Demandeur(s) : SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (SCRASI), société anonyme. — FR.

⑦② Inventeur(s) : André Esanu.

④③ Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 46 du 15 novembre 1985.

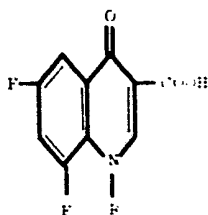
⑥③ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦③ Titulaire(s) :

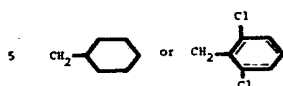
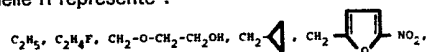
⑦④ Mandataire(s) : Jacques Lachassagne.

⑤④ Nouveaux dérivés de la quinoléine ainsi que leur procédé de préparation.

⑤⑦ L'invention concerne des dérivés de la quinoléine répondant à la formule :



dans laquelle R représente :

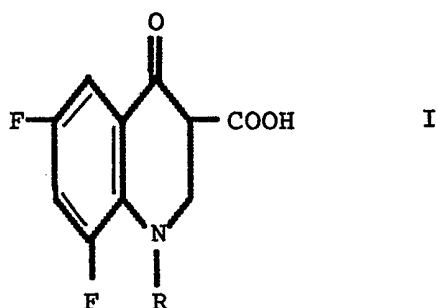


léine avec un excès de 2 à 5 moles du composé RX pour 1 mole de quinoléine, en présence de K_2CO_3 puis à soumettre à l'hydrolyse l'ester en position 3 obtenu par un traitement à l'acide chlorhydrique au reflux.

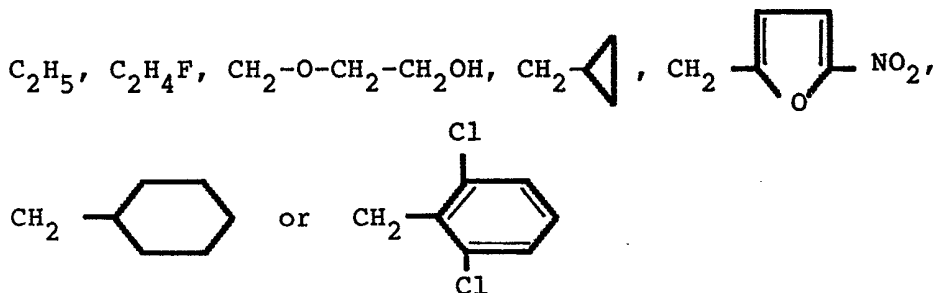
ainsi qu'un procédé de préparation de ces corps consistant à faire réagir, dans la diméthylformamide, pendant 12 à 24 heures, à une température comprise entre 70 et 95 °C, la difluoro-6,8 dihydro-1,4 éthoxycarbonyl-3 oxo-4 quino-

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la quinoléine ainsi qu'un procédé pour leur préparation.

L'invention concerne plus particulièrement les carboxy-3 difluoro-6,8 dihydro-1,4 oxo-4 quinoléines répondant
5 à la formule générale :



dans laquelle R représente :

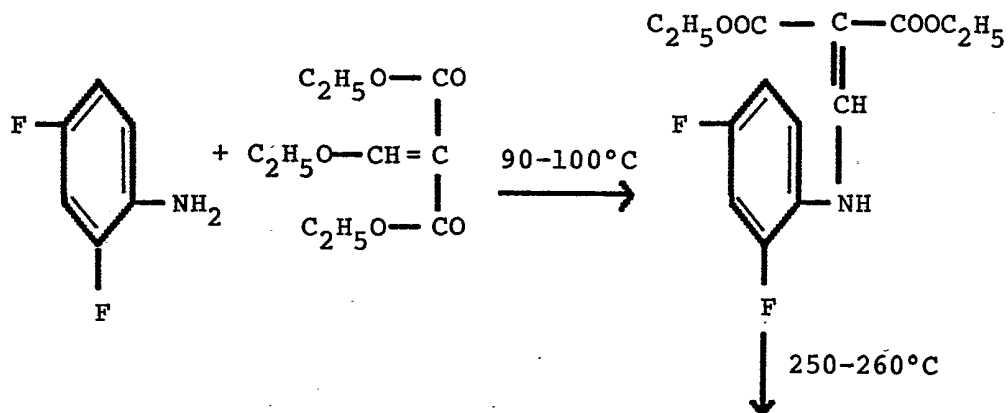


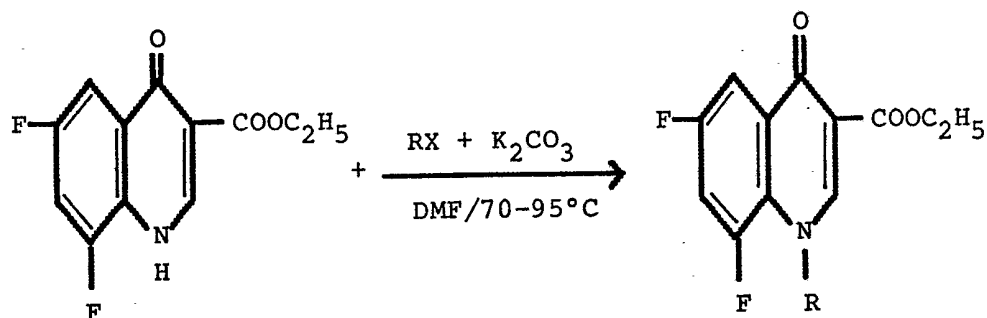
10 Ces composés appartiennent à un groupe assez important de dérivés de la quinoléine dont certains d'entre eux sont connus pour posséder une activité anti-bactérienne tandis que la plupart sont complètement inactifs. Au cours de différentes recherches portant sur ce groupe de dérivés il a été établi qu'en général, si un produit de cette famille, portant un

- 2 -

substituant déterminé en une certaine position, présente une activité anti-bactérienne, des changements mineurs, dans la nature ou dans la position du substituant, conduisent, le plus souvent, à des composés complètement dépourvus d'activité. Pour cette raison, il est tout-à-fait impossible de prévoir si un composé particulier sera ou non actif. Les composés selon l'invention ont été trouvés présenter une activité anti-bactérienne contre une large famille de bactéries tant gram + que gram -.

Les composés selon la présente invention peuvent être facilement préparés à partir de la difluoro-2,4 aniline. Ce composé de départ est condensé avec l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle ce qui conduit au (diéthoxy-2,2 carbonyle vinyle amino)-1 difluoro-2,4 benzène. Ce composé est cyclisé, par chauffage, pour donner la difluoro-6,8 dihydro-1,4 éthoxycarbonyle-3 oxo-4 quinoléine que l'on fait alors réagir avec le composé RX (X représentant Cl, Br ou I) afin de fixer le groupe R correspondant sur l'atome d'azote. Enfin, on hydrolyse à l'aide d'acide chlorhydrique de la difluoro-6,8 dihydro-1,4 éthoxycarbonyle-3 R-1 oxo-4 quinoléine ou la forme carboxylique-3 correspondante. Ce procédé qui rentre dans le cadre de la présente invention peut être représenté par la succession de réactions suivante :





L'hydrolyse chlorhydrique du dernier composé de ce schéma conduit au composé I recherché.

L'invention concerne, également, un procédé de
préparation de ces composés comprenant l'étape de faire réagir,
5 pendant 12 à 24 heures, à une température comprise entre 70 et
95°C, dans la diméthylformamide, la difluoro-6,8 dihydro-1,4
éthoxycarbonyl-3 oxo-4 quinoléine avec un excès du composé RX
(soit 2 à 5 moles de RX pour 1 mole de quinoléine), en présence
de K₂CO₃ puis à soumettre à l'hydrolyse l'ester en position 3
10 obtenu, par un traitement à l'acide chlorhydrique au reflux.

L'invention sera d'ailleurs mieux comprise grâce à la
description des exemples qui suivent :

EXEMPLE 1

Carboxy-3 difluoro-6,8 dihydro-1,4 éthyle-1 oxo-4 quinoléine

15 R = C₂H₅

Dans un réacteur approprié équipé de moyens de
chauffage, de refroidissement et d'agitation, on verse 152,5 ml
(1,5 mole) de difluoro-2,4 aniline et 425 ml (2,1 mole)

d'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle. Le mélange réactionnel est chauffé à 90 - 100°C pendant trois heures environ en éliminant l'éthanol se formant dans la réaction de condensation. Ceci conduit à un produit solide qui, traité à l'hexane, lavé, recristallisé dans l'hexane et séché, donne 356,5 g (rendement 79,5 %) de (diéthoxy-2,2 carbonyle vinyle amino)-1 difluoro-2,4 benzène. L'analyse élémentaire de ce produit a montré une bonne correspondance avec la formule $C_{14}H_{15}NO_4F_2$. 350 g (1,17 mole) de ce produit sont versés dans un réacteur avec 1 litre d'oxyde de diphényle. Le mélange est porté au reflux à 265 - 270°C pendant une heure et demie, après quoi on évacue l'éthanol formé lors de la réaction de cyclisation. Après refroidissement à la température ambiante on obtient un résidu qui est traité au benzène, puis à l'hexane, séché, puis recristallisé dans le méthanol. On obtient ainsi 239 g (rendement 80,7 %) de difluoro-6,8 dihydroxy-1,4 éthoxycarbonyle-3 oxo-4 quinoléine, dont l'analyse élémentaire montre une bonne correspondance avec la formule $C_{12}H_9NO_3F_2$.

Pour la fixation du groupe éthyle sur l'atome d'hydrogène, on traite 210 g (0,84 mole) de ce produit, 287 g (2,1 mole) de carbonate de potassium par 337 ml (4,2 mole) d'iodure d'éthyle, en présence de 1,5 l de diméthylformamide pendant 24 heures, à environ 90°C. Après élimination de la diméthylformamide sous pression réduite, le mélange réactionnel est traité par 1 litre d'eau et agité à environ 0°C. Le précipité obtenu est séparé, lavé à l'eau, séché et recristallisé à partir de l'isopropanol à ébullition. Après séparation et séchage on obtient 220 g (rendement 93,2 %) de difluoro-6,8 dihydro-1,4 éthoxycarbonyle-3 éthyle-1 oxo-4 quinoléine dont l'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule $C_{14}H_{13}NO_3F_2$.

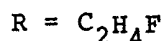
Pour obtenir l'acide correspondant on traite 210 g (0,74 mole) de ce composé par de l'acide chlorhydrique 2N au reflux. Ceci donne 179 g (rendement 95 %) de carboxy-3 difluoro-6,8 dihydro-1,4 éthyle-1 oxo-4 quinoléine, dont

l'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule $C_{12}H_9NO_3F_2$. Ce composé est insoluble dans l'eau mais soluble dans le diméthylsulfoxyde.

5 Comme pour les autres substituants R on met en oeuvre le même procédé, leur préparation ne sera pas décrite en détail ; seules seront indiquées les matières premières de départ et les caractéristiques des produits obtenus.

EXEMPLE 2

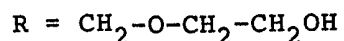
10 Carboxy-3 difluoro-6,8 dihydro-1,4 fluoro-éthyle-1 oxo-4 quinoléine.



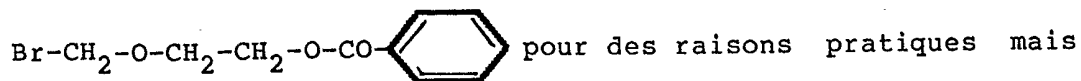
15 La matière première de départ RX est $ClCH_2-CH_2F$. Rendements 90,3 % (condensation) et 96,2 % (hydrolyse) d'une poudre blanche fondant avec sublimation à 268°C (Tottoli) dont l'analyse élémentaire montre une parfaite correspondance avec la formule $C_{12}H_8F_3NO_3$. Ce composé est insoluble dans l'eau et dans le diméthylsulfoxyde.

EXEMPLE 3

20 Carboxy-3 difluoro-6,8 dihydro-1,4 (ω-hydroxy éthoxy)méthyle-1 oxo-4 quinoléine



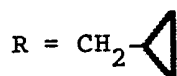
La matière première de départ RX est



25 la substitution benzoxy s'élimine lors de l'hydrolyse terminale. Rendements 56 % (condensation) et 73,5 % (hydrolyse) d'une poudre blanche fondant à 218°C (Tottoli) dont l'analyse élémentaire montre une bonne correspondance avec la formule $C_{13}H_{11}F_2NO_5$. Ce composé est insoluble dans l'eau mais soluble dans le diméthylsulfoxyde.

EXEMPLE 4

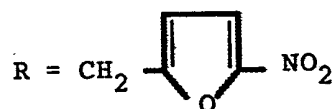
Carboxy-3 difluoro-6,8 dihydro-1,4 cyclopropane-méthyle-1
oxo-4 quinoléine



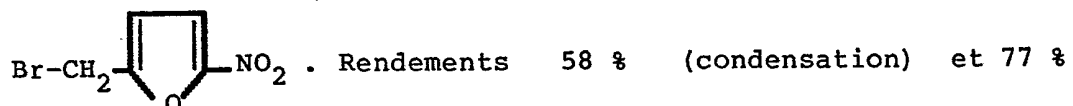
- 5 La matière première de départ RX représente $\text{Br-CH}_2 - \triangle$.
Rendements 67 % (condensation) et 88,4 % (hydrolyse) d'une
poudre blanche fondant à 204°C (Tottoli) dont l'analyse
élémentaire montre une parfaite correspondance avec la formule
10 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_3$. Ce composé est insoluble dans l'eau mais soluble
dans le diméthylsulfoxyde.

EXEMPLE 5

Carboxy-3 difluoro-6,8 dihydro-1,4 (nitro-4 furane-yl-2)
méthyle-1 oxo-4 quinoléine



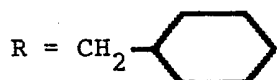
- 15 La matière première de départ RX est



- Rendements 58 % (condensation) et 77 %
(hydrolyse) d'une poudre beige fondant à 210 - 215°C (Tottoli),
dont l'analyse élémentaire montre une parfaite correspondance
avec la formule $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$. Ce composé est insoluble dans
20 l'eau mais soluble dans le diméthylsulfoxyde.

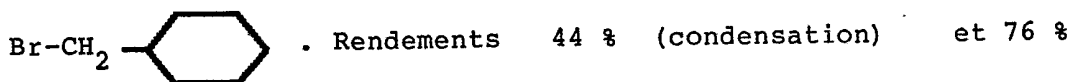
EXEMPLE 6

Carboxy-3 difluoro-6,8 dihydro-1,4 cyclohexylméthyle oxo-4
quinoléine



- 7 -

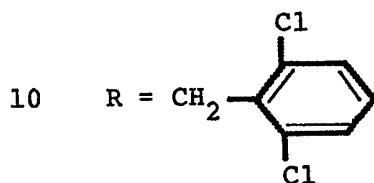
La matière première de départ RX est



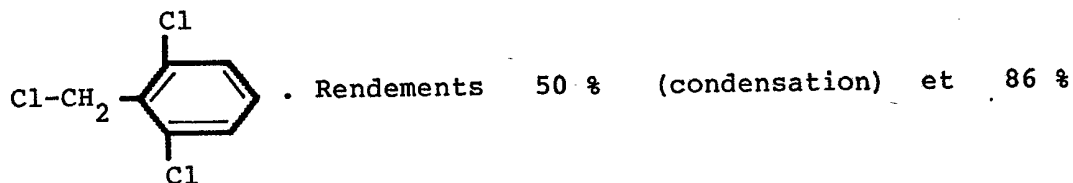
(hydrolyse) d'une poudre blanche fondant à 241°C (Tottoli), dont l'analyse élémentaire montre une parfaite correspondance avec la formule C₁₇H₁₆F₂NO₃. Ce composé est insoluble dans l'eau et dans le diméthylsulfoxyde.

EXEMPLE 7

Carboxy-3 difluoro-6,8 dihydro-1,4 (dichloro-2,6 phényle)-méthyle-1 oxo-4 quinoléine



La matière première de départ RX est



(hydrolyse) d'une poudre blanche fondant à 272°C (Tottoli) dont l'analyse élémentaire montre une parfaite correspondance avec la formule C₁₇H₉Cl₂F₂NO₃. Ce composé est insoluble dans l'eau et dans le diméthylsulfoxyde.

TOXICITE

La toxicité des composés selon l'invention a été déterminée, par voie orale, par les méthodes usuelles, sur le rat et la souris. Les valeurs des DL₅₀ étaient comprises entre 1320 et 1940 mg/kg pour le rat et entre 910 et 1430 mg/kg pour la souris.

Les tests usuels pour déceler une éventuelle mutagénèse ou clastogénèse (test Ames, test du micro-noyau et culture de lymphocytes) se sont révélés négatifs.

BACTERIOLOGIE

- 5 A) L'activité bactéricide des composés selon l'invention a été déterminée sur différents micro-organismes ainsi que cela est décrit ci-après.

10 Des dilutions en série des composés à tester et des composés de référence ont été préparées dans un bouillon obtenu par infusion de coeur et de cerveau broyés (Oxoid CM 225), en une méthode à deux étapes, entre 1000 µg/ml et 0,5 µg/ml.

15 Les micro-organismes utilisés avaient été cultivés sur des agars de Trypton Soja (ATS, Oxoid CM 131) et contrôlés quant à leur viabilité et pureté. Des inoculats standards ont été préparés en injectant des pentes d'ATS et en les faisant incubier à 37°C pendant 24 heures. Les croissances bactériennes résultantes ont alors été reprises par addition de
20 sérum physiologique stérile et agitées avec des billes de verre. Les suspensions de micro-organismes ont été standardisées, pour donner des transmissions de 50 % à 520 nM, sur un spectrophotomètre SP 600. Les courbes d'étalonnage montrent que ceci conduit à des colonies unitaires d'environ 10⁸ micro-organismes par ml.

25 Des portions aliquots de 0,1 ml de ces suspensions ont été utilisées, pour inoculer chacune des dilutions en série, préparées pour les composés, dans un bouillon obtenu par infusion de coeur et de cerveau broyés.

30 L'ensemble des dilutions ont été incubées à 37°C, pendant 24 heures, pour inspecter et pour constater la présence ou l'absence d'une croissance qui est mise en évidence par la turbidité du milieu. La concentration la plus basse n'amenant

aucune croissance du micro-organisme testé est reconnue comme concentration inhibitoire minimum du composé pour le micro-organisme considéré.

5 Chacun des récipients de culture ne présentant pas de croissance a été ensuite recultivé sur des plaques d'ATS et incubé à 37°C, pendant 24 heures. Les plaques ont été alors inspectées pour constater la présence ou l'absence de croissance aux points d'inoculation. La plus basse concentration du composé testé qui n'a amené aucune croissance
10 de la sous-culture a été retenue comme concentration microbicide minimum (CMM). CIM et CMM sont exprimées en µg/ml.

Les résultats ont été reportés dans le tableau suivant en comparaison avec ceux obtenus pour deux composés de référence, le nitrofuraxazole et l'acide pipémidique. Les
15 abréviations dans ce tableau ont la signification suivante :

	S.a.	: Staphylococcus aureus	ATCC 6538
	S.p.	: Streptococcus pyogenes	NCTC 8198
	P.a.	: Pseudomonas aeruginosa	ATCC 9027
	E.c.	: Escherichia coli	NCTC 8196
20	P.m.	: Proteus mirabilis	NCTC 8559
	S.e.	: Salmonella enteritidis	NCTC 6676
	S.b.	: Shigella boydii	NCTC 9328
	Nif.	: Nifuroxazide	
	Pip.	: Acide pipémidique	
25	M.T.	: Micro-organisme testé	

B) L'activité bactériostatique des composés selon l'invention a également été recherchée sur des micro-organismes que l'on trouve plus particulièrement dans les gastro-entérites.

30 Cette expérimentation a été conduite dans une gélose de Mueller - Hinton, les composés à tester étant dissous dans le diméthylsulfoxyde (avec un témoin diméthylsulfoxyde), à des

- concentrations croissantes allant de 0,01 à 100 µg. Les souches utilisées ont été les suivantes : Vibrio Cholerae (3 souches respectivement d'Europe, d'Afrique et d'Asie du Sud Est), Vibrio Parahemolyticus, Vibrio Alginolyticus, Aeromonas Hydrophila Sobria et Salmonella. On a trouvé que les concentrations inhibitoires minimum, pour les sept composés selon l'invention, étaient comprises entre 0,5 et 1 µg par souche de Salmonella et entre 0,1 et 0,5 µg pour les autres souches, ce qui confirme une forte activité bactériostatique.
- 10 C) Cette expérimentation a été complétée par un test in vivo sur des lots de chacun 10 souris SWISS pesant environ 20 g et traitées oralement par les composés selon l'invention. Pour chaque composé on a utilisé trois doses et, dans chaque lot, les urines ont été recueillies, pour l'évaluation de leur
- 15 activité bactéricide, sur des cultures de Vibrio Cholerae Ogawa (10^6 par ml), sur gélose de Mueller - Hinton. L'activité a été appréciée, après une incubation de 24 heures à 37°C, par une valeur du dosage en mm de la zone d'inhibition de croissance de la souche autour du point d'introduction dans la gélose. On a
- 20 utilisé, comme témoin négatif, le Nifuroxazide et, comme témoin positif, l'acide pipémidique. Les doses administrées aux souris ont été de 0,5, 1 et 2,5 µg pour les composés des exemples 1 à 5 et de 1, 2,5 et 5 µg pour les composés des exemples 6 et 7 qui sont apparus moins actifs dans
- 25 l'expérimentation précédente.

Dans ce test, l'activité des composés selon l'invention a été obtenue à des doses d'environ 1 µg pour les composés des exemples 1 à 5 et à des doses comprises entre 1 et 2,5 µg pour les composés des exemples 6 et 7.

30 PRESENTATION - POSOLOGIE

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention peuvent être présentés en comprimés ou en gélules contenant 0,1 à 0,5 g de principe actif, par dose unitaire.

Pour l'administration orale, la posologie quotidienne usuelle est de 0,5 à 2 g.

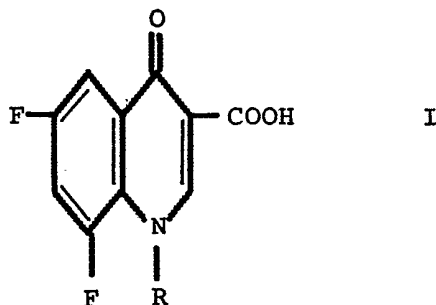
5 Sous forme injectable, les doses unitaires comprennent 0,1 g de principe actif conditionné en ampoules devant être mises en suspension extemporanément avant l'injection. La posologie quotidienne, pour l'homme, est de 1 à 3 ampoules.

T A B L E A U

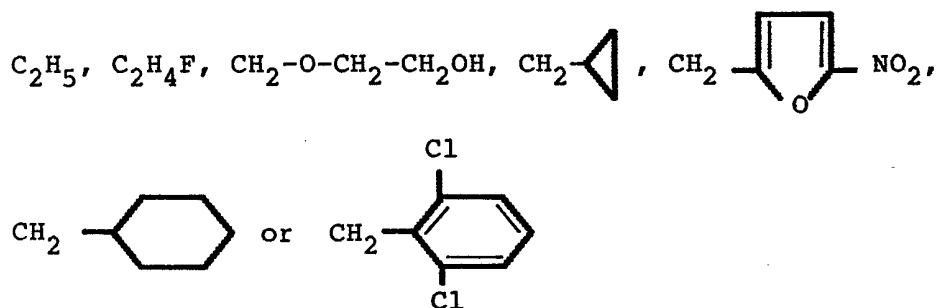
Composé	M.T.	S.a	S.p.	P.a.	E.c.	P.m.	S.e.	S.b.
Nif.	CIM	8	1	500	4	500	500	8
	CMM	8	1	500	4	500	500	8
Pip.	CIM	2	4	1	4	4	4	4
	CMM	250	125	16	4	8	8	4
1	CIM	32	16	32	8	1	2	1
	CMM	32	32	64	8	2	4	1
2	CIM	4	32	8	32	4	4	8
	CMM	8	32	8	32	8	8	16
3	CIM	4	2	8	4	32	32	8
	CMM	8	4	16	8	32	32	8
4	CIM	64	4	8	64	1	2	32
	CMM	64	4	16	64	2	4	32
5	CIM	16	8	2	64	16	125	32
	CMM	64	32	2	64	32	125	32
6	CIM	8	16	4	64	8	4	8
	CMM	16	16	8	64	8	4	8
7	CIM	8	32	8	1	2	2	16
	CMM	8	64	8	2	4	4	32

REVENDICATIONS

1°) Dérivés de la quinoléine répondant à la formule :



dans laquelle R représente :



- 5 2°) Procédé de préparation des composés selon la
 revendication 1 consistant à faire réagir, dans la
 diméthylformamide, pendant 12 à 24 heures, à une température
 comprise entre 70 et 95°C, la difluoro-6,8 dihydro-1,4
 éthoxycarbonyle-3 oxo-4 quinoléine avec un excès de 2 à 5
 10 moles du composé RX pour 1 mole de quinoléine, en présence de
 K_2CO_3 puis à soumettre à l'hydrolyse l'ester en position 3
 obtenu par un traitement à l'acide chlorhydrique au reflux.