

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

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

**2 668 149**

②1 N° d'enregistrement national :

**90 12872**

⑤1 Int Cl<sup>5</sup> : C 07 D 401/10; A 61 K 31/47/(C 07 D 401/10, 215:227,  
211:22)

①2

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 18.10.90.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 24.04.92 Bulletin 92/17.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

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

⑦2 Inventeur(s) : *Frost Jonathan et Lardenois Patrick.*

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : *Ludwig Jacques Synthelabo Service  
Brevets.*

⑤4 Le 1-(3,4-dihydro-2-oxo-1H-quinoléin-6-yl)-2-[4-(2-phényléthyl)pipéridin-1-yl]éthanol, sa préparation et son application en thérapeutique.

⑤7 Le 1-(3,4-dihydro-2-oxo-1H-quinoléin-6-yl)-2-[4-(2-phényléthyl)pipéridin-1-yl]éthanol est utile comme substance active de médicament.

**FR 2 668 149 - A1**

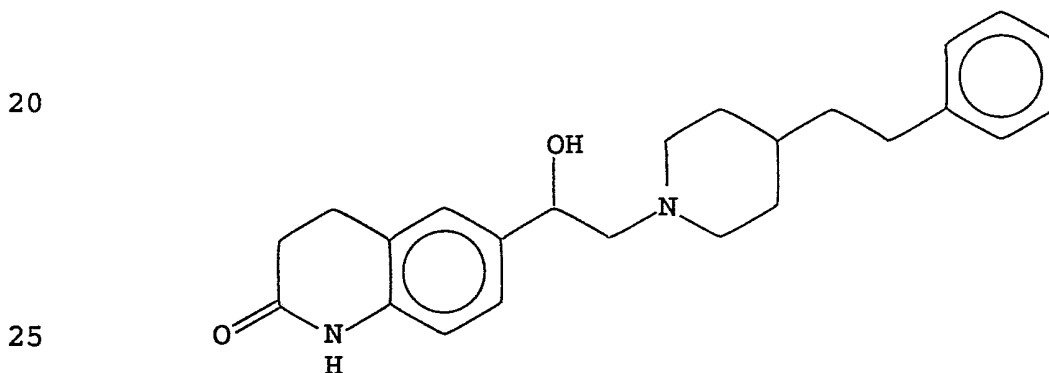


La présente invention a pour objet le 1-(3,4-dihydro-2-oxo-1H-quinoléin-6-yl)-2-[4-(2-phényléthyl)pipéridin-1-yl]éthanol, sa préparation et son application en thérapeutique.

5 La demande de brevet GB-2071094 contient une formule chimique générale qui englobe de très nombreux composés, et en particulier le composé de l'invention. Toutefois cette demande ne décrit pas ce dernier, ni d'ailleurs aucun dérivé analogue comportant un groupe [4-(2-phényléthyl)pipéridin-1-yle]. Le  
10 composé de l'invention est donc à considérer comme nouveau.

Par ailleurs la demande de brevet citée énumère un certain nombre d'utilisations thérapeutiques des composés qu'elle décrit, utilisations parmi lesquelles ne figurent pas celles  
15 de l'invention.

Le composé de l'invention, qui répond à la formule



peut exister à l'état de base libre ou de sel d'addition à un acide. Sa molécule contenant un atome de carbone asymétrique,  
30 il peut encore exister sous forme d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères. Ces diverses formes font bien entendre partie de l'invention.

L'exemple suivant illustre la préparation du composé de l'invention. La 6-(2-chloro-1-oxoéthyl)-3,4-dihydro-1H-quinoléin-2-one de départ est décrite dans la demande de brevet citée,  
35 et la 4-(2-phényléthyl)pipéridine est décrite dans C.A., 52, 8138a (1958). Les microanalyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment la structure du produit obtenu.

Exemple

Dans un ballon placé sous azote on introduit 3,35 g (15  
mmoles) de 6-(2-chloro-1-oxoéthyl)-3,4-dihydro-1*H*-quinoléin-  
5 2-one, 3,38 g (15 mmoles) de chlorhydrate de 4-(2-phényl-  
éthyl)pipéridine, 3 g ( $\approx$ 30 mmoles) de carbonate de sodium,  
80 ml d'éthanol et 20 ml d'eau.

On chauffe le mélange au reflux pendant 45mn, on le refroidit,  
et ajoute 7 g de borohydrure de potassium et on agite le  
10 mélange pendant 4h.

On ajoute 150 ml d'eau, on agite encore pendant 30mn, on  
filtre le précipité, on le lave à l'eau, on l'essore et on le  
sèche, ce qui fournit 4,1 g de produit.

On le purifie par chromatographie sur colonne de gel de  
15 silice en éluant avec un mélange 9/1 de dichlorométhane/mé-  
thanol, puis par recristallisation dans l'éthanol. On isole  
 finalement 3,55 g de produit pur.

Point de fusion : 164-165°C.

20 Le composé de l'invention a fait l'objet d'essais pharmacolo-  
giques qui ont mis en évidence son intérêt comme substance  
active de médicament.

Ainsi, en particulier, l'activité neuroprotectrice du composé  
25 de l'invention a été montrée dans un modèle d'ischémie focale  
par ligature de l'artère cérébrale moyenne chez la souris,  
selon une méthode analogue à celle décrite dans *Brain Re-  
search*, 522, (1990), 290-307. Six jours après occlusion de  
l'artère cérébrale moyenne par électrocoagulation sous anes-  
30 thésie à l'halothane, les souris sont à nouveau anesthésiées  
et le cortex cérébral ipsilatéral à l'occlusion est prélevé.  
Après homogénéisation du tissu, l'étendue de l'infarctus  
cérébral est évaluée par mesure de l'augmentation de la  
densité des sites benzodiazépiniques périphériques ( $\omega_3$ ) à  
35 l'aide du composé [ $^3\text{H}$ ]-PK 11195 de New England Nuclear.  
Les traitements sont administrés curativement aux temps 5mn,  
3h, 6h, 18h et 24h, par voie intrapéritonéale.

Avec le composé de l'invention, la réduction de la taille de

la lésion va de 43% (à la dose de 1 mg/kg) jusqu'à 62% (à la dose de 10 mg/kg).

Le composé de l'invention a également fait l'objet d'un essai  
5 d'inhibition de la liaison de la [<sup>3</sup>H]-(+)-3-(3-hydroxyphényl)-N-(1-propyl)pipéridine ([<sup>3</sup>H]-(+)-3-PPP) aux récepteurs  $\sigma$  du cerveau de rat, d'après le protocole décrit par Largent et coll., dans J. Pharmacol. Exp. Ther., 238, 739-748 (1986).

10 On sacrifie des rats mâles Sprague-Dawley de 150 à 200 g, et on en homogénéise le cortex cérébral dans 25 volumes de tampon Tris-HCl à 50 mM (pH = 7,4 à 25°C) glacé, au moyen d'un appareil Ultra-Turrax™. On lave le mélange deux fois en  
15 le centrifugeant pendant 10 mn à 45000×g et en remettant le culot en suspension dans du tampon frais. On dilue le culot lavé dans 20 volumes de tampon Tris-HCl à 50 mM (pH = 8,0 à 22°C), et on fait incuber des fractions aliquotes de 75  $\mu$ l dans un volume final de 250  $\mu$ l à 2 nM de [<sup>3</sup>H]-(+)-3-PPP (activité spécifique : 90 Ci/mmmole, d'origine New England  
20 Nuclear), pendant 90 mn à 25°C, en l'absence ou en présence de substance compétitrice.

Après incubation on récupère les membranes par filtration sur des filtres Whatman GF/B™, traités avec de la polyéthylène-  
25 imine à 0,05%, avec un appareil Skatron Cell Harvester™, et on les lave avec environ 2,5 ml de tampon Tris-HCl (pH = 7,7 à 0°C) glacé.

On détermine la liaison non spécifique avec du halopéridol  
30 1 $\mu$ M, on analyse les données selon les méthodes usuelles, et on calcule la concentration CI<sub>50</sub>, qui inhibe de 50% la liaison du [<sup>3</sup>H]-(+)-3PPP.

La CI<sub>50</sub> du composé de l'invention est de 0,013  $\mu$ M.

35

D'autres essais effectués *in vivo* sur la souris ont par ailleurs montré que le composé selon l'invention a des propriétés anticonvulsivantes vis-à-vis des effets du N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

Les résultats des essais effectués sur le composé de l'invention suggèrent qu'il peut être utilisé pour le traitement et la prévention de désordres cérébraux tels que ceux qui sont consécutifs, par exemple, à une attaque ischémique, un arrêt  
5 cardiaque ou respiratoire, une thrombose ou une embolie cérébrale, pour le traitement de la sénilité cérébrale, de la démence consécutive aux infarctus multiples, de la démence sénile, par exemple de la maladie d'Alzheimer ou de la maladie de Pick, pour le traitement de l'atrophie olivo-ponto-  
10 cérébelleuse et d'autres maladies neurodégénératives telles que la chorée de Huntington, pour le traitement de la schizophrénie, pour le traitement des traumatismes crâniens ou spinaux, pour le traitement des états convulsifs et pour le traitement de certains cancers.

15

A cet effet il peut être présenté sous toutes formes pharmaceutiques adaptées à l'administration entérale ou parentérale, en association avec des excipients appropriés, par exemple sous forme de comprimés, dragées, gélules, capsules,  
20 suppositoires, solutions ou suspensions buvables ou injectables, dosés pour permettre une administration journalière de 1 à 1000 mg de substance active.

## Revendications

1. Le 1-(3,4-dihydro-2-oxo-1*H*-quinoléin-6-yl)-2-[4-(2-phényl-  
éthyl)pipéridin-1-yl]éthanol, à l'état de base libre ou de  
5 sel d'addition à un acide, sous forme d'énantiomère pur ou  
d'un mélange d'énantiomères.

2. Médicament caractérisé en ce qu'il contient le 1-(3,4-dih-  
ydro-2-oxo-1*H*-quinoléin-6-yl)-2-[4-(2-phényléthyl)pipéridin-  
10 1-yl]éthanol, à l'état de base libre ou de sel d'addition à  
un acide, sous forme d'énantiomère pur ou d'un mélange  
d'énantiomères.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 351 282 (SYNTHELABO) * Document entier * -----	1,2
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C 07 D 401/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
25-06-1991		VAN BIJLEN H.
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.92 (P0413)